

Структурно-функциональные параметры эритроцитов как предикторы неблагоприятного исхода у пациентов с колоректальным раком

М.В. Кручинина^{✉1,2}, М.Ф. Осипенко², А.А. Громов¹, А.В. Стариков³

¹Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики» СО РАН, Новосибирск, Россия;

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия;

³ГБУЗ НСО «Новосибирский областной онкологический диспансер», Новосибирск, Россия

Аннотация

Цель. Выявить особенности жирных кислот в мембранах эритроцитов и сыворотке крови, электрические и вязкоупругие параметры эритроцитов для оценки их способности быть предикторами неблагоприятного исхода у пациентов с колоректальным раком (КРР).

Материалы и методы. Обследованы 112 человек – средний возраст 63,1±9,5 года (62 мужчины, 50 женщин) с КРР I–IV стадий. Пациенты разделены на 2 группы в зависимости от исхода заболевания через 6 лет наблюдения: 1-я группа – со стабилизацией заболевания ($n=55$), 2-я группа ($n=57$) – с неблагоприятным исходом. Исследование жирных кислот (ЖК) состава мембран эритроцитов, сыворотки крови проведено с помощью газовой хроматографии/масс-спектрометрии – системы на основе трех квадруполов Agilent 7000B (США). Электрические, вязкоупругие параметры эритроцитов изучены с использованием метода диэлектрофореза.

Результаты. Неблагоприятный исход у пациентов с КРР ассоциирован с повышенными уровнями докозапентаеновой C22:5n-3 ($p=0,0003$), докозагексаеновой C22:6n-3 ($p=0,001$), докозатетраеновой C22:4n-6 ($p=0,004$), суммарного содержания омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) ($p=0,0004$) в мембранах эритроцитов, эйкозодиеновой кислоты (C20:2n-6) в мембранах эритроцитов ($p=0,03$) и сыворотке крови ($p=0,01$) и, напротив, сниженными уровнями соотношений насыщенные жирные кислоты (НЖК) / ПНЖК ($p=0,004$), НЖК / ненасыщенные жирные кислоты (ННЖК) ($p=0,01$) и концентрации миристиновой ЖК C14:0 ($p=0,03$) в мембранах эритроцитов, а также рядом изменений электрических, вязкоупругих параметров эритроцитов: с повышенным гемолизом эритроцитов на высоких частотах (10^6 Гц – $p=0,0006$ и 5×10^5 Гц – $p=0,046$), повышенными индексами агрегации на низких частотах (10^5 Гц – $p=0,04$ и 5×10^4 Гц – $p=0,047$), а также смещением равновесной частоты в высокочастотный диапазон ($p=0,036$). У пациентов со I–II стадиями КРР наибольшую значимость для дифференцирования исходов заболевания имели омега-6 ПНЖК – эйкозодиеновая кислота C20:2n-6 ($p=0,006$), докозатетраеновая кислота C22:4n-6 ($p=0,012$), несколько меньшую – омега-3 ПНЖК – суммарное содержание их в мембранах эритроцитов ($p=0,0129$), докозагексаеновая кислота C22:6n-3 ($p=0,0169$), суммарное содержание (C20:5n-3 + C22:6n-3) в мембранах эритроцитов ($p=0,0198$), докозатетраеновая кислота C22:4n-6 ($p=0,022$). Как и в общей группе пациентов с КРР, степень гемолиза на частоте 10^6 Гц была предиктором неблагоприятного исхода у лиц с ранними стадиями онкологического процесса. При проведении ROC-анализа выявлен высокий потенциал пальмитиновой кислоты в мембранах эритроцитов для предикции неблагоприятного исхода КРР (AUC 0,786, 95% доверительный интервал 0,638–0,901, чувствительность 84,4%, специфичность 68,2%). Диагностическая модель, включающая 5 параметров – эритроцитарные уровни C16:0, НЖК/ПНЖК, ННЖК, ПНЖК и сывороточный уровень C20:2n-6, – имела AUC 0,663 (95% доверительный интервал 0,483–0,801) с наиболее высокой чувствительностью (85,2%), но невысокой специфичностью (60,1%) для прогноза неблагоприятного исхода при КРР.

Заключение. ЖК мембран эритроцитов, сыворотки крови, электрические, вязкоупругие параметры эритроцитов следует рассматривать как перспективные биомаркеры-предикторы у пациентов с КРР, требующие дальнейшего изучения.

Ключевые слова: колоректальный рак, прогноз, жирные кислоты, сыворотка, эритроциты, диэлектрофорез

Для цитирования: Кручинина М.В., Осипенко М.Ф., Громов А.А., Стариков А.В. Структурно-функциональные параметры эритроцитов как предикторы неблагоприятного исхода у пациентов с колоректальным раком. Терапевтический архив. 2025;97(8):668–679. DOI: 10.26442/00403660.2025.08.203336

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Введение

Колоректальный рак (КРР) – вторая по распространенности причина смерти от рака во всем мире, от него умирают около 600 тыс. человек в год [1]. Исход лечения пациентов с раком толстой кишки во многом зависит от стадии, на которой диагностирована опухоль [2, 3]. По-прежнему в значительной части случаев отмечено позднее выявление заболевания с плохим прогнозом. В настоящее время с развитием технологий «омик» выявляется все больше биомаркеров, позволяющих оценить прогноз КРР, таких как геномные, протеомные и метаболомные, предполагающие сочетание методов жидкостной/газовой хроматографии,

масс-спектрометрии и ядерного магнитного резонанса и др. [4, 5]. Диагностическая точность использования нетаргетного профилирования методами газовой хроматографии, масс-спектрометрии и программного обеспечения MarkerView для анализа данных в установлении прогноза при КРР составила около 97,2% [6].

Высокая скорость размножения раковых клеток требует большого количества липидов в качестве строительных блоков для биологических мембран [7–9]. Состав липидов и профиль жирных кислот (ЖК) меняется в процессе прогрессирования рака, косвенно свидетельствуя, что липиды – важные сигнальные молекулы и могут использоваться

Информация об авторах / Information about the authors

✉Кручинина Маргарита Витальевна – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. гастроэнтерологии, вед. науч. сот. лаб. гастроэнтерологии НИИ ТПМ – филиала ФГБНУ ФИЦ ИГиГ СО РАН, проф. каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО НГМУ. E-mail: kruchmargo@yandex.ru

Осипенко Марина Федоровна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО НГМУ

✉Margarita V. Kruchinina. E-mail: kruchmargo@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0077-3823

Marina F. Osipenko. ORCID: 0000-0002-5156-2842

Structural and functional parameters of erythrocytes as predictors of unfavorable outcome in patients with colorectal cancer

Margarita V. Kruchinina^{✉1,2}, Marina F. Osipenko², Andrei A. Gromov¹, Andrei V. Starikov³

¹Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Novosibirsk, Russia;

²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia;

³Novosibirsk Regional Oncology Dispensary, Novosibirsk, Russia

Abstract

Aim. Identification the characteristics of fatty acids (FAs) in erythrocyte membranes and in blood serum, as well as the electrical and viscoelastic parameters of erythrocytes to assess their ability to be predictors of an unfavorable outcome in patients with colorectal cancer (CRC).

Materials and methods. 112 people with an average age of 63.1 ± 9.5 years (62 men, 50 women) with CRC of stages I–IV were examined. The patients were divided into 2 groups depending on the outcome of the disease after 6 years of follow-up: group 1 – with stabilization of the disease ($n=55$), group 2 ($n=57$) – with an unfavorable outcome. The FA composition of erythrocyte membranes and blood serum was studied using gas chromatography/mass spectrometry, a system based on three Agilent 7000B quadrupoles (USA). The electrical and viscoelastic parameters of erythrocytes were studied using the method of dielectrophoresis.

Results. An unfavorable outcome in patients with CRC is associated with elevated levels of docosapentaenoic acid (C22:5n-3) ($p=0.0003$), docosahexaenoic acid (C22:6n-3) ($p=0.001$), docosatetraenoic acid (C22:4n-6) ($p=0.004$), and total omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) ($p=0.0004$) in erythrocyte membranes, eicosadienoic acid (C20:2 n-6) in erythrocyte membranes ($p=0.03$) and blood serum ($p=0.01$), and, conversely, reduced levels of ratios saturated fatty acids (SFA)/PUFA ($p=0.004$), SFA / unsaturated fatty acids (USFA) ($p=0.01$) and concentrations of myristic FA (C14:0) ($p=0.03$) in erythrocyte membranes, as well as with a number of changes in electrical, viscoelastic parameters of red blood cells: with increased hemolysis of red blood cells at high frequencies (10^6 Hz – $p=0.0006$ and 5×10^5 Hz – $p=0.046$), increased aggregation indices at low frequencies (10^5 Hz – $p=0.04$ and 5×10^4 Hz – $p=0.047$), as well as a shift in the crossover frequency to the high frequency range ($p=0.036$). In patients with stages 1–2 of CRC, omega-6 PUFAs, eicosadienoic acid C20:2n-6 ($p=0.006$), docosatetraenoic acid C22:4n-6 ($p=0.012$), were of the greatest importance for differentiating disease outcomes, while total content omega-3 PUFAs in erythrocyte membranes ($p=0.0129$), docosahexaenoic acid C22:6 n-3 ($p=0.0169$), total content (C20:5n-3+C22:6n-3) in erythrocyte membranes ($p=0.0198$), docosapentaenoic acid C22:5 n-3 ($p=0.022$) were slightly less important. As in the general group of patients with CRC, the degree of hemolysis at a frequency of 10^6 Hz was a predictor of an unfavorable outcome in people with early stages of the oncological process. ROC analysis revealed a high potential of palmitic acid in erythrocyte membranes to predict an unfavorable CRC outcome (AUC 0.786, 95% confidence interval 0.638–0.901, sensitivity 84.4%, specificity 68.2%). The diagnostic model, which included five parameters – erythrocyte levels C16:0, ratio SFA/PUFA, total USFA, total PUFA, and serum levels C20:2n-6, had an AUC of 0.663 (95% confidence interval 0.483–0.801) with the highest sensitivity of 85.2%, but not high specificity of 60.1% for predicting an unfavorable outcome in CRC.

Conclusion. Fatty acids of erythrocyte membranes, blood serum, electrical, and viscoelastic parameters of erythrocytes should be considered as promising biomarker predictors in patients with CRC that require further study.

Keywords: colorectal cancer, prognosis, fatty acids, serum, erythrocytes, dielectrophoresis

For citation: Kruchinina MV, Osipenko MF, Gromov AA, Starikov AV. Structural and functional parameters of erythrocytes as predictors of unfavorable outcome in patients with colorectal cancer. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2025;97(8):668–679. DOI: 10.26442/00403660.2025.08.203336

в качестве биомаркеров для определения стадии и прогноза КРР [10–12].

Имеется информация об использовании ряда параметров эритроцитов для прогнозирования течения КРР: средний корпускулярный объем эритроцитов, ширина распределения клеток [13, 14] в сочетании с низкой концентрацией гемоглобина, количеством эритроцитов и уровнем гематокрита [15], состоянием гиперкоагуляции [16], аномальные значения среднего содержания гемоглобина в эритроците [17]. В наших предыдущих работах показаны особенности электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов в зависимости от стадии КРР, локализации опухоли [18, 19].

Цель исследования – выявить особенности ЖК в мембранах эритроцитов и сыворотке крови, электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов для оценки их способности быть предикторами неблагоприятного исхода у пациентов с КРР.

Материалы и методы

В исследовании проанализированы исходные данные пациентов (112 человек – средний возраст $63,1 \pm 9,5$ года, 62 мужчины, 50 женщин) с КРР, обследованных на базе ГБУЗ НСО «Новосибирский областной онкологический диспансер», с гистологически подтвержденным КРР (аденокарцинома) в 2017–2018 гг., для которых имелась информация об исходах заболевания через 6 лет наблюдения.

Критерии невключения в исследование: диетические ограничения из-за непроходимости кишечника, серьезные сопутствующие заболевания (тяжелое течение сахарного диабета, выраженная печеночная или почечная недостаточность или гиперлипидемия, требующие лечения препаратами), наличие в анамнезе других злокачественных новообразований. Диагноз КРР выставлялся в соответствии с комбинированными клиническими критериями. Всем пациентам опухоль толстой кишки диагностирована впервые. На основании комплексного клинико-инструменталь-

Информация об авторах / Information about the authors

Громов Андрей Александрович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, руководитель Центра профилактики тромбозов НИИ ТПМ – филиала ФГБНУ ФИЦ ИЦиГ СО РАН

Стариков Андрей Владимирович – врач-онколог ГБУЗ НСО НОКОД

Andrei A. Gromov. ORCID: 0000-0001-9254-4192

Andrei V. Starikov. ORCID: 0009-0009-6776-3401

ного обследования после операции определялась стадия опухоли толстой кишки в соответствии с классификацией по TNM [20].

Через 6 лет наблюдения у 55 человек состояние стабилизировалось (1-я группа), в 57 случаях отмечены неблагоприятные исходы (2-я группа), под которыми подразумевали прогрессирование заболевания с метастазированием, рецидивом опухоли ($n=10$), у большей части пациентов – смертельные исходы ($n=47$). Группы пациентов оказались сопоставимы по возрасту, полу, преобладающей левосторонней локализации опухоли в кишке (72,7% в группе со стабилизацией и 71,9% в группе с прогрессированием; $p=0,718$). У большей части пациентов обеих групп выявлена аденокарцинома сигмовидной [17 (30,9%) пациентов в 1-й, 16 (28,1%) – во 2-й группе] и прямой кишки [26 (47,3%) и 23 (40,4%) пациентов в 1 и 2-й группах соответственно; $p=0,12$].

В 1-й группе со стабилизацией состояния у 34 (61,8%) пациентов установлена I [у 5 (9,1%)] и II [у 29 (52,7%)] стадии заболевания, в 21 (38,2%) случае – III и IV стадии [у 19 (34,5%) пациентов – III; у 2 (3,6%) – IV].

Во 2-й группе с неблагоприятными исходами I–II стадии KPP верифицированы у 25 (43,9%) человек [у 5 (8,8%) пациентов – I; у 20 (35,1%) – II стадия]. У 32 (56,2%) пациентов диагностированы отдаленные стадии KPP [в 14 (24,6%) случаях – III; в 18 (31,6%) – IV стадия].

В группе со стабильным состоянием ожидаемо исходно преобладали ранние (I–II стадии KPP), а с неблагоприятным исходом – отдаленные стадии заболевания (III–IV); $p=0,002$.

Исследование электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов проведено с помощью диэлектрофореза в неоднородном переменном электрическом поле с помощью электрооптической системы детекции клеток [21]. Содержание ЖК в мембранах эритроцитов и сыворотке крови определено с помощью методов газовой хроматографии/масс-спектрометрии (Agilent 7000B, США). Концентрации ЖК выражали в процентах. Предел обнаружения ЖК ≈ 1 мкг на образец [22].

При проведении статистического анализа оценена нормальность распределения количественных параметров с помощью метода Колмогорова–Смирнова. При нормальном распределении данные представлялись в виде средней арифметической вариационного ряда и среднеквадратического отклонения ($M \pm SD$), статистическая значимость различий оценена с помощью t -критерия Стьюдента. При отсутствии нормального распределения результаты представлены в виде медианы и 25 и 75-го процентилей (Me [25%; 75%]), для оценки значимости различий использовали критерий Манна–Уитни. Для оценки статистической значимости различий относительных показателей применяли критерий χ^2 Пирсона. Для определения потенциальных биомаркеров-предикторов неблагоприятного исхода провели процедуру нормализации электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов, концентрации ЖК по медиане с последующим применением методов парной статистики с помощью Volcano plot и дискриминантного анализа на основе ортогональных наименьших квадратов (Orthogonal Partial Least Squares Discriminant Analysis – OPLS-DA). Диагностическая точность оценена с помощью ROC-анализа. Рассчитана чувствительность, специфичность и площадь под ROC-кривой (AUC). Использовалось программное обеспечение MATLAB (R2019a, MathWorks) [23]. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости нулевой гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Корреляционный анализ проведен с использованием коэффициентов корреляции Пирсона (при нормальном распределении признаков), ранговые корреляции по Спирмену рассчитаны для переменных, не подчиняющихся нормальному распределению или принадлежащих интервальной шкале.

Исследование одобрено комитетом биомедицинской этики Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины (29.11.2016; протокол № 123). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты

Пациенты обеих групп с разными исходами KPP не различались по возрасту, полу, индексу массы тела, статусу курения. В группе с прогрессированием KPP оказалось больше лиц с систематическим потреблением алкоголя в прошлом и меньше непьющих по сравнению с группой со стабилизацией состояния ($p=0,003$). Показатели красной крови в группах сопоставимы при наличии тренда к повышению уровня скорости оседания эритроцитов в группе с неблагоприятным исходом ($p=0,081$), количество лейкоцитов и тромбоцитов выше в группе с прогрессированием KPP ($p=0,017$ и $p=0,039$ соответственно). Из показателей липидного профиля у пациентов с неблагоприятным исходом содержание холестерина липопротеинов высокой плотности ниже ($p=0,032$), а уровень холестерина липопротеинов низкой плотности имел тенденцию к повышению ($p=0,064$). Следует отметить сниженный уровень альбумина ($p=0,0001$) и повышенный уровень глюкозы крови натощак ($p=0,015$) у лиц с неблагоприятными исходами KPP. Уровень железа сыворотки демонстрировал тенденцию к снижению в группе пациентов с прогрессированием KPP, не достигающую уровня достоверности ($p=0,093$). Показатели печеночных проб находились в пределах референсных значений, не различаясь в группах.

Перед статистической обработкой проведена процедура нормализации уровней электрических, вязкоупругих показателей эритроцитов, содержания ЖК со средне-центрированным масштабированием данных (рис. 1).

В табл. 1 представлены результаты анализа с помощью метода Volcano plot (парная статистика) уровней ЖК мембран эритроцитов, сыворотки крови – потенциальных предикторов неблагоприятного исхода у пациентов с KPP.

Развитие неблагоприятного исхода у пациентов с KPP ассоциировано с повышенными уровнями докозапентаеновой C22:5n-3 ($p=0,0003$), докозагексаеновой C22:6n-3 ($p=0,001$), докозатетраеновой C22:4n-6 ($p=0,004$), суммарного содержания омега-3 полиненасыщенных жирных кислот – ПНЖК ($p=0,0004$) в мембранах эритроцитов, эйкозадиеновой кислоты C20:2 n-6 в мембранах эритроцитов ($p=0,03$) и сыворотке крови ($p=0,01$) и, напротив, со сниженными уровнями соотношений насыщенные жирные кислоты (НЖК) / ПНЖК ($p=0,004$), НЖК / ненасыщенные жирные кислоты (ННЖК) ($p=0,01$) и концентрации миристиновой ЖК C14:0 ($p=0,03$) в мембранах эритроцитов.

В табл. 2 представлены результаты статистической обработки электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов в группах пациентов с KPP со стабилизацией и неблагоприятным исходом.

Неблагоприятный исход у пациентов с KPP ассоциирован с повышенным гемолизом эритроцитов на высоких частотах (10^6 Гц – $p=0,0006$ и 5×10^5 Гц – $p=0,046$), повышенными индексами агрегации (ИА) на низких частотах (10^5 Гц – $p=0,04$ и 5×10^4 Гц – $p=0,047$), а также со смещением равновесной частоты в высокочастотный диапазон ($p=0,036$).

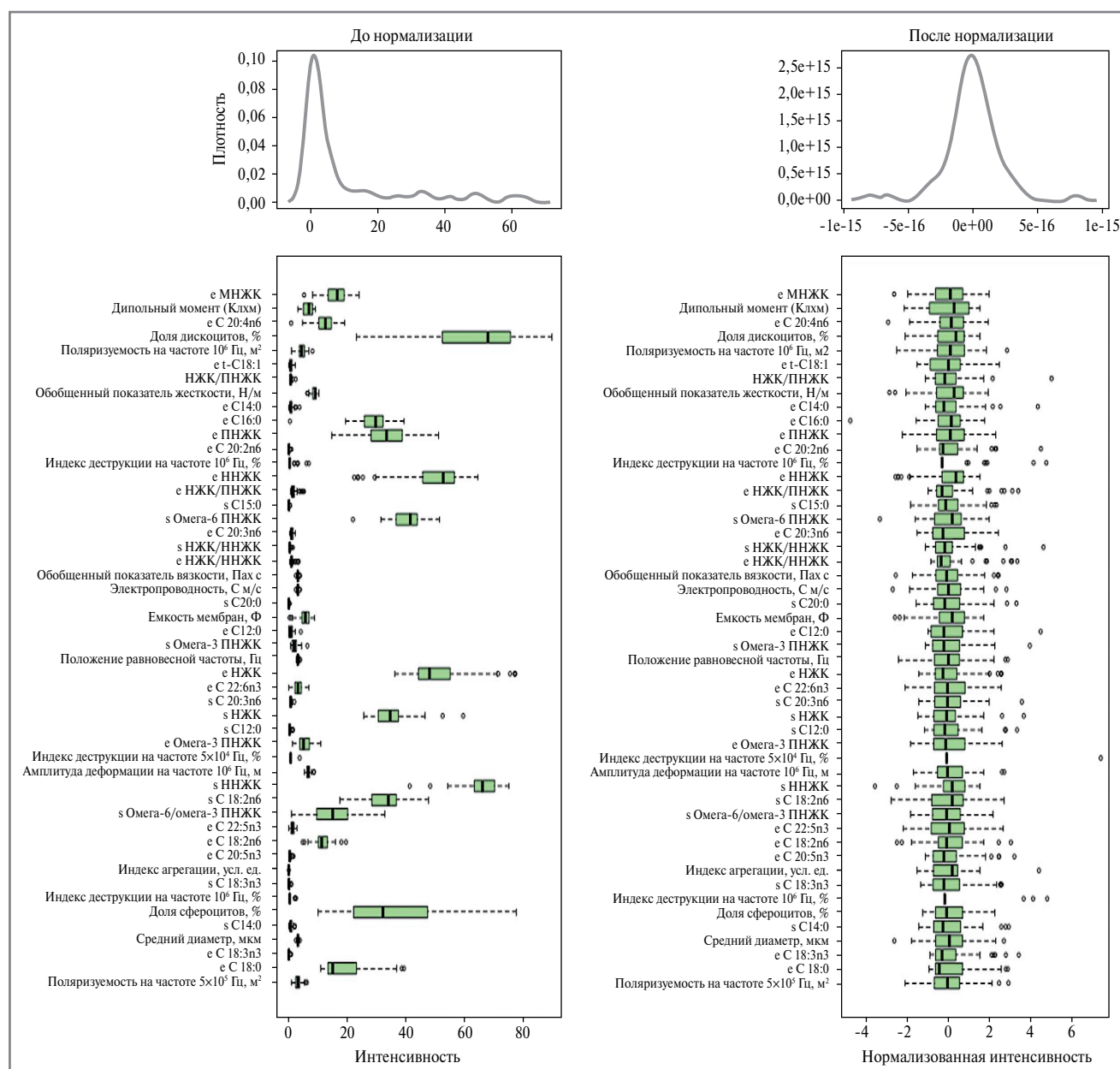


Рис. 1. Нормализация уровней электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов, содержания ЖК мембран эритроцитов, сыворотки крови (слева – уровни показателей до нормализации, справа – после нормализации).

Fig. 1. Normalization of the levels of electrical and viscoelastic parameters of erythrocytes, the content of fatty acids in erythrocyte membranes, and blood serum (on the left – levels of indicators before normalization, on the right – after normalization).

Установлены корреляции уровней ЖК мембран эритроцитов, сыворотки крови, вязкоупругих параметров эритроцитов с исходом заболевания: для эритроцитарных C22:5n-3 – $r=0,332$, $p=0,0001$; для C22:6n-3 – $r=0,336$, $p=0,0001$; для C22:4n-6 – $r=0,332$, $p=0,001$; для НЖК/ПНЖК – $r=-0,302$, $p=0,001$; сывороточной C20:2n-6 – $r=0,327$, $p=0,0001$; эритроцитарной C20:2n-6 – $r=0,261$, $p=0,006$; эритроцитарной C16:0 – $r=-0,247$, $p=0,009$; отношения НЖК/ПНЖК – $r=-0,289$, $p=0,002$. Индексы разрушения (ИД) эритроцитов на частоте 10^6 Гц, ИА на частоте 10^5 Гц, 5×10^5 Гц прямо коррелировали с неблагоприятным исходом КРР ($r=0,321$, $p=0,001$; $r=0,273$, $p=0,004$; $r=0,268$, $p=0,004$ соответственно). Со стадией КРР выявлены прямые ассоциации содержания эритроцитарных C22:5n-3

($r=0,242$; $p=0,004$), C22:6n-3 ($r=0,229$; $p=0,002$), сывороточной C20:2n-6 ($r=0,171$; $p=0,021$) и обратные – с эритроцитарными C14:0 ($r=-0,307$; $p=0,0001$), C16:0 ($r=-0,205$, $p=0,005$). Поздние стадии КРР прямо коррелировали с ИД эритроцитов на высоких – 10^6 Гц ($r=0,195$; $p=0,008$) и низких 5×10^5 Гц ($r=0,223$; $p=0,002$) частотах, ИА на низких частотах – 10^5 Гц ($r=0,297$; $p=0,0001$), 5×10^5 Гц ($r=0,223$; $p=0,002$), с положением равновесной частоты ($r=0,302$; $p=0,002$). Выявлены связи между электрическими, вязкоупругими параметрами эритроцитов и уровнями ЖК в мембранах эритроцитов, сыворотке крови. Так, ИД эритроцитов на высоких частотах оказались прямо связанными с эритроцитарным уровнем C22:6n-3 ($r=0,158$, $p=0,032$ для частоты 10^6 Гц; $r=0,142$, $p=0,05$ – для частоты 5×10^5 Гц),

Таблица 1. ЖК мембран эритроцитов, сыворотки крови и их соотношения – потенциальные биомаркеры-предикторы неблагоприятного исхода у пациентов с КРР (данные получены при использовании Volcano plot, парная статистика)
Table 1. Fatty acids of erythrocyte membranes, blood serum and their ratios – potential biomarkers – predictors of unfavorable outcome in patients with colorectal cancer – CRC (data obtained using Volcano plot, paired statistics)

ЖК	Кратность изменений (FC)	log ₂ (FC)	p	-log ₁₀ p
Эритроцитарная докозапентаеновая кислота C22:5n-3	1,3412	0,42355	0,000347	3,4599
Эритроцитарное суммарное содержание омега-3 ПНЖК	1,3013	0,3799	0,000458	3,3393
Эритроцитарная докозагексаеновая кислота C22:6n-3	1,313	0,39281	0,001357	2,8674
Эритроцитарная докозатетраеновая кислота C22:4n-6	1,3285	0,40981	0,004013	2,3965
Эритроцитарное соотношение НЖК/ПНЖК	0,662	-0,59509	0,004263	2,3703
Сывороточная эйкозодиеновая кислота C20:2 n-6	1,4001	0,48552	0,011085	1,9553
Эритроцитарное соотношение НЖК/ННЖК	0,68555	-0,54467	0,011454	1,9411
Эритроцитарная миристиновая кислота C14:0	0,76273	-0,39075	0,032446	1,4888
Эритроцитарная эйкозодиеновая кислота C20:2 n-6	1,3012	0,37981	0,036025	1,4434

Таблица 2. Электрические и вязкоупругие параметры эритроцитов – потенциальные биомаркеры-предикторы неблагоприятного исхода у пациентов с КРР (данные получены при использовании Volcano plot, парная статистика)
Table 2. Electrical and viscoelastic parameters of erythrocytes – potential biomarkers-predictors of adverse outcome in patients with CRC (data obtained using Volcano plot, paired statistics)

Электрические и вязкоупругие параметры эритроцитов	Кратность изменений (FC)	log ₂ (FC)	p	-log ₁₀ (p)
ИД эритроцитов на частоте 10 ⁶ Гц	2,6629	1,413	0,000648	3,1883
Положение равновесной частоты (Гц)	1,5226	0,60654	0,036243	1,4408
ИА эритроцитов на частоте 5×10 ⁴ Гц	1,557	0,63881	0,041478	1,3822
ИА эритроцитов на частоте 10 ⁵ Гц	1,4785	0,56415	0,046701	1,3752
ИД эритроцитов на частоте 5×10 ⁵ Гц	1,6126	0,68939	0,047663	1,3698

положение равновесной частоты в виде тенденции оказалось связанным с уровнем C22:5n-3 в мембранах эритроцитов ($r=0,137$; $p=0,064$). Наибольшее число ассоциаций установлено между ИА и концентрациями ЖК: ИА на частоте 10⁵ Гц коррелировал с эритроцитарными уровнями C22:5n-3 ($r=0,295$; $p=0,0001$), C22:6n-3 ($r=0,336$; $p=0,0001$), C22:4n-6 ($r=0,293$; $p=0,0001$), C16:0 ($r=-0,195$; $p=0,008$), НЖК/ПНЖК ($r=-0,368$; $p=0,0001$), НЖК/ННЖК ($r=-0,349$; $p=0,0001$), C20:2n-6 ($r=0,242$; $p=0,001$), сывороточной C20:2n-6 ($r=0,240$; $p=0,001$). ИА на частоте 5×10⁴ Гц коррелировал с эритроцитарными уровнями C22:5n-3 ($r=0,262$; $p=0,0001$), C22:6n-3 ($r=0,293$; $p=0,0001$), C22:4n-6 ($r=0,271$; $p=0,0001$), НЖК/ПНЖК ($r=-0,333$; $p=0,0001$), НЖК/ННЖК ($r=-0,311$; $p=0,0001$), C20:2n-6 ($r=0,213$; $p=0,004$), сывороточной C20:2n-6 ($r=0,210$; $p=0,004$).

На II этапе нашей работы проанализированы различия в уровнях ЖК и электрических, вязкоупругих параметров у пациентов с I–II стадиями КРР с различными исходами (34 пациента с I–II стадиями КРР в группе со стабилизацией состояния, 25 с ранними стадиями – в группе с неблагоприятным исходом). Предпринята попытка установить предикторы неблагоприятного исхода у пациентов с I–II стадиями рака. На **рис. 2** при использовании метода главных компонент (РСА) выявлены показатели, уровни которых различают пациентов с I–II стадиями КРР со стабильным состоянием и неблагоприятным исходом.

Метод Volcano plot (непарная статистика) выявил ЖК мембран эритроцитов, сыворотки крови, вязкоупругие параметры – потенциальные предикторы неблагоприятного исхода у пациентов с I–II стадиями КРР (**табл. 3**).

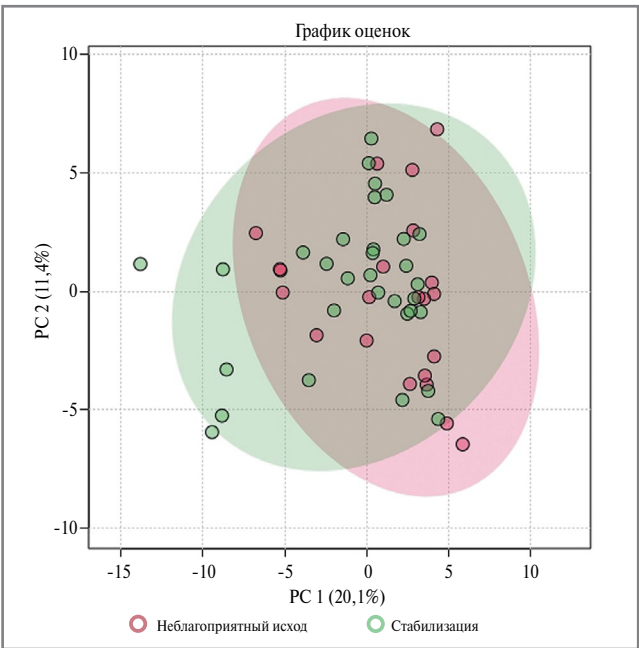


Рис. 2. Метод главных компонент (РСА) для различения пациентов с КРР I–II стадий с неблагоприятным исходом и стабилизацией.
Fig. 2. Principal component analysis (PCA) to distinguish patients with stage I–II CRC with poor outcome and stable outcome.

Таблица 3. ЖК мембран эритроцитов, сыворотки крови, их соотношения, вязкоупругие параметры эритроцитов – предикторы неблагоприятного исхода у пациентов с I–II стадиями КРР (метод Volcano plot, непарная статистика)
Table 3. Fatty acids of erythrocyte membranes, blood serum, their ratios, viscoelastic parameters of erythrocytes – predictors of unfavorable outcome in patients with stages I–II CRC (Volcano plot method, unpaired statistics)

ЖК	Кратность изменений (FC)	log ₂ (FC)	p	-log ₁₀ (p)
Сывороточная эйкозодиеновая кислота C20:2n-6	1,8366	0,87701	0,006353	2,197
Эритроцитарная докозатетраеновая кислота C22:4n-6	1,3787	0,46326	0,012086	1,9177
Суммарное содержание омега-3 ПНЖК в мембранах эритроцитов	1,3002	0,37871	0,012991	1,8864
Эритроцитарная докозагексаеновая кислота C22:6n-3	1,3307	0,41215	0,016975	1,7702
Суммарное содержание (C20:5n-3+C22:6n-3) в мембранах эритроцитов	1,2964	0,37449	0,019803	1,7033
Эритроцитарная докозапентаеновая кислота C22:5n-3	1,2966	0,37475	0,022199	1,6537
Эритроцитарное соотношение НЖК/ПНЖК	0,68977	-0,53581	0,028215	1,5495
ИД эритроцитов на частоте 10 ⁶ Гц (%)	2,4295	1,2807	0,042353	1,3731
Эритроцитарное соотношение НЖК/ННЖК	0,708841	-0,49734	0,043009	1,3664

Следует отметить, что при рассмотрении пациентов только с I–II стадиями КРР на первом месте по значимости в различении неблагоприятного исхода и стабилизации оказались омега-6 ПНЖК – эйкозодиеновая кислота C20:2n-6 ($p=0,006$), докозатетраеновая кислота C22:4n-6 ($p=0,012$). Значимость вклада омега-3 ПНЖК несколько ниже – для суммарного содержания их в мембранах эритроцитов ($p=0,0129$), докозагексаеновой кислоты C22:6 n-3 ($p=0,0169$), суммарного содержания (C20:5n-3+C22:6n-3) ($p=0,0198$), докозапентаеновой кислоты C22:5 n-3 ($p=0,022$) в мембранах эритроцитов. Более низкие значения соотношений НЖК/ПНЖК ($p=0,028$) и НЖК/ННЖК ($p=0,043$) в мембранах эритроцитов также ассоциированы с неблагоприятным исходом КРР у пациентов с I–II стадиями заболевания. Как и в общей группе пациентов с КРР, степень гемолиза на частоте 10⁶ Гц можно считать предиктором неблагоприятного исхода у лиц с ранними стадиями онкологического процесса.

РОС-анализ прогностических панелей, в состав которых включены как содержание отдельных ЖК в мембранах эритроцитов, сыворотке крови, их соотношений, так и совокупности ЖК, обеспечил различные уровни диагностической точности в различении пациентов с I–II стадиями КРР со стабилизацией и неблагоприятным исходом (рис. 3).

РОС-анализ выявил высокий потенциал пальмитиновой кислоты в мембранах эритроцитов для предикции неблагоприятного исхода КРР [для C16:0 AUC 0,786 (95% доверительный интервал – ДИ 0,638–0,901), чувствительность 84,4%, специфичность 68,2%]. Ряд ЖК и их соотношений, установленных в качестве прогностических маркеров методом Volcano plot, подтвердил свою диагностическую значимость в различении неблагоприятного исхода от стабилизации при построении ROC-кривых. Это сывороточное содержание C20:2n-6 – AUC 0,716 (95% ДИ 0,57–0,853), чувствительность 81,2%, специфичность 68,3%; эритроцитарный уровень C22:4n-6 – AUC 0,697 (95% ДИ 0,528–0,838), чувствительность 75,1%, специфичность 63,6%; отношение НЖК/ПНЖК в мембранах эритроцитов – AUC 0,689 (95% ДИ 0,53–0,841), чувствительность 75,1%, специфичность 63,7% (рис. 3, а–д). Для комбинированных моделей, содержащих от 3 до 93 параметров, уровень точности в дифференцировании исходов КРР оказался ниже – AUC 0,587–0,663 (рис. 3, е). Диагностическая модель, включающая 5 параметров – эритроцитарные уровни C16:0, НЖК/ПНЖК, ННЖК, ПНЖК и сывороточный уровень C20:2n-6, – имела AUC 0,663 (95% ДИ 0,483–0,801) с наибольшей чувствительностью 85,2%, но невысокой специфичностью – 60,1%. На рис. 4 представлены степени вклада уровней разных ЖК в различение пациентов с неблагоприятным исходом и стабилизацией среди лиц с I–II стадиями КРР. Следует отметить высокую значимость низкого уровня пальмитиновой кислоты C16:0 мембран эритроцитов, ассоциированного с неблагоприятным исходом КРР.

Обсуждение

КРР остается одной из основных причин смерти от рака во всем мире, несмотря на недавние достижения в его скрининге, ранней диагностике и новых вариантах терапии [1]. Измененные липидные профили представляют собой общую черту опухолей толстой кишки [24]. В качестве потенциальных биомаркеров КРР для диагностики и мониторингирования протестированы различные классы липидных метаболитов, включая ЖК [25–27].

На I этапе нашей работы мы попытались выявить ЖК мембран эритроцитов, сыворотки крови, электрические, вязкоупругие параметры эритроцитов, ассоциированные с неблагоприятным исходом, в общих группах пациентов с КРР, включавших лиц с разными стадиями заболевания. На II этапе с помощью последовательного применения комплекса современных статистических методов установлены показатели – потенциальные предикторы неблагоприятного исхода у пациентов с I–II стадиями КРР, что значимо для последующей тактики ведения этой категории лиц.

По данным настоящего исследования, уменьшение соотношения НЖК к НЖК/ПНЖК ассоциировано с неблагоприятным исходом КРР, причем как в общей группе без разделения на стадии заболевания, так и отдельно у пациентов с I–II стадиями КРР. Выявлена значимость низких уровней отдельных НЖК – миристиновой и пальмитиновой. Это может быть связано как со снижением содержания НЖК в мембранах эритроцитов, так и с ростом ННЖК. Исследования биологической значимости липидного гомеостаза показали, что опухолям крайне важно поддерживать оптимальное соотношение жирных ацильных цепей (т.е. соотношение мононенасыщенных и НЖК, а также НЖК и ПНЖК), что позволяет избежать липотоксичности

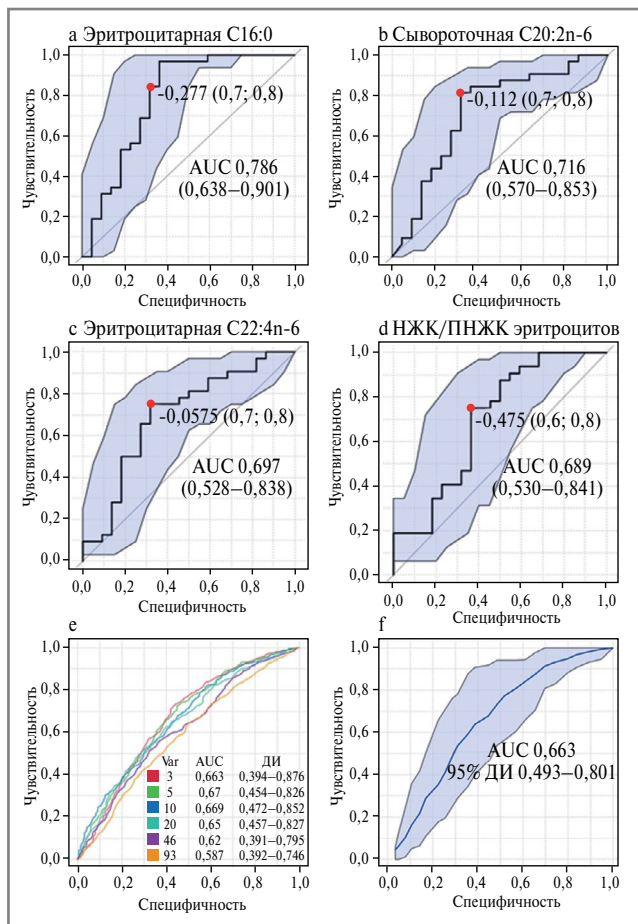


Рис. 3. ROC-кривые моделей для установления прогноза при КРП: а – для эритроцитарной C16:0 – AUC 0,786 (95% ДИ 0,638–0,901); б – для сывороточной C20:2n-6 – AUC 0,716 (95% ДИ 0,57–0,853); в – для эритроцитарной C22:4n-6 – AUC 0,697 (95% ДИ 0,528–0,838); д – НЖК/ПНЖК в мембранах эритроцитов – AUC 0,689 (95% ДИ 0,53–0,841); е – перечень диагностических панелей, включающих различное число ЖК, с AUC 0,587–0,663; ф – диагностическая модель, включающая эритроцитарные уровни C16:0, НЖК/ПНЖК, ННЖК, ПНЖК и сывороточный уровень C20:2n-6 [AUC 0,663 (95% ДИ 0,483–0,801)].

Fig. 3. ROC curves of the models for establishing prognosis in colorectal cancer: а – for erythrocyte C16:0 – AUC 0.786 (95% CI 0.638–0.901); б – for serum C20:2n-6 – AUC 0.716 (95% CI 0.57–0.853); в – for erythrocyte C22:4n-6 – AUC 0.697 (95% CI 0.528–0.838); д – SFA/PUFA in erythrocyte membranes – AUC 0.689 (95% CI 0.53–0.841); е – list of diagnostic panels including different numbers of fatty acids, with AUC from 0.587 to 0.663; ф – A diagnostic model including red blood cell levels of C16:0, SFA/PUFA, SFA, PUFA and serum level of C20:2n-6 [AUC 0.663 (95% CI 0.483–0.801)].

и ферроптоза [28]. G. Zhao и соавт. показали, что высокий уровень ненасыщенности липидов, обусловленный повышенной активностью стеарил-КоА-десатуразы-1 (SCD), защищает раковые клетки от апоптоза, вызванного стрессом эндоплазматического ретикула [29], и служит одним из ключевых механизмов пролиферации клеток и их опухолевой трансформации [30].

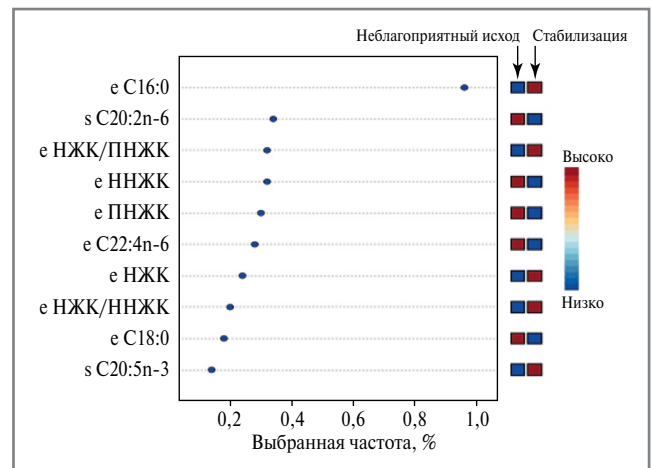


Рис. 4. Степень вклада уровней ЖК мембран эритроцитов, сыворотки крови в различение пациентов с I–II стадиями КРП с неблагоприятным исходом и стабилизацией.

Fig. 4. The contribution of erythrocyte membrane fatty acid levels and blood serum to distinguishing patients with stage 1–2 CRC with unfavorable outcome and stabilization.

Избыточное расходование НЖК происходит в процессе ацилирования, посттрансляционной модификации секретируемых сигнальных белков Hedgehog (Hh), Wnt, значимых для прогрессирования КРП [31]. Описан расход миристиновой кислоты для синтеза фермента N-миристоилтрансферазы, необходимого для работы антиоксиданта FSP1, который защищает раковые клетки от ферроптоза, что обеспечивает устойчивость опухолевых клеток [32]. Проспективное исследование, выполненное E. Aglago и соавт., обнаружило обратную связь между содержанием пищевой или плазменной миристиновой кислоты C14:0 и риском развития КРП [33].

В нашей работе в процессе выполнения ROC-анализа выявлены сниженные уровни пальмитиновой кислоты C16:0 в мембранах эритроцитов, ассоциированные с неблагоприятным исходом. Известно, что C16:0 может модифицировать остатки цистеина в процессе пальмитоилирования [34]. Пальмитоилирование белков (таких как PDL1, GULT1, STAT3 и IFNGR1) влияет на их функции и связано с прогрессированием опухолей [35]. Q. Zhang и соавт. установили, что фермент ацил-КоА оксидаза 1 (ACOX1) подавляет прогрессирование КРП путем регулирования перепрограммирования пальмитиновой кислоты [36]. В исследовании R. de Araujo Junior и соавт. обнаружили, что пальмитиновая кислота ингибирует экспрессию интерлейкина-10 (ИЛ-10), снижает экспрессию STAT3 и NF-κB и подавляет пролиферацию клеток КРП у мышей (СТ-26) [37]. C16:0 оказывает противоопухолевое действие, ингибируя пролиферацию раковых клеток и потенциально подавляя рост опухоли и метастазирование. В исследовании G. Yu и соавт. обнаружили, что пальмитиновая кислота запускает активацию p53 и экспрессию его целевых генов, а именно p21 и Sen2, в зависимости от дозы и времени воздействия кислоты, что сопровождается снижением уровней антиоксидантов [n-ацетилцистеин (NAC) и восстановленный глутатион (GSH)] в раковых клетках [38]. K. El Hindi и соавт. показали, что клетки КРП реагируют на гипоксию посредством модуляции метаболизма церамидов. Снижение уровня церамидов (Cer), содержащих C16:0, и повышение уровня Cer 24:0 и Cer 24:1 свидетельствовало о сдвиге в сторону распространения рака [10]. По данным S. Deng и

соавт., пальмитиновая кислота активировала путь NF- κ B в опухолевых клетках, стимулируя секрецию CSF-1, TGF- β 1 и CXCL8, что способствовало активации NF в фибробластах (mCAF) и увеличивало жесткость матрикса при obstructивном KPP, ассоциированном с плохим прогнозом [39].

В нашей работе установлена роль повышенного уровня ряда ПНЖК как предикторов неблагоприятного исхода у пациентов с KPP. Если для омега-6 ПНЖК (эйкозодиеновая кислота C20:2 n-6, докозатетраеновая кислота C22:4n-6) это ожидаемо с учетом их провоспалительного потенциала, то в отношении омега-3 ПНЖК (докозагексаеновой C22:6 n-3, докозапентаеновой C22:5 n-3, эйкозапентаеновой C20:5 n-3 кислот, их суммарного содержания) подобные результаты оказались неожиданными. Корреляционный анализ подтвердил наличие слабых, но статистически значимых ассоциаций между исходом, стадиями KPP и уровнями ЖК мембран эритроцитов и сыворотки крови: прямых – с омега-6, омега-3 ПНЖК, обратных – с уровнями C14:0, C16:0, отношениями НЖК/ННЖК, НЖК/ПНЖК.

Протективный эффект омега-3 ПНЖК в отношении развития KPP продемонстрирован в ряде исследований. Эксперименты показали, что эйкозапентаеновая кислота и докозагексаеновая кислота обладают противовоспалительным и противораковым действием [40, 41]. Омега-3 ПНЖК могут подавлять активацию рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR), снижая фосфорилирование белка 2, связывающего рецептор фактора роста (Grb2), который играет роль в подавлении воспаления [42, 43], влияя на Toll-подобные рецепторы, уменьшая активность сигнального пути NF- κ B и экспрессию провоспалительных генов [44]. Добавки с омега-3 ЖК снижают уровень воспалительных цитокинов (ИЛ-6 и ФНО- α) у онкологических пациентов [45, 46]. Омега-3 ПНЖК могут уменьшать выработку С-реактивного белка, ограничивать высвобождение ИЛ-6, снижать уровень воспалительной реакции и улучшать иммунную функцию организма, минимизируя дисбаланс Th1 и Th2-клеток [47, 48] путем образования протектинов и резольвинов, которые способствуют регенерации тканей [49].

Однако работа С. Lam и соавт. продемонстрировала, что омега-3 ПНЖК не оказали существенного эффекта на нутритивный статус или регуляцию воспалительных процессов у пациентов с KPP [50], на продолжительность жизни пациентов с послеоперационным раком толстой кишки, получавших парентеральное питание [51]. Более того, недавний метаанализ заключил, что продолжительность жизни пациентов с KPP сокращалась при парентеральном введении омега-3 ПНЖК [52, 53]. Более того, J. Hofmanová и соавт., V. Cottet и соавт., H. Liu и соавт. обнаружили повышенное содержание омега-3 ПНЖК (докозагексаеновой и докозапентаеновой) в опухолевых клетках при KPP, а также повышенную активность элонгаз, десатураз ЖК, уровней мРНК генов, участвующих в синтезе ЖК и контроле липидного метаболизма [54–56]. Высокие уровни омега-3 ПНЖК дестабилизируют липидные «raftы» с последующим нарушением белковой композиции липидного слоя внутренней части мембраны и ингибируют реакции Т-киллеров [57].

H. Woodworth и соавт. обнаружили, что высокие дозы докозагексаеновой кислоты ассоциированы со снижением иммунной функции [58].

По данным нашей работы роль омега-6 ПНЖК как предикторов неблагоприятного исхода в большей степени проявилась у пациентов с I–II стадиями KPP. Метаболиты омега-6 ПНЖК, наиболее тесно связанные с онкогенезом, – это лейкотриены и простагландины – в связи с их важной ролью в ангиогенезе, пролиферации клеток, метастазировании и

апоптозе [59, 60]. LTb4 может действовать как фактор роста, взаимодействуя с рецепторами BLT1 и BLT2, связанными с G-белком, через активацию NF κ B приводит к выработке ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- α , экспрессии VEGF и ангиогенезу [61]. В клетках толстой кишки блокада BLT1 подавляла клеточную пролиферацию и вызывала апоптоз посредством ингибирования сигнального пути ERK [62, 63]. В опухолевых клетках ЦОГ-2 часто экспрессируется в избытке, что приводит к выработке высоких уровней PGE2 [59]. При KPP PGE2 повышает экспрессию ДНК-метилтрансферазы (DNMT)-1 и DNMT3, что приводит к гиперметилированию промоторных участков и снижению экспрессии РНК и белков генов-супрессоров опухолей [64, 65].

В литературе имеется информация о разнонаправленных эффектах эйкозодиеновой кислоты C20:2n-6 при различной патологии. Учитывая ее образование из линолевой кислоты (C18:2n-6), ее рассматривают как своеобразный маркер содержания других омега-6 ПНЖК [66]. В экспериментальном исследовании C20:2n-6 по-разному влияла на медиаторы воспаления – уменьшала продукцию оксида азота, но повышала высвобождение простагландина E2 и ФНО- α [67]. Результаты исследования L. Wang и соавт. свидетельствуют о связи повышенного уровня эйкозодиеновой кислоты мембран эритроцитов с более низким риском запущенных аденом (отношение шансов 0,83, 95% ДИ 0,71–0,97) [68]. В нашем исследовании сывороточный уровень этой кислоты оказался связанным с неблагоприятным прогнозом у пациентов с KPP.

По мнению R. Soundararajan и соавт. [69], KPP ассоциирован с дисбалансом провоспалительных и противовоспалительных липидных медиаторов – производных омега-3 и омега-6 ПНЖК, что способствует росту и прогрессированию опухолей [70]. Немаловажная роль в этом процессе отводится изменению соотношения омега-6 и омега-3 ПНЖК.

Повышенное содержание в мембранах эритроцитов ПНЖК обеспечивает более высокую гибкость клеточной мембраны, склонность к метастазированию. При насыщении мембран опухолевых клеток рака молочной железы холестерином наблюдалось снижение гибкости мембран и ухудшение миграции клеток, формирование маммофер [71]. Высокое содержание внутриклеточного холестерина с повышением ригидности клеточных мембран оценивалось как благоприятный прогностический фактор для общей выживаемости и выживаемости без рецидива у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой, перенесших резекцию опухоли [72].

Среди электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов по данным настоящей работы с неблагоприятным исходом оказались ассоциированы степень гемолиза эритроцитов на высоких частотах электрического поля (10^6 и 5×10^5 Гц), ИА на низких частотах электрического поля (10^5 и 5×10^4 Гц) и положение равновесной частоты. Причем для I–II стадий KPP предиктором плохого прогноза оказался лишь гемолиз эритроцитов на частоте 10^6 Гц. Эти данные свидетельствуют о снижении поверхностного отрицательного заряда эритроцитов, что приводит к «слипанию» клеток с образованием агрегатов на низких частотах поля (низкие уровни сдвига в кровотоке), снижении резистентности клеток красной крови. Смещение равновесной частоты в высокочастотный диапазон отражает измененный цитокиновый профиль, токсическое воздействие на клетки красной крови [21, 73–75]. В литературе предложено 3 механизма развития гемолиза и гиперкоагуляции при KPP: эмболизация опухолей в микрососудистом русле

(артериолы и капилляры), приводящая к лизису эритроцитов; активация эндотелия из-за циркулирующих опухолевых клеток, приводящая к воспалительному каскаду; секреция муцина клетками опухоли, фактора фон Виллебранда метастазами в костный мозг и экспрессия тканевого фактора опухолевыми и эндотелиальными клетками [76].

Одной из причин избыточной деструкции эритроцитов при КРР следует считать модификацию структуры мембран эритроцитов с существенным увеличением доли лизофракций фосфолипидов [77]. J. Hofmanová и соавт. выявили повышенное содержание лизофосфолипидов в опухолевых клетках с преобладанием ЖК, в основном ПНЖК – C20:3n6 (дигомо-γ-линоленовая кислота), C20:4 (n-6 арахидоновая кислота или n-3 эйкозатетраеновая кислота), C22:4n6 (аденовая кислота), C22:5n3 (докозапентаеновая кислота) и C22:6n3 (докозагексаеновая кислота) [54]. Эти данные согласуются с результатами нашего корреляционного анализа по ассоциациям между уровнями гемолиза эритроцитов и содержания ПНЖК.

Избыточное образование агрегатов ассоциировано с запуском капилляров на микроциркуляторном уровне и нарастанием гипоксии с активацией нескольких сигнальных путей, включая индуцируемый гипоксией фактор 1α (HIF-1α), который поддерживает пролиферацию опухоли, определяя неблагоприятный прогноз [17]. Высвобождающийся при гемоллизе гемоглобин может усиливать пролиферацию опухолевых клеток, генерируя активные формы кислорода (ROS) [78]. Клетки КРР адаптируются к гипоксическим состояниям, изменяя метаболические пути, что поддерживает постоянный рост, прогрессирование и устойчивость к лечению [79].

Эпидемиологические и экспериментальные исследования установили, что гемовое железо вызывает прогрессирование КРР, способствуя образованию канцерогенных N-нитрозосоединений и продуцируя цитотоксические и генотоксические альдегиды посредством перекисного окисления липидов [80, 81]. Концентрация железа в тканях КРР значительно выше, чем в тканях полипов, в то время как уровень сывороточного железа у пациентов с КРР заметно ниже, чем у пациентов с полипами и контрольной группой, что предполагает связь между накоплением железа в опухолевых тканях и снижением уровня сывороточного железа [82]. Исследования задокументировали значительные изменения в молекулах, связанных с метаболизмом железа, таких как ферритин, трансферрин и сывороточное железо, у пациентов с КРР, потенциально влияющие на возникновение и прогрессирование опухоли [83].

Настоящее исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, это небольшое число пациентов, у которых удалось установить исход через 6 лет наблюдения. Во-вторых, невключение в анализ данных по диетическим ЖК, которые могли повлиять на уровни сывороточных ЖК. В-третьих, отсутствие информации о составе ЖК в клетках опухоли и сопоставления ЖК-профилей ткани кишки и мембран эритроцитов / сыворотки крови. Вместе с тем полученная информация может быть полезной для дальнейших исследований с точки зрения предикции течения КРР.

Заключение

Неблагоприятный исход у пациентов с КРР ассоциирован с повышенными уровнями докозапентаеновой C22:5n-3 ($p=0,0003$), докозагексаеновой C22:6n-3 ($p=0,001$), докозатетраеновой C22:4n-6 ($p=0,004$), суммарного содержания омега-3 ПНЖК ($p=0,0004$) в мембранах эритроцитов, эйкозодиеновой кислоты C20:2 n-6 в мембра-

нах эритроцитов ($p=0,03$) и сыворотке крови ($p=0,01$) и, напротив, сниженными уровнями соотношений НЖК/ПНЖК ($p=0,004$), НЖК/ННЖК ($p=0,01$) и концентрации миристиновой ЖК (C14:0) ($p=0,03$) в мембранах эритроцитов, а также с рядом изменений электрических, вязкоупругих параметров эритроцитов: с повышенным гемолизом эритроцитов на высоких частотах электрического поля (10^6 Гц – $p=0,0006$ и 5×10^5 Гц – $p=0,046$), повышенными ИА на низких частотах (10^5 Гц – $p=0,04$ и 5×10^4 Гц – $p=0,047$), а также смещением равновесной частоты в высокочастотный диапазон ($p=0,036$).

У пациентов с I–II стадиями КРР наибольшую значимость для дифференцирования исходов заболевания имели повышенные уровни омега-6 ПНЖК – эйкозодиеновая кислота C20:2n-6 ($p=0,006$), докозатетраеновая кислота C22:4n-6 ($p=0,012$), несколько меньшую – содержание омега-3 ПНЖК суммарное в мембранах эритроцитов ($p=0,0129$), докозагексаеновой кислоты C22:6n-3 ($p=0,0169$), суммарное содержание (C20:5n-3 + C22:6n-3) в мембранах эритроцитов ($p=0,0198$), докозапентаеновой кислоты C22:5n-3 ($p=0,022$). Как и в общей группе пациентов с КРР, степень гемолиза на частоте 10^6 Гц была предиктором неблагоприятного исхода у лиц с I–II стадиями КРР.

ROC-анализ выявил высокий потенциал пальмитиновой кислоты в мембранах эритроцитов для предикции неблагоприятного исхода КРР (для C16:0 AUC 0,786, 95% ДИ 0,638–0,901, чувствительность 84,4%, специфичность 68,2%). Диагностическая модель, включающая 5 параметров – эритроцитарные уровни C16:0, НЖК/ПНЖК, ННЖК, ПНЖК и сывороточный уровень C20:2n-6, – имела AUC 0,663, 95% ДИ 0,483–0,801 с наиболее высокой чувствительностью – 85,2%, но невысокой специфичностью – 60,1% для прогноза неблагоприятного исхода при КРР.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Работа выполнена по Государственному заданию в рамках бюджетной темы «Изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их ранней диагностике и профилактике», 2024–2028 гг. (FWNR-2024-0004).

Funding source. The work was carried out under the State assignment within the framework of the budget theme “Study of molecular genetic and molecular biological mechanisms of development of common therapeutic diseases in Siberia to improve approaches to their early diagnosis and prevention”, 2024–2028 (FWNR-2024-0004).

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом (НИИ ТПМ – филиала ФГБНУ ФИЦ ИЦиГ СО РАН, протокол №123, 29.11.2016). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Compliance with the principles of ethics. The study protocol was approved by the local ethics committee (Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Minutes No. 123,

29.11.2016). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

ДИ – доверительный интервал

ЖК – жирная кислота

ИА – индекс агрегации

ИД – индекс деструкции

KPP – колоректальный рак

НЖК – насыщенные жирные кислоты

ННЖК – ненасыщенные жирные кислоты

ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229-63. DOI:10.3322/caac.21834
- Van der Geest LG, Lam-Boer J, Koopman M, et al. Nationwide trends in incidence, treatment and survival of colorectal cancer patients with synchronous metastases. *Clin Exp Metastasis.* 2015;32(5):457-65. DOI:10.1007/s10585-015-9719-0
- White A, Joseph D, Rim SH, et al. Colon cancer survival in the United States by race and stage (2001-2009): Findings from the CONCORD-2 study. *Cancer.* 2017;123(Suppl. 24):S014-36. DOI:10.1002/cncr.31076
- Zhang Y, Wang Y, Zhang B, et al. Methods and biomarkers for early detection, prediction, and diagnosis of colorectal cancer. *Biomed Pharmacother.* 2023;163:114786. DOI:10.1016/j.biopha.2023.114786
- Gu J, Xiao Y, Shu D, et al. Metabolomics Analysis in Serum from Patients with Colorectal Polyp and Colorectal Cancer by 1H-NMR Spectrometry. *Dis Markers.* 2019;2019:3491852. DOI:10.1155/2019/3491852
- Martín-Blázquez A, Díaz C, González-Flores E, et al. Untargeted LC-HRMS-based metabolomics to identify novel biomarkers of metastatic colorectal cancer. *Sci Rep.* 2019;9(1):20198. DOI:10.1038/s41598-019-55952-8
- Santos CR, Schulze A. Lipid Metabolism in Cancer: Lipid Metabolism in Cancer. *FEBS J.* 2012;279(15):2610-23. DOI:10.1111/j.1742-4658.2012.08644.x
- Del Solar V, Lizardo DY, Li N, et al. Differential Regulation of Specific Sphingolipids in Colon Cancer Cells during Staurosporine-Induced Apoptosis. *Chem Biol.* 2015;22:1662-70. DOI:10.1016/j.chembiol.2015.11.004
- Sun H, Zhang L, Wang Z, et al. Single-cell transcriptome analysis indicates fatty acid metabolism-mediated metastasis and immunosuppression in male breast cancer. *Nat Commun.* 2023;14(1):5590. DOI:10.1038/s41467-023-41318-2
- El Hindi K, Brachtendorf S, Hartel JC, et al. Hypoxia induced deregulation of sphingolipids in colon cancer is a prognostic marker for patient outcome. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2024;1870(1):166906. DOI:10.1016/j.bbdis.2023.166906
- Krishnan ST, Winkler D, Creek D, et al. Staging of colorectal cancer using lipid biomarkers and machine learning. *Metabolomics.* 2023;19(10):84. DOI:10.1007/s11306-023-02049-z
- Кручинина М.В., Светлова И.О., Громов А.А., и др. Колоректальный рак и изменения липидома. Новосибирск: ООО «Офсет-ТМ», 2020 [Kruchinina MV, Svetlova IO, Gromov AA, et al. Kolorektal'nyi rak i izmeneniia lipidoma. Novosibirsk: Offset-TM LLC, 2020 (in Russian)].
- Spell DW, Jones DV Jr, Harper WF, David Bessman J. The value of a complete blood count in predicting cancer of the colon. *Cancer Detect Prev.* 2004;28(1):37-42. DOI:10.1016/j.cdp.2003.10.002
- Ellingsen TS, Lappegaard J, Skjelbakken T, et al. Impact of red cell distribution width on future risk of cancer and all-cause mortality among cancer patients – the Tromsø Study. *Haematologica.* 2015;100(10):e387-9. DOI:10.3324/haematol.2015.129601
- Santos-Silva MA, Sousa N, Majar M, et al. Pattern recognition of hematological profiles of tumors of the digestive tract: an exploratory study. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:1208022. DOI:10.3389/fmed.2023.1208022
- Rees PA, Clouston HW, Duff S, Kirwan CC. Colorectal cancer and thrombosis. *Int J Colorectal Dis.* 2018;33(1):105-8. DOI:10.1007/s00384-017-2909-2
- Shen J, Qin X, Zeng X, et al. Hemoglobin levels in red blood cells and risk of colorectal cancer: A causal investigation based on Mendelian randomization. *Medicine (Baltimore).* 2024;103(48):e40562. DOI:10.1097/MD.00000000000040562
- Kruchinina MV, Prudnikova YaI, Gromov AA, et al. New opportunities for colorectal cancer diagnostics using an optical cell detection system based on dielectrophoresis. *Optics and Spectroscopy.* 2019;126(5):568-73. DOI:10.1134/S0030400X19050163
- Kruchinina MV, Gromov A A, Shcherbakova IV, et al. Electric and viscoelastic parameters of erythrocytes in models for diagnostics of adenomatous polyps and stages of colorectal cancer in optical detection of cells in an inhomogeneous alternating electric field. *Optics and Spectroscopy.* 2021;129(6):772-85. DOI:10.1134/S0030400X21060060
- Скоулфилд Д.Г., Энг К. Колоректальный рак. Диагностика и тактика лечения. Пер. с англ. под ред. Ю.А. Шельгина. М.: Практическая медицина, 2019 [Scoulfield DG, Eng K. Colorectal cancer. Diagnostika i taktika lecheniia. Trans. from English. Moscow: Practical Medicine, 2019 (in Russian)].
- Генералов К.В., Кручинина М.В., Сафатов А.С., и др. Диэлектрофорез в медицине. Новосибирск: ООО «Офсет-ТМ», 2024 [Generalov KV, Kruchinina MV, Safatov AS, et al. Dielektroforez v meditsine. Novosibirsk: Offset-TM LLC, 2020 (in Russian)].
- Кручинина М.В., Кручинин В.Н., Прудникова Я.И., и др. Исследование уровня жирных кислот мембран эритроцитов и сыворотки крови у пациентов с колоректальным раком г. Новосибирска. *Успехи молекулярной онкологии.* 2018;5(2):50-61 [Kruchinina MV, Kruchinin VN, Prudnikova YaI, et al. Study of the level of fatty acids in erythrocyte membranes and serum of patients with colorectal cancer in Novosibirsk. *Advances in Molecular Oncology.* 2018;5(2):50-61 (in Russian)]. DOI:10.17650/2313-805X-2018-5-2-50-61
- Breiman L. Random Forests. *Machine Learning.* 2001;45:5-32. DOI:10.1023/A:1010933404324
- Ecker J, Benedetti E, Kindt ASD, et al. The Colorectal Cancer Lipidome: Identification of a Robust Tumor-Specific Lipid Species Signature. *Gastroenterology.* 2021;161(3):910-23.e19. DOI:10.1053/j.gastro.2021.05.009
- Machala M, Procházková J, Hofmanová J, et al. Colon cancer and perturbations of the sphingolipid metabolism. *Int J Mol Sci.* 2019;20:6051. DOI:10.3390/ijms20236051
- Bandu R, Mok HJ, Kim KP. Phospholipids as cancer biomarkers: Mass spectrometry-based analysis. *Mass Spectrom. Rev.* 2018;37:107-38. DOI:10.1002/mas.21510

27. Mirnezami R, Spagou K, Vorkas PA, et al. Chemical mapping of the colorectal cancer microenvironment via MALDI imaging mass spectrometry (MALDI-MSI) reveals novel cancer-associated field effects. *Mol Oncol*. 2014;8:39-49. DOI:10.1016/j.molonc.2013.08.010
28. Hoy AJ, Nagarajan SR, Butler LM. Tumour fatty acid metabolism in the context of therapy resistance and obesity. *Nat Rev Cancer*. 2021;21(12):753-66. DOI:10.1038/s41568-021-00388-4
29. Zhao G, Tan Y, Cardenas H, et al. Ovarian cancer cell fate regulation by the dynamics between saturated and unsaturated fatty acids. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2022;119(41):e2203480119. DOI:10.1073/pnas.2203480119
30. Igal RA. Stearoyl-CoA desaturase-1: a novel key player in the mechanisms of cell proliferation, programmed cell death and transformation to cancer. *Carcinogenesis*. 2010;31(9):1509-15. DOI:10.1093/carcin/bgq131
31. Gradilla AC, Sanchez-Hernandez D, Brunt L, Scholpp S. From top to bottom: Cell polarity in Hedgehog and Wnt trafficking. *BMC Biol*. 2018;16(1):37. DOI:10.1186/s12915-018-0511-x
32. Doll S, Freitas FP, Shah R, et al. FSP1 is a glutathione-independent ferroptosis suppressor. *Nature*. 2019;575(7784):693-8. DOI:10.1038/s41586-019-1707-0
33. Aglago EK, Murphy N, Huybrechts I, et al. Dietary intake and plasma phospholipid concentrations of saturated, monounsaturated and trans fatty acids and colorectal cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort. *Int J Cancer*. 2021. DOI:10.1002/ijc.33615
34. Du W, Hua F, Li X, et al. Loss of Optineurin Drives Cancer Immune Evasion via Palmitoylation-Dependent IFNGR1 Lysosomal Sorting and Degradation. *Cancer Discov*. 2021;11(7):1826-43. DOI:10.1158/2159-8290.CD-20-1571
35. Zhang M, Zhou L, Xu Y, et al. A STAT3 palmitoylation cycle promotes TH17 differentiation and colitis. *Nature*. 2020;586(7829):434-9. DOI:10.1038/s41586-020-2799-2
36. Zhang Q, Yang X, Wu J, et al. Reprogramming of palmitic acid induced by dephosphorylation of ACOX1 promotes β -catenin palmitoylation to drive colorectal cancer progression. *Cell Discov*. 2023;9(1):26. DOI:10.1038/s41421-022-00515-x
37. De Araujo Junior RF, Eich C, Jorquera C, et al. Ceramide and palmitic acid inhibit macrophage-mediated epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer. *Mol Cell Biochem*. 2020;468(1-2):153-68. DOI:10.1007/s11010-020-03719-5
38. Yu G, Luo H, Zhang N, et al. Loss of p53 Sensitizes Cells to Palmitic Acid-Induced Apoptosis by Reactive Oxygen Species Accumulation. *Int J Mol Sci*. 2019;20(24):6268. DOI:10.3390/ijms20246268
39. Deng S, Wang J, Zou F, et al. Palmitic Acid Accumulation Activates Fibroblasts and Promotes Matrix Stiffness in Colorectal Cancer. *Cancer Res*. 2025;85(10):1784-802. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-24-2892
40. Cockbain AJ, Toogood GJ, Hull MA. Omega-3 polyunsaturated fatty acids for the treatment and prevention of colorectal cancer. *Gut*. 2012;61(1):135-49. DOI:10.1136/gut.2010.233718
41. Calder PC. Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: Effects, mechanisms and clinical relevance. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1851(4):469-84. DOI:10.1016/j.bbalip.2014.08.010
42. D'Angelo S, Motti ML, Meccariello R. ω -3 and ω -6 Polyunsaturated Fatty Acids, Obesity and Cancer. *Nutrients*. 2020;12(9):2751. DOI:10.3390/nu12092751
43. Calder PC. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes: from molecules to man. *Biochem Soc Trans*. 2017;45(5):1105-15. DOI:10.1042/BST20160474
44. Volpato M, Hull MA. Omega-3 polyunsaturated fatty acids as adjuvant therapy of colorectal cancer. *Cancer Metastasis Rev*. 2018;37(2-3):545-55. DOI:10.1007/s10555-018-9744-y
45. Mayer K, Seeger W. Fish oil in critical illness. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008;11(2):121-7. DOI:10.1097/MCO.0b013e3282f4cdc6
46. Singer P, Shapiro H, Theilla M, et al. Anti-inflammatory properties of omega-3 fatty acids in critical illness: novel mechanisms and an integrative perspective. *Intensive Care Med*. 2008;34(9):1580-92. DOI:10.1007/s00134-008-1142-4
47. Guo Y, Ma B, Li X, et al. n-3 PUFA can reduce IL-6 and TNF levels in patients with cancer. *Br J Nutr*. 2023;129(1):54-65. DOI:10.1017/S0007114522000575
48. Kavyani Z, Musazadeh V, Fathi S, et al. Efficacy of the omega-3 fatty acids supplementation on inflammatory biomarkers: An umbrella meta-analysis. *Int Immunopharmacol*. 2022;111:109104. DOI:10.1016/j.intimp.2022.109104
49. Chiang N, Serhan CN. Structural elucidation and physiologic functions of specialized pro-resolving mediators and their receptors. *Mol Aspects Med*. 2017;58:114-29. DOI:10.1016/j.mam.2017.03.005
50. Lam CN, Watt AE, Isenring EA, et al. The effect of oral omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on muscle maintenance and quality of life in patients with cancer: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr*. 2021;40(6):3815-26. DOI:10.1016/j.clnu.2021.04.031
51. Lee SY, Lee J, Park HM, et al. Impact of Preoperative Immunonutrition on the Outcomes of Colon Cancer Surgery: Results from a Randomized Controlled Trial. *Ann Surg*. 2023;277(3):381-6. DOI:10.1097/SLA.0000000000005140
52. Pradelli L, Mayer K, Klek S, et al. Omega-3 fatty acids in parenteral nutrition – A systematic review with network meta-analysis on clinical outcomes. *Clin Nutr*. 2023;42(4):590-9. DOI:10.1016/j.clnu.2023.02.008
53. Bakker N, van den Helder RS, Stoutjesdijk E, et al. Effects of perioperative intravenous ω -3 fatty acids in colon cancer patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Am J Clin Nutr*. 2020;111(2):385-95. DOI:10.1093/ajcn/nqz281
54. Hofmanová J, Slavík J, Ciganek M, et al. Complex Alterations of Fatty Acid Metabolism and Phospholipidome Uncovered in Isolated Colon Cancer Epithelial Cells. *Int J Mol Sci*. 2021;22(13):6650. DOI:10.3390/ijms22136650
55. Cottet V, Vaysse C, Scherrer ML, et al. Fatty acid composition of adipose tissue and colorectal cancer: a case-control study. *Am J Clin Nutr*. 2015;101(1):192-201. DOI:10.3945/ajcn.114.088948
56. Liu H, Chen J, Shao W, et al. Efficacy and safety of Omega-3 polyunsaturated fatty acids in adjuvant treatments for colorectal cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Pharmacol*. 2023;14:1004465. DOI:10.3389/fphar.2023.1004465
57. Yessoufou A, Plé A, Moutairou K, et al. Docosahexaenoic acid reduces suppressive and migratory functions of CD4+CD25+ regulatory T-cells. *J Lipid Res*. 2009;50(12):2377-88. DOI:10.1194/jlr.M900101-JLR200
58. Woodworth HL, McCaskey SJ, Duriancik DM, et al. Dietary fish oil alters T lymphocyte cell populations and exacerbates disease in a mouse model of inflammatory colitis. *Cancer Res*. 2010;70(20):7960-9. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-10-1396
59. Wang D, Dubois RN. Eicosanoids and cancer. *Nat Rev Cancer*. 2010;10(3):181-93. DOI:10.1038/nrc2809
60. Il Lee S, Zuo X, Shureiqi I. 15-Lipoxygenase-1 as a tumor suppressor gene in colon cancer: is the verdict in? *Cancer Metastasis Rev*. 2011;30(3-4):481-91. DOI:10.1007/s10555-011-9321-0
61. Kim GY, Lee JW, Cho SH, et al. Role of the low-affinity leukotriene B4 receptor BLT2 in VEGF-induced angiogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29(6):915-20. DOI:10.1161/ATVBAHA.109.185793
62. Ihara A, Wada K, Yoneda M, et al. Blockade of leukotriene B4 signaling pathway induces apoptosis and suppresses cell proliferation in colon cancer. *J Pharmacol Sci*. 2007;103(1):24-32. DOI:10.1254/jphs.fp0060651
63. Kundu JK, Surh YJ. Emerging avenues linking inflammation and cancer. *Free Radic Biol Med*. 2012;52(9):2013-37. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2012.02.035
64. Xia D, Wang D, Kim SH, et al. Prostaglandin E2 promotes intestinal tumor growth via DNA methylation. *Nat Med*. 2012;18(2):224-6. DOI:10.1038/nm.2608
65. Cen B, Lang JD, Du Y, et al. Prostaglandin E2 Induces miR675-5p to Promote Colorectal Tumor Metastasis via Modulation of p53 Expression. *Gastroenterology*. 2020;158(4):971-84.e10. DOI:10.1053/j.gastro.2019.11.013
66. Tanaka T, Uozumi S, Morito K, et al. Metabolic conversion of C20 polymethylene-interrupted polyunsaturated fatty acids to essential fatty acids. *Lipids*. 2014;49(5):423-9. DOI:10.1007/s11745-014-3896-5
67. Huang YS, Huang WC, Li CW, Chuang LT. Eicosadienoic acid differentially modulates production of pro-inflammatory modulators in murine macrophages. *Mol Cell Biochem*. 2011;358(1-2):85-94. DOI:10.1007/s11010-011-0924-0

68. Wang L, Hang D, He X, et al. A prospective study of erythrocyte polyunsaturated fatty acids and risk of colorectal serrated polyps and conventional adenomas. *Int J Cancer*. 2021;148(1):57-66. DOI:10.1002/ijc.33190
69. Soundararajan R, Maurin MM, Rodriguez-Silva J, et al. Integration of lipidomics with targeted, single cell, and spatial transcriptomics defines an unresolved pro-inflammatory state in colon cancer. *Gut*. 2025;74(4):586-602. DOI:10.1136/gutjnl-2024-332535
70. Levy BD, Clish CB, Schmidt B, et al. Lipid mediator class switching during acute inflammation: signals in resolution. *Nat Immunol*. 2001;2:612-9. DOI:10.1038/89759
71. Zhao W, Prijic S, Urban BC, et al. Candidate Antimetastasis Drugs Suppress the Metastatic Capacity of Breast Cancer Cells by Reducing Membrane Fluidity. *Cancer Res*. 2016;76(7):2037-49. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-15-1970
72. Yang Z, Qin W, Chen Y, et al. Cholesterol inhibits hepatocellular carcinoma invasion and metastasis by promoting CD44 localization in lipid rafts. *Cancer Lett*. 2018;429:66-77. DOI:10.1016/j.canlet.2018.04.038
73. Moleón Baca JA, Ontiveros Ortega A, Aránega Jiménez A, Granados Principal S. Cells electric charge analyses define specific properties for cancer cells activity. *Bioelectrochemistry*. 2022;144:108028. DOI:10.1016/j.bioelechem.2021.108028
74. Moreddu R. Nanotechnology and Cancer Bioelectricity: Bridging the Gap Between Biology and Translational Medicine. *Adv Sci (Weinh)*. 2024;11(1):e2304110. DOI:10.1002/advs.202304110
75. Chaudhary P, Maharjan N, Subedi B. Microangiopathic Hemolytic Anemia as the Initial Presentation of Metastatic Signet-Ring Cell Carcinoma of the Colon: A Case Report. *Cureus*. 2024;16(12):e76034. DOI:10.7759/cureus.76034
76. Horne MK 3rd, Cooper B. Microangiopathic hemolytic anemia with metastatic adenocarcinoma: response to chemotherapy. *South Med J*. 1982;75(4):503-4. DOI:10.1097/00007611-198204000-00040
77. Ghirmai S, Krona A, Wu H, et al. Relationship between hemolysis and lipid oxidation in red blood cell-spiked fish muscle; dependance on pH and blood plasma. *Sci Rep*. 2024;14(1):1943. DOI:10.1038/s41598-024-52090-8
78. Lee RA, Kim HA, Kang BY, Kim KH. Hemoglobin induces colon cancer cell proliferation by release of reactive oxygen species. *World J Gastroenterol*. 2006;12(35):5644-50. DOI:10.3748/wjg.v12.i35.5644
79. Koukourakis MI, Giatromanolaki A, Polychronidis A, et al. Endogenous markers of hypoxia/anaerobic metabolism and anemia in primary colorectal cancer. *Cancer Sci*. 2006;97(7):582-8. DOI:10.1111/j.1349-7006.2006.00220.x
80. Bastide NM, Pierre FH, Corpet DE. Heme iron from meat and risk of colorectal cancer: a meta-analysis and a review of the mechanisms involved. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2011;4(2):177-84. DOI:10.1158/1940-6207.CAPR-10-0113
81. Xue X, Shah YM. Intestinal iron homeostasis and colon tumorigenesis. *Nutrients*. 2013;5(7):2333-51. DOI:10.3390/nu5072333
82. Kucharzewski M, Braziewicz J, Majewska U, Gózd S. Iron concentrations in intestinal cancer tissue and in colon and rectum polyps. *Biol Trace Elem Res*. 2003;95(1):19-28. DOI:10.1385/BTER:95:1:19
83. McSorley ST, Tham A, Steele CW, et al. Quantitative data on red cell measures of iron status and their relation to the magnitude of the systemic inflammatory response and survival in patients with colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2019;45(7):1205-11. DOI:10.1016/j.ejso.2019.02.027

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.05.2025



OMNIDOCTOR.RU