

Липидный обмен у больных онкогематологическими заболеваниями

С.Г. ВЛАДИМИРОВА, Л.Н. ТАРАСОВА

ФГБУН «Кировский НИИ гематологии и переливания крови» ФМБА России, Киров, Россия

Lipid metabolism in patients with hematologic cancers

S.G. VLADIMIROVA, L.N. TARASOVA

Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Federal Biomedical Agency of Russia, Kirov, Russia

Аннотация

Считается, что гиперхолестеринемия (ГХС) представляет угрозу жизни, а низкие уровни холестерина (ХС) — положительный фактор. Однако, учитывая, что ХС играет ключевую роль в пролиферации клеток, не следует забывать, что низкий уровень его в крови может быть связан с высокой потребностью неопластических клеток в ХС. В обзоре литературы проанализированы результаты современных исследований липидного обмена у больных онкогематологическими заболеваниями, а также некоторыми видами рака. Во всех приведенных работах показано, что у гематологических пациентов в дебюте заболевания отмечается достоверное снижение уровней общего ХС и липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в сыворотке крови. Данные относительно других показателей липидтранспортной системы неоднозначны. Выяснено, что подобные изменения связаны с накоплением ХС в лейкоцитах в результате усиления синтеза *de novo*, более активного поглощения из циркуляции и блокирования выведения его излишков. При благоприятном течении заболевания показатели липидного обмена нормализуются и в случае достижения ремиссии соответствуют таковым здоровых лиц. У больных с прогрессированием заболевания они продолжают снижаться. Это позволяет рассматривать ХС, его фракции и аполипопротеины в качестве биохимических прогностических маркеров у онкогематологических больных, а также как показатели оценки результатов лечения. Помимо этого приводятся данные о влиянии химиотерапевтических препаратов на липидный обмен. Рассматриваются попытки, предпринимаемые в последние годы, в разработке новых стратегий терапии рака с привлечением современных знаний о роли липидного обмена при онкозаболеваниях.

Ключевые слова: липидный обмен, холестерин, липопротеины, онкогематологические заболевания, острые лейкозы.

It is considered that hypercholesterolemia is life-threatening and low cholesterol levels are a positive factor. However, taking into consideration the fact that cholesterol plays a key role in cell proliferation, it should be remembered that its low blood level may be linked to high cholesterol demands from neoplastic cells. The literature review analyzes the results of recent investigations of lipid metabolism in patients with hematologic cancers and their other types. All given investigations show a significant reduction in the serum levels of total cholesterol and high-density lipoproteins in patients with hematological disease at its onset. The data for other indicators of the lipid transport system are ambiguous. Such changes have been elucidated to be associated with the accumulation of cholesterol in the leukemia cells due to enhanced synthesis *de novo*, a more active absorption from circulation and blocked release of its surplus. If the disease runs a favorable course, lipid metabolic parameters become normalized and, in case of remission, correspond to those seen in healthy individuals. They continue to decline in patients with disease progression. This allows the consideration of cholesterol, its fractions, and apolipoproteins as biochemical prognostic markers in hematological cancer patients and as indicators for assessment of treatment results. In addition, there is evidence for the effect of chemotherapeutic agents on lipid metabolism. Recent attempts to elaborate new treatment strategies, by using the current knowledge on the role of lipid metabolism in cancers, are considered.

Keywords: lipid metabolism, cholesterol, lipoproteins, hematological cancers, acute leukemias.

ГМГ-КоА-редуктаза — 3-гидрокси-3-метилглутарил-Коэнзим А-редуктаза

ГХС — гиперхолестеринемия

ЖК — жирные кислоты

ИМТ — индекс массы тела

ЛПВП — липопротеины высокой плотности

ЛПНП — липопротеины низкой плотности

МС — метаболический синдром

НХЛ — неходжкинская лимфома

ОЛ — острый лейкоз

ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз

ОМЛ — острый миелоидный лейкоз

ОПЛ — острый промиелоцитарный лейкоз

РМЖ — рак молочной железы

РТПХ — реакция трансплантат против хозяина

ТГ — триглицериды

ФЛ — фосфолипиды

ХС — холестерин

ХТ — химиотерапия

27НС — 27-hydroxycholesterol

АТРА — полностью *транс*-ретиноевая кислота

FLT-1 — рецептор к эндотелиальному фактору роста сосудов

1-го типа

VEGF-1 — эндотелиальный фактор роста сосудов 1-го типа

Липиды — биологически активные вещества, отличающиеся исключительным многообразием структур. Согласно современной классификации липидами являются жирные кислоты (ЖК) и все соединения, в состав которых они входят; кроме того, к ним относят холестерин (ХС), хотя по химической структуре это од-

ноатомный циклический спирт холестерол [1, 2]. Липиды обладают широким спектром биологических функций — это источник энергии (триглицериды — ТГ), структурная основа клеточных мембран (фосфолипиды — ФЛ). ФЛ и стероиды выполняют также регуляторную функцию. Различие состава мембран разных

клеток позволило заключить, что их липидный бислой — это не только поверхность для мембранных белков, но и важный активный компонент сложной системы взаимодействующих молекул, которая обеспечивает не только защитную функцию мембраны, но и деятельность рецепторов, ионных каналов и ферментов. При расщеплении мембранных липидов, как и белков, образуются большое количество биологически активных метаболитов, которые являются сигнальными липидами. Даже сами ЖК (наиболее простые по структуре липиды) обладают широким спектром биологических эффектов [2, 3]. По мнению В.Н. Титова [1], В.В. Безуглова и соавт. [2], липиды — это система регуляции, реагирующая на любые изменения внутри клеток и включающая, помимо липидов, белки их рецепции и ферменты метаболизма.

ХС входит в состав всех клеточных мембран, он составляет основу краткосрочной адаптации плазматических мембран к быстро меняющимся условиям окружающей среды [1], а также служит исходным субстратом в синтезе желчных кислот и стероидных гормонов [4]. Это одно из наиболее строго контролируемых химических соединений в организме, его обмен — один из самых длинных метаболических путей. Биологическая роль ХС настолько велика, что его синтезирует каждая клетка организма. Мощным регулятором биосинтеза ХС является 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктаза (ГМГ-КоА-редуктаза) [5, 6], которая действует по принципу обратной отрицательной связи — накопление ХС снижает скорость транскрипции гена этого фермента [4].

Нарушения метаболизма липидов не только служат причиной развития ряда заболеваний, но также могут быть следствием различных патологических процессов. Наиболее изучены изменения липидного обмена у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, в частности атеросклерозом. Эти заболевания в настоящее время выявлены у 5–7% лиц в популяции [7]; в ряде промышленных стран эта цифра достигла 25–30% и будет увеличиваться [8]. В основе патогенеза атеросклероза лежит нарушение переноса в составе липопротеинов эссенциальных полиеновых ЖК и их активного поглощения клетками путем ApoB-100-рецепторного эндоцитоза. При этом наблюдаются нарушения обмена липидов, которые проявляются триглицеридемией, ГХС, повышенным содержанием ХС в липопротеинах низкой плотности (ЛПНП) и снижением его в составе липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [9].

То, что липиды участвуют в механизме онкогенеза, не вызывает сомнений [10]. Известно также, что как в норме, так и при патологии, в том числе онкогематологической, липиды не только обеспечивают функционирование эффекторных белков, но и сами являются эффекторами, которые участвуют в сигнальных процессах, вплоть до регуляции экспрессии генов [2]. С. Casalou и соавт. [11] показали, что ХС является кофактором FLT-1-рецептора к эндотелиальному фактору роста сосудов 1-го типа (VEGF-1), который экспрессируется на мембранах бластных клеток при острых лейкозах (ОЛ) и индуцирует их выживание, пролиферацию и миграцию [11]. Ранее обнаружено, что FLT-1 входит в состав макромолекулярного сигнального комплекса, регулирующего подвижность лейкоэмических клеток и их трансэндотелиальную миграцию в экстрамедуллярные сайты [12]. Клетки первичной лейкемии, полученные от больных острым миелоидным лейкозом (ОМЛ), накапливают значительно больше ХС, чем нормальные. Авторы связывают это с увеличением экспрессии FLT-1 в областях клеточных мембран, богатых ХС; оно коррелирует с агрессивностью заболевания [11].

При онкологических заболеваниях возникают системные нарушения липидного обмена. При исследовании липидного состава крови у 146 женщин, больных раком молочной железы (РМЖ), яичников и другими онкогинекологическими заболеваниями, установлено достоверное повышение уровня ЛПНП в сыворотке при РМЖ и снижение — при других гинекологических опухолях. Уровни ЛПВП снижены у всех обследованных [13]. На

основании полученных результатов авторы сделали заключение, что уровень плазменных липидов при гинекологических раковых заболеваниях может быть полезным для их диагностики.

Липидный состав крови у 238 пациентов гемобластомами и его соотношение с активностью заболевания изучен М. Kuliszkiwicz-Janus и соавт. [14]. Из них у 84 человек был ОЛ, у 62 — неходжкинская лимфома (НХЛ), у 32 — лимфома Ходжкина, у 32 — множественная миелома и у 25 — миелолифферативный синдром. Уровень ХС у больных всех групп в дебюте заболевания отличался от такового у здоровых. Однако в период ремиссии различия оказались статистически значимыми лишь у больных ОЛ и НХЛ. Меньшие различия характерны для других пациентов по сравнению с показателями контроля относительно всех фракций липидов, за исключением уровня ТГ. В острый период заболевания он повышался у больных всех групп, за исключением лиц с НХЛ. На основании исследований авторы установили наиболее выраженные изменения липидных фракций, характерные для общего ХС, причем максимальные — при ОЛ.

При обследовании 47 больных НХЛ и 57 раком простаты начальные уровни общего ХС, ЛПВП и ФЛ были достоверно ниже, чем у здоровых [15]. С. Musolino и соавт. [16] выявили изменения липидного состава крови на основании исследований, проведенных у 48 впервые выявленных и ранее не леченных больных: 11 — ОЛ, 10 — хроническими миелолифферативными заболеваниями, 11 — НХЛ, 5 — хроническим В-лимфоцитарным лейкозом и 11 — множественной миеломой. У всех пациентов достоверно снижены уровни ХС, ЛПВП и аполипопротеина А1. Не выявлено корреляции между уровнем ХС и маркерами, отражающими массу опухоли: лактатдегидрогеназой, β_2 -микроглобулином и растворимыми молекулами клеточной адгезии.

Обследование 64 детей, больных острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), выявило изменение ряда параметров липидного состава крови до начала терапии. Они проявились чрезвычайно низким уровнем ЛПВП и повышенным ЛПНП и ТГ в сыворотке [10]. В другом исследовании у 24 детей с ОЛЛ при диагностике установлена низкая концентрация общего ХС и ЛПВП и высокая — ТГ; концентрация же ЛПНП не отличалась от таковой в контрольной группе [17].

Современной медициной огромное внимание уделяется выявлению и коррекции ГХС, которая, по общему мнению, представляет угрозу жизни. При этом низкие уровни ХС считаются положительным признаком. Однако, учитывая, что данное соединение играет ключевую роль в пролиферации клеток, следует полагать, что низкий уровень ХС в крови связан с высокой потребностью в нем неопластических клеток. В подтверждение этой гипотезы L. Puglies и соавт. [18] исследовали *in vitro* сыворотку крови, изолированные Т-лимфоциты и линии лимфобластных клеток у пациентов с ОЛЛ. Больные с низкой концентрацией ХС в сыворотке крови имели высокий уровень его в лимфоцитах. Таким образом, снижение уровня ХС в культуральной среде связано с ростом неопластических клеток. Полученные результаты дают основание полагать, что этот показатель крови может быть оценен как прогностически значимый биологический маркер базового заболевания (онкогематологического). Его можно также использовать для отслеживания развития неопластического процесса. По сведениям R. Gonçalves и соавт. [19], гипохолестеринемия у больных ОЛ возникает за счет того, что их миелоидные и лимфоидные клетки имеют более высокую скорость поглощения эфиров ХС, содержащихся в ЛПВП, чем те же клетки здоровых людей. Подобные изменения авторы связывают с гиперэкспрессией селективных сайтов эфиров ХС ЛПВП.

Установлено, что содержание и скорость биосинтеза ХС повышаются в пролиферирующих клетках нормальных тканей, а также многих опухолей [5]. Так, при раке простаты и глиоме показано значительное увеличение содержания ХС в опухоли-

Сведения об авторах:

Тарасова Людмила Николаевна — д.б.н., проф., рук. Центра патологии гемостаза; e-mail: ln.tarasova@yandex.ru

Контактная информация:

Владимирова Софья Геннадьевна — к.б.н., в.н.с. Центра патологии гемостаза; 610027 Киров, ул.Красноармейская, 72; тел.: +7(332)67-5700; e-mail: vls@mail.ru

вых клетках и нормальных тканях, окружающих опухоль [20, 21]. Эти изменения связывают с несколькими механизмами: увеличением его абсорбции из циркуляции, стимуляцией эндогенного синтеза, а также с блокированием выброса излишнего ХС из клеток при злокачественной трансформации. Метаболизм жиров в опухоли всегда ускорен, что связано с высокой интенсивностью деления клеток, необходимым условием для которой является синтез липидных компонентов цитоплазматической мембраны. При благоприятном исходе заболевания эти изменения исчезают [2].

S. Vitols и соавт. [22] сравнивали уровни рецептора ЛПНП и активность ГМГ-КоА-редуктазы у 33 больных лейкозом и 23 здоровых лиц. Согласно полученным данным лейкоэмические клетки по отношению к нормальным проявляют повышенную потребность в ХС, что выражается в увеличении рецепторной активности к ЛПНП или повышенном синтезе ХС. По сведениям L. Tatidis и соавт. [23], лейкоэмические клетки усиленно поглощают ЛПНП по сравнению с лейкоцитами здоровых лиц; при этом не выявлено различий по экспрессии рецептора ЛПНП между клетками, чувствительными к химиотерапии (ХТ) и резистентными к ней. Эти результаты представляют интерес в плане использования липопротеинов как переносчиков цитотоксичных препаратов при лечении онкологических больных.

В процессе проведения специфической ХТ показатели липидного обмена, сниженные в дебюте заболевания, постепенно повышались и нормализовались в период ремиссии. Это установлено у больных НХЛ и раком простаты [15], хроническими миелолипролиферативными заболеваниями, ОЛ, хроническим В-лимфоцитарным лейкозом и множественной миеломой [16], а также у детей с ОЛЛ [10, 17]. У лиц с прогрессирующим заболеванием эти показатели в дальнейшем снижались [15]. Полученные результаты позволяют рассматривать ХС, его фракции и аполипопротеины в качестве биохимических прогностических маркеров у онкогематологических больных.

Липидный обмен у указанных пациентов подвергается влиянию не только неопластического процесса. Препараты, применяемые для лечения, также могут вызывать его изменения. Известно, что кортикостероиды и аспарагиназа ингибируют синтез белка; они дают ряд побочных эффектов, известных онкологам. Однако практически не оценена возможность индуцировать этими препаратами гиперлипидемию. Оценка распространенности тяжелой гипертриглицеридемии у пациентов с ОЛЛ проведена еще Р. Steinhertz в 1994 г. [24]. Он проанализировал результаты обследования 60 больных, леченных по протоколу New York-II. У 5 из них уровень ТГ был очень высоким (более 1000 мг/дл). Пять подобных случаев автор нашел в литературе (больных лечили стероидами и/или аспарагиназой). Длительная терапия увеличивала вероятность гиперлипидемии, тем не менее автор считает, что с учетом тяжести основного заболевания антилейкемическое лечение следует проводить в полном объеме.

M. Nakagawa и соавт. [25] опубликовали случай развития гипертриглицеридемии у взрослого больного ОЛЛ, леченого L-аспарагиназой. Для предотвращения панкреатита они выполнили троекратный плазмаферез, возмещая объем свежемороженой плазмы. При этом уровень ТГ снизился с 5430 до 403 мг/дл, а общий ХС с 623 до 204 мг/дл. В статье J. Seah и соавт. [26] у мужчины в возрасте 53 лет при лечении Т-клеточной лимфомы после 20-й дозы L-аспарагиназы уровень ТГ в сыворотке крови составил 3552 мг/дл, а общего ХС — 418 мг/дл; однако симптомы острого панкреатита отсутствовали. При соответствующем лечении (постная диета, фенофибрат и ω -3-жирные кислоты) уровень ТГ уже через 2 дня снизился до 1000 мг/дл, а через 10 дней — до 268 мг/дл. Тем не менее из курса терапии L-аспарагиназа была исключена.

У детей с ОЛЛ при лечении L-аспарагиназой также может возникать тяжелая симптоматическая гипертриглицеридемия. H. Lashkagi и соавт. [27] приводят 6 случаев возникновения этого состояния у детей, больных ОЛЛ и лимфобластной лимфомой, во время лечения Рег-аспарагиназой и Eгwіnіa-аспарагиназой. При этом у 4 пациентов, получавших повторные курсы этих препаратов, гипертриглицеридемия не повторялась. Тем не менее авторы указывают на сложность ведения таких больных.

H. Nesheli и соавт. [28] обследовали две группы детей с ОЛЛ: 37 человек в процессе терапии получали L-аспарагиназу и 40 не получали. Во время индукции уровни ТГ и ХС у больных, получавших этот препарат, оказались статистически значимо выше, чем у лиц контрольной группы. На основании проведенных исследований авторы сделали заключение, что во время индукции ремиссии гиперлипидемия должна контролироваться у всех больных ОЛЛ. О наличии ее у детей при ОЛЛ сообщают также H. Cohen и соавт. [29]. Они исследовали отклонения липидов и клинические исходы у 65 детей, получавших L-аспарагиназу. До начала лечения средний уровень ХС составлял 149 мг/дл, а в процессе терапии достиг 274 мг/дл; ТГ во время лечения в среднем составили 459 мг/дл (диапазон 54—3009 мг/дл). Связи между уровнем ТГ, возрастом и полом авторы не выявили. У 1 пациента развился тромбоз левого сагиттального синуса и инфаркт левой лобной доли. Во время данного осложнения уровень ТГ у этого больного достиг 2640 мг/дл. Детям, у которых концентрация ТГ превышала 400 мг/дл, назначали постную диету, а пациентам с содержанием ТГ более 600 мг/дл — дополнительно фибраты и гепарин. Нарушения обмена липидов нормализовались у всех после окончания лечения L-аспарагиназой. На основании результатов проведенного анализа авторы рекомендуют контролировать уровень ТГ до и во время терапии L-аспарагиназой и начинать соответствующее сопроводительное лечение, предотвращающее увеличение уровня ТГ и уменьшающее риск развития осложнений.

Если P. Steinhertz [24] считал, что тяжелая гиперлипидемия во время индукционной терапии ОЛЛ является случайной, транзитной и доброкачественной, то в последние годы исследователи высказывают иное мнение. С. Appalogo и соавт. [30] полагают, что на данном этапе неясно, является ли метаболический синдром (МС) преходящим у больных, леченых кортикостероидами, циклоспоринами или получавших лучевую терапию.

Тяжелая ГХС может возникнуть у больных после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток на фоне развития реакции трансплантат против хозяина (РТПХ) с поражением печени. Нарушения липидного обмена при этом представили R. Joukhadar и K. Chiu [31]. Они провели анализ 8 случаев тяжелой ГХС (7 по данным литературы и 1 собственное наблюдение). Причиной повышения уровня ХС являлась высокая концентрация ЛПНП или липопротеина X (аномальный подкласс ЛПНП). По мнению авторов, лечение может не потребоваться при увеличении уровня липопротеина X, но обязательно — при увеличении содержания ЛПНП; при этом может быть необходим плазмаферез. Окончательным лечением является контроль РТПХ и устранение поражения печени, в результате чего устраняется и гиперлипидемия.

Как представлено выше, в активно пролиферирующих опухолевых клетках происходит активация синтеза ХС. Мощным регулятором его внутриклеточного биосинтеза является ГМГ-КоА-редуктаза [5, 6]. Многие исследователи доказали, что фармакологическое ингибирование этого фермента (применение статинов) может угнетать пролиферацию миелоидных бластов [32], способствовать их апоптозу, а также усиливать дифференцировку промиелоцитов [6, 33, 34]. Причем включение статинов в протоколы лечения острого промиелоцитарного лейкоза (ОПЛ) в комплексе с полностью *транс*-ретиноевой кислотой (АТРА) способно повышать дифференцировочную активность этого препарата, а также снижать резистентность к нему промиелоцитов [6].

Тем не менее терапевтическая роль статинов в лечении злокачественных новообразований недостаточно ясна и ее необходимо исследовать. D. Banker и соавт. [35] исследовали уровни мРНК, кодирующих ГМГ-КоА-редуктазу и рецептор к ЛПНП (ответающий за импорт ХС ЛПНП) в культурах клеток из образцов крови больных ОМЛ, получавших цитарабин и даунорубин. Авторы обнаружили более чем в $\frac{3}{4}$ исследуемых образцов повышение синтеза этих белков в ответ на воздействие ХТ. При этом авторы установили, что первичным механизмом накопления ХС в бластных клетках является синтез его *de novo*. Авторы заключили, что применение ингибиторов синтеза ХС может повысить эффективность стандартных антилейкемических схем, но

при этом необходим индивидуальный подход к каждому конкретному больному лейкозом.

Результаты, полученные K.van der Weide и соавт. [36], подтверждают необходимость такого подхода. Авторы исследовали мононуклеарные клетки, выделенные из крови больных ОМЛ, до и после 7-дневного курса симvastатина и установили, что, несмотря на снижение уровня ХС в сыворотке всех больных, изменения экспрессии генов ферментов, отвечающих за его синтез в мононуклеарах, были ограниченными. Лишь у 2 из 7 пациентов *in vitro* повысилась химиочувствительность клеток. Следовательно, применение симvastатина может повышать чувствительность лейкоэмических клеток к ХТ у отдельных больных ОМЛ.

Нарушения обмена липидов у онкологических больных являются не только следствием неопластического процесса или его терапии, но также могут быть патогенетическим фактором, способствующим канцерогенезу. Известно, что накопление липидов в иной ткани, чем жировая, постепенно приводит к дисфункции и гибели клеток; возникает синдром липотоксичности, который задействован в возникновении ряда патологических состояний (сахарного диабета, сердечной недостаточности и поражений печени) [37]. Опубликовано немало работ, посвященных анализу взаимосвязи нарушений липидного обмена и/или МС и риска развития онкологических заболеваний. X. Yao и Z. Tian [38] на основании метаанализа проспективных исследований доказали, что дислипидемия, особенно высокие уровни ТГ и общего ХС, ассоциируется с повышенным риском развития колоректального рака, в то время как увеличение концентрации ЛПВП может ассоциироваться со снижением этого риска.

Данные о взаимосвязи нарушений липидного обмена и рака простаты противоречивы. Однако E. Allott и соавт. [39] выявили, что повышенный риск рецидива рака простаты связан с увеличением уровня ТГ в сыворотке у всех пациентов и с повышенной концентрацией ХС у больных с дислипидемией. В то же время у пациентов этой группы высокое содержание ЛПВП ассоциировалось со снижением риска рецидива.

R. Everatt и соавт. [40] в течение 30 лет наблюдали 6729 мужчин, изначально не имевших рака. За это время выявлены 358 случаев рака легких. Среди курильщиков наблюдалась обратная связь между индексом массы тела (ИМТ) и раком легких; у некурящих таковой не было. Авторы не установили достоверной связи между заболеваемостью раком легких и уровнем ХС у обследованных.

Наиболее полно в настоящее время исследована взаимосвязь липидного обмена и РМЖ. Установлено, что дислипидемия, характеризующаяся повышением уровня ХС и снижением уровня ЛПВП, является фактором риска развития РМЖ [41—43]. Ранее предполагалось, что эта взаимосвязь реализуется за счет воздействия ХС на биофизические свойства клеточных мембран и влияние этих изменений на механизмы передачи сигналов, инициированных на мембране. Однако последние исследования, проведенные группой американских ученых, показали, что основой биохимической связи между липидным обменом и раком является не ХС как таковой, а его производное — 27-hydroxycholesterol (27НС). Фермент, ответственный за выработку 27НС из ХС, СYP27A1, синтезируется главным образом в печени и макрофагах. Кроме того, наблюдается значительное повышение экспрессии этого фермента в опухоли молочной железы. Показано, что 27НС является агонистом рецептора эстрогена в клетках молочной железы и что он стимулировал рост и метастазирование опухолей в нескольких моделях РМЖ. Эти результаты дают обоснование для клинической оценки фармацевтических подходов, которые угнетают синтез ХС/27НС в качестве средства для смягчения воздействия ХС на патогенез РМЖ [44, 45].

Анализ обширного материала, проведенный немецкими учеными, преследовал цель выявить связь между рядом метаболических факторов (ИМТ, артериальное давление, содержание глюкозы, уровень общего ХС и ТГ) и риском развития рака крови (проект Me-Cap). Под наблюдением находились 578 700 пациентов с МС. В течение 12 лет отмечен 2751 случай рака крови с 1070 фатальными исходами. Наиболее существенным фактором риска, особенно у женщин, оказался ИМТ. Для других метаболических факторов четкая схема не найдена. Так, повышенные уровни ХС имели обратную взаимозависимость с миелоидными неоплазиями (особенно с ОМЛ) у женщин и с В-клеточной лимфомой у мужчин. Концентрация глюкозы была положительно связана с риском развития хронического миелоидного лейкоза у женщин и В-клеточной лимфомы и множественной миеломы у мужчин [46].

Таким образом, исследование липидного обмена у больных ОЛ может предоставить новые данные относительно биологии этих неоплазий, а также выявить дополнительные критерии активности самого неопластического процесса, прогноза результатов лечения и ранней диагностики осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Титов В.Н. Жирные кислоты, липиды (транспортные формы жирных кислот) и аполипопротеины (липидпереносящие макромолекулы) — единая функциональная система. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2007;1:3-10.
2. Безуглов В.В., Коновалов С.С. (ред.). *Липиды и рак. Очерки липидологии онкологического процесса*. СПб.: Прайм-ЕВРОЗНАК; 2009.
3. Титов В.Н., Лисицын Д.М. *Жирные кислоты. Физическая химия, биология и медицина*. М.-Тверь: Триада; 2006.
4. Губарева А.Е. Обмен липидов. В кн.: Северин Е.С. (ред) *Биохимия: учебник*. М.: ГЭОТАР-МЕД; 2003.
5. Rao KN. The significance of the cholesterol biosynthetic pathway in cell growth and carcinogenesis (review). *Anticancer Res*. 1995;15(2):309-314.
6. Sassano A, Katsoulidis E, Antico G et al. Suppressive effects of statins on acute promyelocytic leukemia cells. *Cancer Res*. 2007;67(9):4524-4532.
7. Титов В.Н., Крылин В.В., Ширяева Ю.К. Профилактика атеросклероза. Позиционная специфичность триглицеридов, липазы крови, особые липиды молока, модификация жирных кислот растительных масел и животных жиров. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2011;3:3-13.
8. Houston MC, Fazio S, Chilton FH et al. Nonpharmacologic treatment of dyslipidemia. *Prog Cardiovasc Dis*. 2009;52(2):61-94.
9. Титов В.Н. *Атеросклероз как патология полиеновых жирных кислот. Биологические основы теории атерогенеза*. М.: Фонд «Клиника XXI века»; 2002.
10. Moschovi M, Trimis G, Apostolakou F et al. Serum lipid alterations in acute lymphoblastic leukemia of childhood. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2004;26(5):289-293.
11. Casalou C, Costa A, Carvalho T et al. Cholesterol Regulates VEGFR-1 (FLT-1) Expression and Signaling in Acute Leukemia Cells. *Mol Cancer Res*. 2011;9(2):215-224.
12. Pillozzi S, Brizzi MF, Bernabei PA et al. VEGFR-1 (FLT-1), beta1 integrin, and hERG K+ channel for a macromolecular signaling complex in acute myeloid leukemia: role in cell migration and clinical outcome. *Blood*. 2007;110(4):1238-1250.
13. Qadir MI, Malik SA. Plasma lipid profile in gynecologic cancers. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2008;29(2):158-161.

14. Kuliszkiwicz-Janus M, Małeckki R, Mohamed AS. Lipid changes occurring in the course of hematological cancers. *Cell Mol Biol Lett*. 2008;13(3):465-474.
15. Cvetkovic Z, Cvetkovic B, Petrovic M et al. Lipid profile as a prognostic factor in cancer patients. *J BUON*. 2009;14(3):501-506.
16. Musolino C, Calabrò L, Bellomo G et al. Lipid profile in hematologic neoplasms. *Recenti Prog Med*. 2002;93(5):298-301.
17. Zalewska-Szewczyk B, Matusiak I, Wyka K et al. Changes in the lipid profile in children with acute lymphoblastic leukaemia — the influence of the disease and its treatment. *Med Wieku Rozwoj*. 2008;12(4 Pt 2):1035-1040.
18. Pugliese L, Bernardini I, Pacifico N et al. Severe hypocholesterolemia is often neglected in haematological malignancies. *Eur J Cancer*. 2010;46(9):1735-1743.
19. Gonçalves RP, Rodrigues DG, Maranhão RC. Uptake of high density lipoprotein (HDL) cholesteryl esters by human acute leukemia cells. *Leuk Res*. 2005;29(8):955-959.
20. Freeman MR, Solomon KR. Cholesterol and prostate cancer. *J Cell Biochem*. 2004;91(1):54-69.
21. Nygren C, von Holst H, Månsson JE, Fredman P. Increased levels of cholesterol esters in glioma tissue and surrounding areas of human brain. *Br J Neurosurg*. 1997;11(3):216-220.
22. Vitols S, Norgren S, Juliusson G et al. Multilevel regulation of low-density lipoprotein receptor and 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase gene expression in normal and leukemic cells. *Blood*. 1994;84(8):2689-2698.
23. Tatidis L, Masquelier M, Vitols S. Elevated uptake of low density lipoprotein by drug resistant human leukemic cell lines. *Biochem Pharmacol*. 2002;63(12):2169-2180.
24. Steinherz PG. Transient, severe hyperlipidemia in patients with acute lymphoblastic leukemia treated with prednisone and asparaginase. *Cancer*. 1994;74(12):3234-3239.
25. Nakagawa M, Kimura S, Fujimoto K et al. A case report of an adult with severe hyperlipidemia during acute lymphocytic leukemia induction therapy successfully treated with plasmapheresis. *Ther Apher Dial*. 2008;12(6):509-513.
26. Seah J, Lin K, Tai D et al. Conservative management of L-asparaginase-induced hypertriglyceridemia in an adult patient: a case report and review of the literature. *Onkologie*. 2012;35(10):596-598.
27. Lashkari HP, Lancaster D, Atra A et al. Symptomatic severe hypertriglyceridaemia with asparaginase therapy in acute lymphoblastic leukaemia (ALL) and lymphoblastic lymphoma: is rechallenging safe? *Int J Hematol*. 2011;94(6):571-575.
28. Nesheli HM, Tamaddoni A, Nesheli MM et al. L-asparaginase induced hyperlipidaemia in acute lymphoblastic leukaemia. *J Pak Med Assoc*. 2013;63(3):324-326.
29. Cohen H, Biorai B, Harats D et al. Conservative treatment of L-asparaginase-associated lipid abnormalities in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;54(5):703-706.
30. Annaloro C, Airaghi L, Saporiti G et al. Metabolic syndrome in patients with hematological diseases. *Expert Rev Hematol*. 2012;5(4):439-458.
31. Joukhadar R, Chiu K. Severe hypercholesterolemia in patients with graft-vs-host disease affecting the liver after stem cell transplantation. *Endocr Pract*. 2012;18(1):90-97.
32. Li HY, Appelbaum FR, Willman CL et al. Cholesterol-modulating agents kill acute myeloid leukemia cells and sensitize them to therapeutics by blocking adaptive cholesterol responses. *Blood*. 2003;101(9):3628-3634.
33. Sassano A, Lo Iacono M, Antico G et al. Regulation of leukemic cell differentiation and retinoid-induced gene expression by statins. *Mol Cancer Ther*. 2009;8(3):615-625.
34. Sassano A, Altman JK, Gordon LI, Plataniias LC. Statin-dependent activation of protein kinase Cδ in acute promyelocytic leukemia cells and induction of leukemic cell differentiation. *Leuk Lymphoma*. 2012;53(9):1779-1784.
35. Banker DE, Mayer SJ, Li HY et al. Cholesterol synthesis and import contribute to protective cholesterol increments in acute myeloid leukemia cells. *Blood*. 2004;104(6):1816-1824.
36. van der Weide K, de Jonge-Peters S, Huls G et al. Treatment with high-dose simvastatin inhibits geranylgeranylation in AML blast cells in a subset of AML patients. *Exp Hematol*. 2012;40(3):177-186.
37. Титов В.Н., Крылин В.В., Ширяева Ю.К. Профилактика атеросклероза. Избыток в пище пальмитиновой кислоты — причина гиперхолестеринемии, синдрома воспаления, резистентности миоцитов к инсулину и апоптоза. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2011;2:4-15.
38. Yao X., Tian Z. Dyslipidemia and colorectal cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. *Cancer Causes Control*. 2015;26(2):257-268.
39. Allott EH, Howard LE, Cooperberg MR et al. Serum lipid profile and risk of prostate cancer recurrence: Results from the SEARCH database. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23(11):2349-2356.
40. Everatt R, Virvičiūtė D, Kuzmickienė I, Tamošiūnas A. Body mass index, cholesterol level and risk of lung cancer in Lithuanian men. *Lung Cancer*. 2014;85(3):361-365.
41. Nelson E.R, Chang CY, McDonnell DP. Cholesterol and breast cancer pathophysiology. *Trends Endocrinol Metab*. 2014;25(12):649-655.
42. Rossi RE, Pericleous M, Mandair D et al. The Role of Dietary Factors in Prevention and Progression of Breast Cancer. *Anticancer Res*. 2014;34(12):6861-6875.
43. Berrino F, Villarini A, Traina A et al. Metabolic syndrome and breast cancer prognosis. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;147(1):159-165.
44. McDonnell DP, Chang CY, Nelson ER. The estrogen receptor as a mediator of the pathological actions of cholesterol in breast cancer. *Climacteric*. 2014;17(Suppl 2):60-65.
45. McDonnell DP, Park S, Goulet MT et al. Obesity, cholesterol metabolism, and breast cancer pathogenesis. *Cancer Res*. 2014;74(18):4976-4982.
46. Nagel G, Stocks T, Späth D et al. Metabolic factors and blood cancers among 578,000 adults in the metabolic syndrome and cancer project (Me-Can). *Ann Hematol*. 2012;91(10):1519-1531.

Поступила 25.02.2015