

ПРОФИЛИ ОКСИЛИПИНОВ В КРОВИ КАК МАРКЕРЫ ПАТОГЕНЕЗА ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Мини-обзор

© 2023 Д.В. Чистяков^{1*}, Л.В. Коваленко², М.Ю. Донников², М.Г. Сергеева¹

¹ НИИ физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского,
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,
119992 Москва, Россия; электронная почта: chistyakov@gmail.com

² БУ ВО ХМАО – Югры «Сургутский государственный университет»,
628412 Ханты-Мансийский автономный округ – Югра, Сургут, Россия

Поступила в редакцию 01.11.2022

После доработки 09.03.2023

Принята к публикации 11.03.2023

Оксилипины – сигнальные липиды, производные полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), образующиеся по разным полиферментным путям метаболизма (циклооксигеназный, липоксигеназный, эпиксигеназный, анандамидный), а также неферментативно. Эти пути трансформации ПНЖК активируются параллельно, образуя смесь физиологически активных веществ. Хотя связь оксипинов с различными опухолевыми заболеваниями известна давно, только недавно совершенствование методов инструментального анализа позволило одновременно количественно изучать оксипинов разных классов (профили). В обзоре разобраны подходы к получению профилей оксипинов методом ВЭЖХ-МС/МС. Проведено сравнение профилей оксипинов в образцах крови пациентов с онкологическими заболеваниями (рак груди, яичников, легкого, предстательной железы, печени и колоректальный рак). Делается заключение о потенциальной возможности использования профилей оксипинов крови как маркеров онкозаболеваний. Понимание общих закономерностей метаболизма ПНЖК и физиологической активности смесей оксипинов будет способствовать совершенствованию ранней диагностики и прогнозированию протекания опухолевых заболеваний.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: оксипинов, эйкозаноиды, онкология, метаболомика, липидный профиль, полиненасыщенные жирные кислоты.

DOI: 10.31857/S0320972523050056, EDN: AXNNFT

ВВЕДЕНИЕ

Последнее десятилетие характеризуется активным внедрением новых инструментальных методов анализа и разработкой новых подходов для изучения метаболитов крови. В данном обзоре разберем те изменения, которые за последние годы произошли в области исследований оксипинов с фокусом на возможностях использования профилей оксипинов крови как маркеров онкологических заболеваний.

Оксипинов – это обширное семейство биологически активных веществ, которые

образуются при оксигенировании полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК). Общеизвестна группа оксипинов – эйкозаноиды, происходящая из арахидоновой кислоты (АА, C20:4 ω -6), поскольку именно эйкозаноиды изучаются несколько десятилетий (знакомые всем простагландины и лейкотриены). Также хорошо изучены ферменты их синтеза – мишени действия таких нестероидных противовоспалительных препаратов, как аспирин или ибупрофен [1]. За последние годы появились многочисленные работы о метаболизме и биологической активности оксипинов,

Принятые сокращения: ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома; КРР – колоректальный рак; НИЗ – неинфекционные заболевания; ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты; РЛ – рак легкого; РМЖ – рак молочной железы; РПЖ – рак предстательной железы; РЯ – рак яичника; АА – арахидоновая кислота; СОХ – циклооксигеназа; СYP – цитохром P450; ДНА – докозагексаеновая кислота; ЕРА – эйкозапентаеновая кислота; LA – линолевая кислота; LOX – липоксигеназа; ROC-AUC – показатель площади под характеристической кривой ошибок.

* Адресат для корреспонденции.

происходящих из докозагексаеновой (DHA, C22:6 ω -3), эйкозапентаеновой (EPA, C20:5 ω -3), линолевой (LA, C18:2 ω -6) и других ПНЖК [1–3].

Для понимания проблем изучения оксипинов следует напомнить, что ПНЖК находятся преимущественно в положении sn-2 фосфолипидов мембран (внутренних и внешних), и при воздействии на клетки различных стимулов эти кислоты высвобождаются с помощью ферментов семейства фосфолипаз A2 и далее метаболизируются по различным полиферментным каскадам, которые называются по ключевым ферментам: циклооксигеназная ветвь (COX), липоксигеназная ветвь (LOX), эпоксигеназная ветвь (CYP) метаболизма оксипинов. Также выделяют превращение ПНЖК по анандамидному пути (ферменты эндоканнабиноидной системы) и неферментативный путь окисления [1, 4].

Помимо того, что все эти пути могут активироваться внутри одной клетки в ответ на стимуляцию, известно, что образующиеся соединения имеют специфическую активность, действуя через специфические рецепторы, преимущественно сопряженные с G-белками [1, 5]. Также оксипины могут быть лигандами ядерных рецепторов или вступать в различные неспецифические реакции [1]. Следует добавить, что исследования оксипинов затруднены не только разнообразием полиферментных путей метаболизма и сигналинга, но и коротким временем жизни этих метаболитов, а также их низкой концентрацией в биологических объектах. Остается неясным ответ на вопрос, как именно определяется результат ответа организма на сигнал, если одновременно в относительно небольших количествах синтезируются соединения разнонаправленного действия.

Интерес к изучению оксипинов связан с тем, что они являются активными участниками воспалительных процессов [1, 6, 7]. В настоящее время уже окончательно сформировалось понимание, что для неинфекционных заболеваний (НИЗ) характерны проявления хронических воспалительных процессов. НИЗ — это такие распространенные заболевания, как сердечно-сосудистые патологии (в том числе инфаркт и инсульт), онкологические и легочные заболевания, диабет 2-го типа, а также патологии нервной системы [8, 9]. Воспалительный ответ имеет системные защитные функции и направлен на устранение отклонений от гомеостаза [10, 11], а вот хроническое воспаление представляет собой ответ, который не возвращается к исходным параметрам в течение длительного времени

и может нанести организму значительный урон [10–12]. Воспаление является одним из признаков рака [13, 14]. Считается, что хронические воспалительные процессы, характеризующиеся нарушениями в метаболизме оксипинов, связаны с возникновением злокачественных трансформаций и могут влиять на их развитие [6].

Отдельные пути метаболизма оксипинов были относительно хорошо изучены уже к концу прошлого века (данные до середины нулевых годов суммированы в монографиях [1, 15]). За прошедшие два десятилетия количество публикаций, посвященных оксипинам, остается на уровне 2–3 тысячи в год. Следует отметить увеличение количества исследований по свойствам особого класса соединений, так называемых «медиаторов фазы разрешения воспаления» (pro-resolving lipid mediators, SPM), к которым относят липоксины, протектины, марезины, резольвины и другие соединения [1, 8]. Изначально предполагалось, что через стимуляцию эндогенного синтеза SPM можно будет создавать новые подходы к терапии воспалительных процессов [8]. Однако проведенный недавно детальный анализ существующих на данный момент данных по SPM ставит под сомнение их роль в качестве эндогенных медиаторов разрешения воспаления и возможность использования отдельных липидных медиаторов как модуляторов этого процесса [16]. Еще раз подчеркнем, что одна из проблем в исследованиях оксипинов заключается в том, что физиологические эффекты отдельных веществ изучают при добавлении их к модельным объектам в концентрациях, которые значительно выше физиологических. Однако в естественных условиях оксипины всегда существуют и действуют как смесь веществ. Эта смесь часто состоит из противоположных по физиологическим эффектам веществ, поэтому необходима их комплексная оценка.

ИССЛЕДОВАНИЯ ПРОФИЛЕЙ ОКСИПИНОВ

Долгое время изучение оксипинов было затруднено технической сложностью детекции этих липидных молекул, концентрация которых в биологических жидкостях колеблется на уровне 1–100 пмоль/литр [17]. Традиционные подходы с использованием метода иммуноферментного анализа (ИФА) позволяют анализировать в одном исследовании небольшой набор соединений, хотя уже идентифицировано более

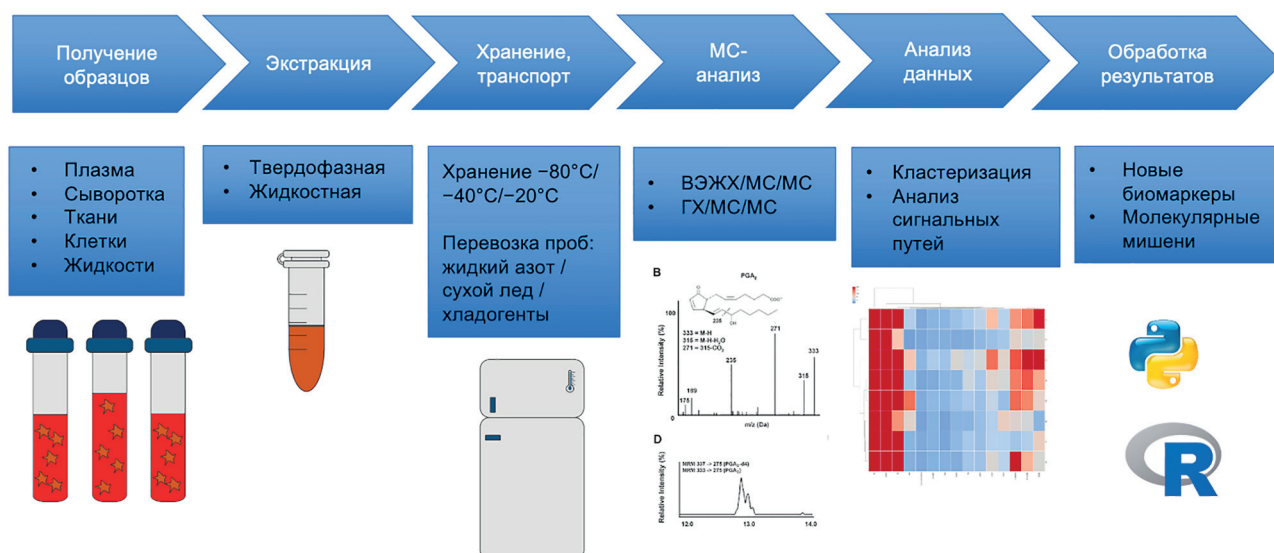


Рис. 1. Основные этапы проведения исследования профиля оксипинов в биологических объектах

200 молекул оксипинов, которые обладают физиологической активностью [2]. Развитие методов масс-спектрометрии в последнее десятилетие, в первую очередь ВЭЖХ-МС/МС, позволило проводить одновременное количественное определение многих оксипинов, что расширило представление о биологической роли этих соединений при заболеваниях и стимулировало поиск среди оксипинов биомаркеров для диагностики НИЗ [2, 18–19].

Оксипины являются частью большой группы липидных метаболитов, концентрацию которых измеряют в биологических образцах. В крови человека обнаружено более 600 липидов [20, 21]. На больших группах пациентов и здоровых людей показаны изменения липидома, характерные для различных заболеваний [21]. Для использования в клинике сформулированы условия стандартизации измерения липидома [22, 23].

Для получения достоверных результатов в области изучения липидома важно проведение регламентированной последовательности отдельных методов, которые в совокупности образуют платформу исследования. На рис. 1 приведена платформа, которая используется при «омиксном» подходе к исследованию профиля оксипинов. Каждый из приведенных этапов (включающих в себя как аспекты получения, хранения и транспортировки образцов, так и их экстракцию (жидкостная/твердофазная), масс-спектрометрию и последующую обработку данных) имеет свои особенности и непосредственно влияет на конечный результат. В настоящее время консенсусом является использование антиоксидантов при хранении проб перед исследованиями, часто используе-

мым консервантом является БГТ (бутилгидрокситолуол). Значимую роль играет транспортировка и хранение проб, выбор матрицы исследования (кровь/плазма), время забора крови у пациентов и другие особенности, которые детально разобраны в ряде методических статей по теме [1, 24–26]. Без согласованных протоколов и единой платформы исследований невозможно создание валидных баз данных, сопровождающих «омиксные» технологии.

ПРОФИЛИ ОКСИЛИПИНОВ И РАК

Метаболические нарушения, воспалительный ответ и хроническое воспаление широко рассматриваются как постоянные спутники онкологических заболеваний [13]. В этих преобразованиях насыщенные и ненасыщенные жирные кислоты, их метаболизм и биосинтез важны для оценки изменений в энергетическом метаболизме [13, 15, 27–29]. ПНЖК так же важны, как источник синтеза оксипинов, связанных с процессами, отражающими изменения в организме [1, 15]. Установлено, что хроническое воспаление, характеризующееся аномальным синтезом оксипинов, становится благодатной почвой для злокачественной трансформации, выхода за границы контроля организмом [30–32]. Уже не первое десятилетие в модельных экспериментах и при диагностированных заболеваниях проводятся исследования роли отдельных групп оксипинов (в первую очередь таких соединений, как простагландины, тромбоксаны и лейкотриены, которые образуются из арахидоновой кислоты) [33–35].

Существует множество работ, посвященных изучению отдельных путей метаболизма в контексте различных моделей опухолевых заболеваний, от клеток до животных и человека. Исследования в большинстве своем сосредоточены на изучении изменений метаболизма отдельных путей трансформации ПНЖК в клетках опухоли или их ближайшего микроокружения и поиске новых мишеней для лекарственных средств. Так, давно исследуется вовлеченность метаболитов LOX-пути в регуляцию опухолевых процессов (см. обзоры Schneider и Pozzi [36] и Catalano и Procopio [37]), хорошо изучен COX-путь биосинтеза АА с образованием простагландинов и возможность использования ингибиторов COX или рецепторов простагландинов для терапии при разных видах рака (см. недавний обзор Wang et al. [38]). Рассматриваются терапевтические аспекты направленного изменения профиля CYP-производных ПНЖК (см., например, обзор Luo и Liu [39]), потенциальное использование ингибиторов растворимых эпоксидгидролаз (sEH) [40] и ферментов семейства CYP [41] при различных опухолевых заболеваниях. Эндоканнабиноидная система также находится в фокусе исследований как потенциальная мишень для терапии раковых заболеваний, роль эндогенных и экзогенных каннабиноидов разобрана в обзоре Laezza et al. [42].

Полученные результаты по изучению отдельных путей метаболизма ПНЖК указывают на потенциальную возможность использования количественного измерения оксипинов крови для оценки состояния организма, поэтому мы проанализировали результаты таких исследований для онкологических заболеваний. Информацию собирали с помощью сервиса библиографического поиска PubMed. Ключевые запросы для первичного анализа были: «eicosanoids cancer plasma» — 843 публикации; «oxylipins cancer plasma» — 20 публикаций; «eicosanoids cancer serum» — 869 публикаций; «oxylipins cancer serum» — 13 публикаций; «eicosanoids cancer biomarker» — 975 публикаций; «oxylipins cancer biomarker» — 22 публикации. Из перечня публикаций в количестве 2742 были удалены обзорные статьи и дубликаты (случаи, когда статья попадалась в поисковую выдачу сразу по нескольким запросам), для 2173 оставшихся публикаций далее проводился ручной отбор по следующим критериям: 1) в исследование были включены пациенты с онкологическим заболеванием; 2) эйкозаноиды/оксипины измеряли в крови пациентов; 3) в исследовании анализировали про-

филь оксипинов (под профилем понималось наличие в группе детектируемых соединений из ≥ 2 классов липидных медиаторов: ПНЖК, метаболиты, образующиеся по циклооксигеназному, липоксигеназному, эпоксигеназному путям, анандамидному пути или образующиеся неферментативно). После отбора по указанным параметрам для анализа осталось 12 работ (таблица). Исследования профилей оксипинов в крови человека проводились на пациентах с различными типами онкологических заболеваний, включая рак молочной железы (РМЖ) [43, 44], немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) [45], колоректальный рак (КРР) [46–48], рак легкого (РЛ) [49], гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК) [50, 51], рак предстательной железы (РПЖ) [52], перитонеальный канцероматоз (ПК) [53], рак яичника (РЯ) [54] (таблица). В зависимости от целей исследований детектировали разные наборы метаболитов от 2 до 38 (таблица).

При анализе профилей липидных медиаторов при РМЖ из 34 детектируемых соединений наблюдали изменения по 18, из которых концентрация 10 соединений была повышена, а 8 соединений — понижена [44]. Повышенная концентрация наблюдалась как для самой АА, так и для метаболитов АА, синтезируемых через COX-путь: PGA2 + PGJ2, 11-HETE и PGFM (производное PGF2 α). Помимо этого, у больных РМЖ увеличивалась концентрация в плазме метаболитов, синтезируемых по LOX-пути: 12-HETE (производное АА), 9-HODE (производное LA) и LXA5 (липоксин A5, производное EPA), а также наблюдалось повышенное количество производных DHA — 16-HDoHE и 20-HDoHE, образующихся неферментативно. Снизилась концентрация анандамида (AEA), метаболитов производного DGLA 15-HETrE, производных DHA — резолвина D1 и 11-HDoHE, образующихся ферментативно по липоксигеназному пути. Для метаболитов, синтезируемых по эпоксигеназному пути цитохрома P450 (CYP), наблюдали снижение 9,10-EpOME и 12,13-EpOME (метаболиты LA), а также снижение 20-карбоксиарахидоновой кислоты (20-COOH-AK), которая считается продуктом окисления производного 20-HETE алкогольдегидрогеназой [55]. Пример демонстрирует, что меняется метаболизм оксипинов сразу по многим путям и выбрасываются активные соединения, производные разных ПНЖК. Это требует разработки новых способов интерпретации данных не на уровне отдельных веществ, а на уровне профилей, т.е. количественного определения метаболитов разных путей. Сопоставление профилей оксипинов

Изменения профилей ПНЖК и оксилипинов в крови пациентов с различными типами рака

Тип рака	Количество детектируемых метаболитов профиля	Размер выборки больные/здоровые	Плазма/сыворотка	Выводы	Ссылка
Рак молочной железы	34	169/152	плазма	↑ (AA, PGA2 + PGJ2, 9-HODE, 12-HETE, 11-HETE, LXA5, PGFM, PGE2, 16-HDoHE, 20-HDoHE); ↓ (5-HETE, 15-HETrE, 11-HDoHE, 9,10-EpOME, 12,13-EpOME, 20-carboxy-AA, RvD1, AEA)	[44]
	21	20/20	плазма	↑ (13-HODE, 9-HODE, 13-HOTrE, 9-HOTrE и 12-HHT)	[43]
Немелкоклеточный рак легкого	8	55/165	сыворотка	↑ (AA, LA, 5-HETE, 11-HETE, 12-HETE, и 15-HETE)	[49]
	6	69/76	плазма	↓ (13-HODE и AA)	[45]
Колоректальный рак	113	55/52 и 34*	сыворотка	↓ (9-HODE, 13-HODE, 12,13-diHOME, PGD2, 15-HETE, 11-HETE, 15-KEDE, 5,15-DiHETE, 8-HETE и 13,14-dihydro-15-keto-PGD2)	[46]
	2	8/14	сыворотка	↑ (12-HETE и TXB2)	[47]
	38	25/10	сыворотка	↑ (2,3-dinor-8-iso-PGF2α); ↓ (13-HODE, 19-HETE, 9-HODE, 12-keto-LTB4)	[48]
Гепатоцеллюлярная карцинома	8	30/30 и 27**	сыворотка	↑ (AA, DGLA, 13-HODE + 9-HODE, 15-HETE, 12-HETE) ***	[50]
	22	51/39	сыворотка	↑ (PGF2α, TXB2, PGEM, 6-keto-PGF1α, LTE4, 5-HETE, 15-HETE, 12-HETE, 9-HETE, 8-HETE, 14,15-EET, 14,15-DHET, 5,6-EET, 5,6-DHET, 9,10-EpOME, 13-HODE, 9-HODE)	[51]
Рак предстательной железы	6	РПЖ 20/12 и 222****	сыворотка	у пациентов с поздними стадиями: ↑ (5-HETE, 8-HETE, 11-HETE и 15-HETE)	[52]
Перитонеальный канцероматоз	4	6/17	плазма	LTB4 детектирован только у пациентов с раком	[53]
Рак яичника	31	157/156	сыворотка	повышенный риск развития РЯ при ↑ (8-HETE, 12,13-DHOME, 13-HODE, 9-HODE и 9,12,13-THOME)	[54]

Примечание. ↑ — концентрации соединения были повышены у больных по сравнению с контролем; ↓ — концентрации соединений были понижены у больных по сравнению с контролем. * — пациенты с диагнозом энтерит; ** — контрольные пациенты с циррозом печени, вызванным вирусом гепатита С; *** — у пациентов с ГЦК по сравнению с пациентами с циррозом печени, вызванным вирусом гепатита С; **** — валидационная выборка: 222 пациента с различными уровнями ПСА.

с разными клинически выделенными стадиями позволило авторам сделать вывод о потенциальной возможности использования профилей оксипинов для ранней диагностики этого вида заболевания [44]. В другом исследовании при анализе профиля из 21 липидного медиатора у пациентов с РМЖ выявили увеличение концентрации 5 соединений: 12-ННТ (производное АА по COX-пути) и метаболиты, синтезируемые по LOX-пути, — 9-NODE, 13-NODE (производные LA) и 13-HOTrE, 9-HOTrE (производные ALA) [43]. Различия между работами объясняются различиями в наборе определяемых соединений, а также выборках, т.е. группах пациентов с разными стадиями заболевания.

В работе Nada et al. [54] проводился анализ профилей оксипинов в рамках большого проекта, направленного на скрининг рака легких, простаты, яичников и колоректального рака, проводимый в 1993–2003 гг. В скрининговом исследовании участвовало более 78 000 женщин в возрасте 55–74 года, у которых проводили регулярный медосмотр, в ходе которого отбирали пробы крови. В рамках исследования отобрали образцы 157 пациенток с диагнозом рак яичников. Определяли концентрацию 31 оксипина в сыворотке крови. Обнаружили, что профиль оксипинов не менялся при сравнении уже заболевших со здоровыми людьми, однако сравнение проб крови этих групп, отобранных до развития заболевания, показало, что люди с развившимся впоследствии раком яичников имели повышенные концентрации трех соединений, образующихся по LOX-пути: производных линолевой кислоты 13-NODE (9-NODE и 9,12,13-THOME) и производного АА (8-HETE), а также образующегося по COX-пути производного LA (12,13-DHOME), т.е. определение профиля оксипинов может иметь прогностическое значение при данном виде заболевания. На текущий момент остается неясным, связаны ли эти изменения с ранними этапами заболевания или они отражают предрасположенность организма к возникновению заболевания.

Для колоректального рака в таблицу попали три работы: два исследования [46, 48] были опубликованы одними и теми же авторами со схожими методами. В одном случае [48] на выборке из 25 пациентов с КРР и 10 здоровых контролей показано, что у пациентов с КРР наблюдалось повышение 2,3-dinor-8-iso-PGF2 α и снижение концентрации метаболитов, синтезируемых по LOX-пути — 13-NODE, 19-HETE, 9-NODE и 12-keto-LTB4. В другом — с расширенным количеством пациентов (55 больных КРР, 52 контрольных образца и 34 паци-

ента с диагнозом энтерит) [46], было показано снижение концентрации 10 метаболитов, куда также преимущественно входили соединения, синтезируемые по LOX-пути — 9-NODE, 13-NODE, 15-KEDE, 15-HETE, 8-HETE, 5,15-diHETE, дополнительно наблюдалось снижение 12,13-DiHOME (CYP-пути) и трех метаболитов, синтезируемых по COX-пути (11-HETE, PGD2, 13,14-dihydro-15-keto-PGD2). В работе Guo et al. [47] на относительно небольшой выборке из 8 пациентов и 14 доноров наблюдалось повышение концентрации производных АА — 12-HETE и TXB2 — у пациентов с КРР.

Исследование профиля оксипинов в крови при гепатоцеллюлярной карциноме приведено в двух работах [50, 51], при этом в работе Fitian et al. [50] отмечается, что при метаболических исследованиях ГЦК важно проводить сравнение не только со здоровыми контролями, поскольку более 90% ГЦК диагностируются у пациентов с циррозом печени. Сравнение метаболических профилей, в том числе для пациентов с циррозом, может быть более клинически значимым, чем сравнение пациентов с ГЦК и здоровыми контролями. В работе Fitian et al. [50] было получено, что у пациентов с ГЦР наблюдалась повышенная концентрация как ПНЖК АА и DGLA, так и окисленных метаболитов, синтезирующихся по LOX-пути: 13-NODE + 9-NODE, 15-HETE, 12-HETE, по сравнению с пациентами с циррозом печени. В работе Gong et al. [51] детектировали 22 метаболита профиля оксипинов, из которых 17 соединений были повышены в сыворотке больных ГЦР, куда вошли как соединения, синтезируемые по COX-пути (PGF2 α , TXB2, PGEM, 6-keto-PGF1 α), так и большое количество LOX-метаболитов (LTE4, 5-HETE, 15-HETE, 12-HETE, 9-HETE, 8-HETE, 13-NODE, 9-NODE и CYP-метаболитов: 14,15-EET, 14,15-DHET, 5,6-EET, 5,6-DHET, 9,10-EpOME).

При немелкоклеточном раке легких [49] и раке предстательной железы [52] наблюдали увеличение производных АА — 11-HETE, 5-HETE и 15-HETE. В то же время в работе Zhen et al. [45] у пациентов с немелкоклеточным раком легкого при детекции 6 оксипинов обнаружили снижение концентрации двух липидных соединений — 13-NODE и АА. Данное различие может быть связано с особенностями подбора пациентов для исследований (в когортах пациентов): в работе Liu et al. [49] в исследование были включены 55 пациентов, из которых у 34 была III–IV стадия рака, тогда как в работе Zhen et al. [45] из 69 пациентов у 42 была I стадия.

Интересно отметить, что изменения в детектируемом количестве свободных ПНЖК в крови не коррелируют с изменениями образующих из них метаболитов. Например, детектируемая концентрация свободной АА в крови уменьшалась в случае РПЖ [52], но увеличивалась — в случае РЛ [49] и рака груди [44]. При РЛ также наблюдали снижение LA [49]. Эти данные подтверждают высказанное ранее предположение, что процессы, отвечающие за высвобождение ПНЖК из фосфолипидов и их перенос в кровь, и процессы, осуществляющие внутриклеточный метаболизм ПНЖК в оксипирины, имеют разную регуляцию и не связаны напрямую между собой [56].

На данный момент сложно обсуждать биологические процессы, лежащие в основе наблюдаемых различий, поскольку исследования профилей оксипиринов только начинаются и необходимы дальнейшие скрининговые исследования. Тем не менее, как диагностические маркеры, профили оксипиринов уже обсуждаются. Для оценки эффективности предлагаемых диагностических маркеров часто используют показатель площади под характеристической кривой ошибок, обозначаемый ROC-AUC. Чем больше площадь под кривой ROC в диапазоне от 0 до 1, тем лучше предлагаемый тест различает пациентов с наличием болезни или без нее. Данный показатель был рассчитан в ряде работ, где предложили использовать профили оксипиринов как маркеры диагностики различных видов заболевания [45, 46, 49, 51]. При анализе плазмы пациентов с HMPЛ отмечалось снижение концентрации 13-NODE и АА по сравнению со здоровыми контролями, и эти липидные медиаторы были предложены как диагностическая панель; значение ROC-AUC для метода опорных векторов составило 0,900, а средняя точность предсказания составила 0,852 [45]. Для разделения группы пациентов с КРР и группы пациентов без КРР предложена панель — 13,14-dihydro-15-keto-PGD2, 15-KEDE, 11-NETE, 15-NETE, 8-NETE и 5,15-diNETE, поскольку значение ROC-AUC для этих оксипиринов составило 0,9 [46]. Для заболевания ГЦК предложена диагностическая панель из 4 эйкозаноидов сыворотки — PGF2 α , TXB2, 5-NETE и 15-NETE, для которой значение ROC-AUC составило 0,843 при отделении пациентов с ГЦК от здоровых контролей [51]. Интересно, что при разделении больных ГЦК и здоровых доноров с помощью альфа-фетопротейна (АФП), традиционного маркера крови для диагностики ГЦК, значение ROC-AUC составило 0,832, что схоже с результатами панели оксипиринов. В то же

время при разделении больных ГЦК и больных с циррозом печени, вызванным вирусом гепатита В, значение ROC-AUC для маркера АФП составило 0,657, а для панели оксипиринов — 0,784, т.е. использование панели оксипиринов дает более точное определение, чем традиционный маркер [51]. В работе Fitian et al. [50] при анализе сыворотки пациентов с ГЦК 15-NETE идентифицирован, как потенциально важный метаболический признак ГЦК, обладающий чувствительностью 83,3 и специфичностью 59,3 для диагностики (значение ROC-AUC составило 0,705). При исследовании профилей оксипиринов у больных РЛ показано, что АА, LA и 15-NETE продемонстрировали наилучшее сочетание чувствительности и специфичности ($> 0,70$) и значение ROC-AUC (диапазон 0,76–0,82) для разделения больных с РЛ и здоровых доноров [49]. Таким образом, в настоящее время уже идут перспективные исследования по использованию оксипиринов как диагностических маркеров при различных онкологических заболеваниях.

На рис. 2 приведена общая схема путей метаболизма ПНЖК и их наиболее часто встречающиеся окисленные метаболиты. Изменения в концентрациях соединений, выявленных в работах, рассмотренных в таблице, дополнительно выделены синим полужирным цветом. Среди оксипиринов, синтезирующихся по СОХ-пути, в крови человека изменения наблюдали только для метаболитов производных АА; для метаболитов, образующихся по СYP-пути, наблюдали изменение метаболитов LA и АА (рис. 2). Наиболее выраженные изменения в оксипиринах крови происходят с метаболитами LOX-пути — меняются метаболиты всех 6 приведенных кислот (рис. 2). Важно отметить, что изменение концентраций метаболитов, синтезируемых по LOX-пути, характерно для всех указанных в таблице типов рака. В зависимости от типа заболевания вовлеченность других путей биосинтеза оксипиринов менялась, но очевидно, что происходит одновременная трансформация ПНЖК по различным метаболическим путям (таблица). Пока непонятно, какие процессы отражают составы смесей оксипиринов в крови, как на них влияет вид, стадия заболевания или терапевтические подходы.

Известно, что оксипирины способны синтезироваться непосредственно в клетках опухоли [2, 57], в пораженном органе вокруг опухоли [57], в клетках крови [58, 59], эндотелиальных клетках сосудов [60] и других частях организма [3]. Что вносит основной вклад

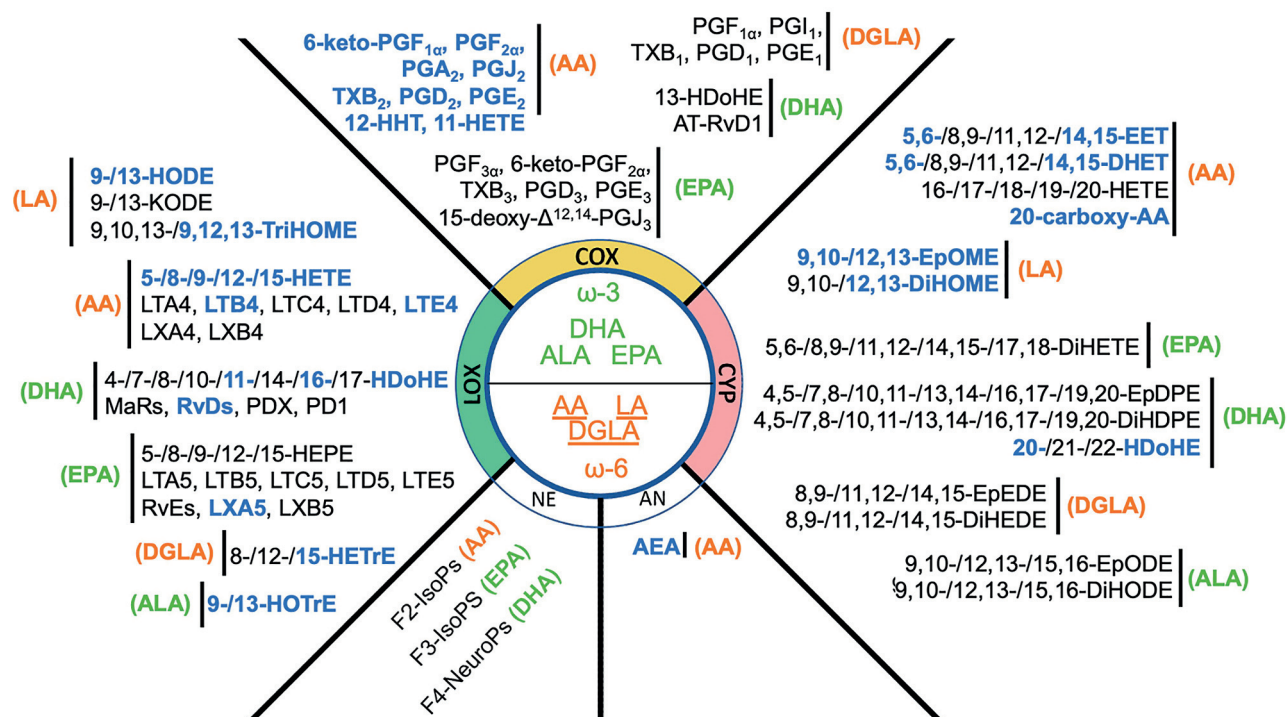


Рис. 2. Схема превращений полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) в наиболее распространенные оксипирины по различным путям метаболизма. Синим полужирным цветом выделены соединения, изменившиеся в профилях оксипиринов пациентов с онкологическими заболеваниями. Аббревиатуры: COX — циклооксигеназа; LOX — липоксигеназа; CYP — цитохром P450; NE — неферментативное окисление; AN — путь биосинтеза анандамида; AA — арахидоновая кислота; DHA — докозагексаеновая кислота; LA — линолевая кислота; ALA — α-линоленовая кислота; EPA — эйкозапентаеновая кислота; DGLA — дигомо-γ-линоленовая кислота; HETE — гидроксикооктадекатриеновые кислоты; HODE — гидроксидокозагексаноиды; NODE — гидроксидокозагексаноиды; EET — эпоксиэйкоза-триеновые кислоты; HOTrE — гидроксидокозагексаноиды; LTB4 — лейкотриен E4; TriHOME — тригидроксидокозагексаноиды; PG — простагландины; TX — тромбоксаны; HHT — гидроксидокозагексаноиды; DHET — дигидроксидокозагексаноиды; DiHOME — дигидроксидокозагексаноиды; EpOME — эпоксиоктадекатриеновые кислоты; AEA — анандамид; IsoPs — изопростаны; NeuroPs — нейлопростаны; RVD — резольвины серии D

в профиль оксипиринов в крови (сыворотке или плазме)? Это непосредственно клетки опухоли, окружение опухоли или уже общий системный ответ организма на заболевание? На данный момент этот вопрос остается открытым.

Исследования профилей оксипиринов активно проводятся последние годы. На данный момент установлено, что профиль оксипиринов имеет как общие, так и специфические характеристики для каждого заболевания (таблица). В ряде работ обсуждается использование профилей оксипиринов как диагностических маркеров онкологических заболеваний. В то же время требуется дальнейшее накопление данных для анализа возможностей диагностики различных видов рака, определения их стадий или прогнозов выживаемости пациентов на основе профилей оксипиринов. Важны, в свою очередь, и академические исследования для выяснения функционирования метаболизма оксипиринов на системном

уровне, что позволит комплексно понимать механизмы процессов, возникающих в ходе жизни организма, а также его реакции на стимулы и нарушения в процессах восстановления гомеостаза.

Вклад авторов. Д.В. Чистяков, М.Г. Сергеева — концепция и руководство работой; Д.В. Чистяков, М.Г. Сергеева, Л.В. Коваленко, М.Ю. Донников — написание текста; Д.В. Чистяков, М.Г. Сергеева — редактирование текста статьи.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Фонда научно-технологического развития Югры в рамках научного проекта № 2022-05-04.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических норм. Настоящая статья не содержит описания каких-либо исследований с участием людей или животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сергеева М. Г., Варфоломеева А. Т. (2006) *Каскад арахидоновой кислоты*, Народное образование, Москва.
2. Gabbs, M., Leng, S., Devassy, J. G., Monirujjaman, M., and Aukema, H. M. (2015) Advances in our understanding of oxylipins derived from dietary PUFAs, *Adv. Nutr.*, **6**, 513-540, doi: 10.3945/an.114.007732.
3. Hajeyah, A. A., Griffiths, W. J., Wang, Y., Finch, A. J., and O'Donnell, V. B. (2020) The biosynthesis of enzymatically oxidized lipids, *Front. Endocrinol.*, **11**, 591819, doi: 10.3389/FENDO.2020.591819.
4. Генрихс Е. Е., Бобров М. Ю., Андрианова Е. Л., Грецкая Н. М., Лыжин А. А., Блаженкова А. В., Фрумкина Л. Е., Безуглов В. В., Хаспеков Л. Г. (2010) Модуляторы эндогенной каннабиноидной системы как нейропротекторы, *Анналы клин. эксп. неврол.*, **4**, 37-42.
5. Buczynski, M. W., Dumlao, D. S., and Dennis, E. A. (2009) An integrated omics analysis of eicosanoid biology, *J. Lipid Res.*, **50**, 1015-1038, doi: 10.1194/jlr.R900004-JLR200.
6. Johnson, A. M., Kleczko, E. K., and Nemenoff, R. A. (2020) Eicosanoids in cancer: new roles in immunoregulation, *Front. Pharmacol.*, **11**, 595498, doi: 10.3389/FPHAR.2020.595498.
7. Dennis, E. A., and Norris, P. C. (2015) Eicosanoid storm in infection and inflammation, *Nat. Rev. Immunol.*, **15**, 511-523, doi: 10.1038/nri3859.
8. Serhan, C. N. (2014) Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology, *Nature*, **510**, 92-101, doi: 10.1038/nature13479.
9. Furman, D., Campisi, J., Verdin, E., Carrera-Bastos, P., Targ, S., Franceschi, C., Gilroy, D., Fasano, A., Miller, G., Miller, A., Mantovani, A., Weyand, C., Barzilai, N., Goronzy, J., Rando, T., Effros, R., Lucia, A., Kleinstreuer, N., and Slavich, G. (2019) Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span, *Nat. Med.*, **25**, 1822-1832, doi: 10.1038/S41591-019-0675-0.
10. Medzhitov, R. (2021) The spectrum of inflammatory responses, *Science*, **374**, 1070-1075, doi: 10.1126/SCIENCE.ABI5200.
11. Medzhitov, R. (2008) Origin and physiological roles of inflammation, *Nature*, **454**, 428-435, doi: 10.1038/nature07201.
12. Van Praet, L., Jacques, P., Van den Bosch, F., and Elewaut, D. (2012) The transition of acute to chronic bowel inflammation in spondyloarthritis, *Nat. Rev. Rheumatol.*, **8**, 288-295, doi: 10.1038/nrrheum.2012.42.
13. Hanahan, D., and Weinberg, R. A. (2011) Hallmarks of cancer: the next generation, *Cell*, **144**, 646-674, doi: 10.1016/J.CELL.2011.02.013.
14. Coussens, L. M., and Werb, Z. (2002) Inflammation and cancer, *Nature*, **420**, 860-867, doi: 10.1038/nature01322.
15. Акимов М. Г., Бобров М. Ю., Безуглов В. В., Коновалов С. С. (2009) *Липиды и рак: очерки липидологии онкологического процесса*, Прайм-Еврознак.
16. Schebb, N. H., Kühn, H., Kahnt, A. S., Rund, K. M., O'Donnell, V. B., Flamand, N., Peters-Golden, M., Jakobsson, P., Weylandt, K. H., Rohwer, N., Murphy, R. C., Geisslinger, G., FitzGerald, G. A., Hanson, J., Dahlgren, C., Alnouri, M. W., Offermanns, S., and Steinhilber, D. (2022) Formation, signaling and occurrence of specialized pro-resolving lipid mediators-what is the evidence so far? *Front. Pharmacol.*, **13**, 838782, doi: 10.3389/FPHAR.2022.838782.
17. Burla B., Arita M., Arita M., Bendt, A. K., Cazenave-Gassiot, A., Dennis, E. A., Ekroos, K., Han, X., Ikeda, K., Liebisch, G., Lin, M. K., Loh, T. P., Meikle, P. J., Orešič, M., Quehenberger, O., Shevchenko, A., Torta, F., Wakelam, M. J. O., Wheelock, C. E., and Wenk, M. R. (2018) MS-based lipidomics of human blood plasma: a community-initiated position paper to develop accepted guidelines, *J. Lipid Res.*, **59**, 2001-2017, doi: 10.1194/jlr.S087163.
18. Morris, J. K., Piccolo, B. D., John, C. S., Green, Z. D., Thyfault, J. P., and Adams, S. H. (2019) Oxylipin profiling of Alzheimer's disease in nondiabetic and type 2 diabetic elderly, *Metabolites*, **9**, 177, doi: 10.3390/metabo9090177.
19. Gao, B., Lang, S., Duan, Y., Wang, Y., Shawcross, D. L., Louvet, A., Mathurin, P., Ho, S. B., Stärkel, P., and Schnabl, B. (2019) Serum and fecal oxylipins in patients with alcohol-related liver disease, *Digest. Dis. Sci.*, **64**, 1878-1892, doi: 10.1007/s10620-019-05638-y.
20. Quehenberger, O., Armando, A. M., Brown, A. H., Milne, S. B., Myers, D. S., Merrill, A. H., Bandyopadhyay, S., Jones, K. N., Kelly, S., Shaner, R. L., Sullards, C. M., Wang, E., Murphy, R. C., Barkley, R. M., Leiker, T. J., Raetz, C. R., Guan, Z., Laird, G. M., Six, D. A., Russell, D. W., McDonald, J. G., Subramaniam, S., Fahy, E., and Dennis, E. A. (2010) Lipidomics reveals a remarkable diversity of lipids in human plasma, *J. Lipid Res.*, **51**, 3299-3305, doi: 10.1194/JLR.M009449.
21. Huynh, K., Barlow, C. K., Jayawardana, K. S., Weir, J. M., Mellett, N. A., Cinel, M., Magliano, D. J., Shaw, J. E., Drew, B. G., and Meikle, P. J. (2019) High-throughput plasma lipidomics: detailed mapping of the associations with cardiometabolic risk factors, *Cell Chem. Biol.*, **26**, 71-84.e4, doi: 10.1016/J.CHEMBIOL.2018.10.008.
22. Lam, S. M., Tian, H., and Shui, G. (2017) Lipidomics, en route to accurate quantitation, *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Biol. Lipids*, **1862**, 752-761, doi: 10.1016/J.BBALIP.2017.02.008.

23. Bowden, J. A., Heckert, A., Ulmer, C. Z., Jones, C. M., Koelmel, J. P., Abdullah, L., Ahonen, L., Alnouti, Y., Armando, A. M., Asara, J. M., Bamba, T., Barr, J. R., Bergquist, J., Borchers, C. H., Brandsma, J., Breitkopf, S. B., Cajka, T., Cazenave-Gassiot, A., Checa, A., Cinel, M. A., Colas, R. A., Cremers, S., Dennis, E. A., Evans, J. E., Fauland, A., Fiehn, O., Gardner, M. S., Garrett, T. J., Gotlinger, K. H., Han, J., Huang, Y., Neo, A. H., Hyötyläinen, T., Izumi, Y., Jiang, H., Jiang, H., Jiang, J., Kachman, M., Kiyonami, R., Klavins, K., Klose, C., Köfeler, H. C., Kolmert, J., Koal, T., Koster, G., Kuklenyik, Z., Kurland, I. J., Leadley, M., Lin, K., Maddipati, K. R., McDougall, D., Meikle, P. J., Mellett, N. A., Monnin, C., Moseley, M. A., Nandakumar, R., Oresic, M., Patterson, R., Peake, D., Pierce, J. S., Post, M., Postle, A. D., Pugh, R., Qiu, Y., Quehenberger, O., Ramrup, P., Rees, J., Rembiesa, B., Reynaud, D., Roth, M. R., Sales, S., Schuhmann, K., Schwartzman, M. L., Serhan, C. N., Shevchenko, A., Somerville, S. E., St John-Williams, L., Surma, M. A., Takeda, H., Thakare, R., Thompson, J. W., Torta, F., Triebel, A., Trötschmüller, M., Ubhayasekera, S. J. K., Vuckovic, D., Weir, J. M., Welti, R., Wenk, M. R., Wheelock, C. E., Yao, L., Yuan, M., Zhao, X. H., and Zhou, S. (2017) Harmonizing lipidomics: NIST interlaboratory comparison exercise for lipidomics using SRM 1950-metabolites in frozen human plasma, *J. Lipid Res.*, **58**, 2275-2288, doi: 10.1194/JLR.M079012.
24. Mainka, M., Dalle, C., Pétéra, M., Dalloux-Chioccioli, J., Kampschulte, N., Ostermann, A. I., Rothe, M., Bertrand-Michel, J., Newman, J. W., Gladine, C., and Schebb, N. H. (2020) Harmonized procedures lead to comparable quantification of total oxylipins across laboratories, *J. Lipid Res.*, **61**, 1424-1436, doi: 10.1194/jlr.RA120000991.
25. Koch, E., Mainka, M., Dalle, C., Ostermann, A. I., Rund, K. M., Kutzner, L., Froehlich, L. F., Bertrand-Michel, J., Gladine, C., and Schebb, N. H. (2020) Stability of oxylipins during plasma generation and long-term storage, *Talanta*, **217**, 121074, doi: 10.1016/j.talanta.2020.121074.
26. Liakh, I., Pakiet, A., Sledzinski, T., and Mika, A. (2020) Methods of the analysis of oxylipins in biological samples, *Molecules*, **25**, 349, doi: 10.3390/molecules25020349.
27. Frezza, C. (2020) Metabolism and cancer: the future is now, *Br. J. Cancer*, **122**, 133-135, doi: 10.1038/s41416-019-0667-3.
28. Koundouros, N., and Poulogiannis, G. (2020) Reprogramming of fatty acid metabolism in cancer, *Br. J. Cancer*, **122**, 4-22, doi: 10.1038/S41416-019-0650-Z.
29. Butler, L. M., Perone, Y., Dehairs, J., Lupien, L. E., de Laat, V., Talebi, A., Loda, M., Kinlaw, W. B., and Swinnen, J. V. (2020) Lipids and cancer: emerging roles in pathogenesis, diagnosis and therapeutic intervention, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **159**, 245-293, doi: 10.1016/j.addr.2020.07.013.
30. Pakiet, A., Kobiela, J., Stepnowski, P., Sledzinski, T., and Mika, A. (2019) Changes in lipids composition and metabolism in colorectal cancer: a review, *Lipids Health Dis.*, **18**, 29, doi: 10.1186/S12944-019-0977-8.
31. Wang, D., and DuBois, R. N. (2018) Role of prostanoids in gastrointestinal cancer, *J. Clin. Invest.*, **128**, 2732-2742, doi: 10.1172/JCI97953.
32. Patrignani, P., Sacco, A., Sostres, C., Bruno, A., Dovizio, M., Piazuelo, E., Di Francesco, L., Contursi, A., Zucchelli, M., Schiavone, S., Tacconelli, S., Patrono, C., and Lanas, A. (2017) Low-dose aspirin acetylates cyclooxygenase-1 in human colorectal mucosa: implications for the chemoprevention of colorectal cancer, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **102**, 52-61, doi: 10.1002/CPT.639.
33. Edin, M. L., Duval, C., Zhang, G., and Zeldin, D. C. (2020) Role of linoleic acid-derived oxylipins in cancer, *Cancer Metastasis Rev.*, **39**, 581-582, doi: 10.1007/s10555-020-09904-8.
34. Azrad, M., Turgeon, C., and Demark-Wahnefried, W. (2013) Current evidence linking polyunsaturated fatty acids with cancer risk and progression, *Front. Oncol.*, **3**, 224, doi: 10.3389/FONC.2013.00224.
35. Markosyan, N., Chen, E. P., and Smyth, E. M. (2014) Targeting COX-2 abrogates mammary tumorigenesis: breaking cancer-associated suppression of immunosurveillance, *Oncoimmunology*, **3**, e29287, doi: 10.4161/ONCI.29287.
36. Schneider, C., and Pozzi, A. (2011) Cyclooxygenases and lipoxygenases in cancer, *Cancer Metastasis Rev.*, **30**, 277-294, doi: 10.1007/S10555-011-9310-3.
37. Catalano, A., and Procopio, A. (2005) New aspects on the role of lipoxygenases in cancer progression, *Histol. Histopathol.*, **20**, 969-975, doi: 10.14670/HH-20.969.
38. Wang, Q., Morris, R. J., Bode, A. M., and Zhang, T. (2022) Prostaglandin pathways: opportunities for cancer prevention and therapy, *Cancer Res.*, **82**, 949-965, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-21-2297.
39. Luo, Y., and Liu, J. Y. (2020) Pleiotropic functions of cytochrome *p450* monooxygenase-derived eicosanoids in cancer, *Front. Pharmacol.*, **11**, 580897, doi: 10.3389/FPHAR.2020.580897.
40. Mahapatra, A. D., Choubey, R., and Datta, B. (2020) Small molecule soluble epoxide hydrolase inhibitors in multitarget and combination therapies for inflammation and cancer, *Molecules*, **25**, 5488, doi: 10.3390/MOLECULES25235488.
41. Bruno, R. D., and Njar, V. C. O. (2007) Targeting cytochrome P450 enzymes: a new approach in anti-cancer drug development, *Bioorg. Med. Chem.*, **15**, 5047-5060, doi: 10.1016/J.BMC.2007.05.046.

42. Laezza, C., Pagano, C., Navarra, G., Pastorino, O., Proto, M. C., Fiore, D., Piscopo, C., Gazzerro, P., and Bifulco, M. (2020) The endocannabinoid system: a target for cancer treatment, *Int. J. Mol. Sci.*, **21**, 747, doi: 10.3390/IJMS21030747.
43. Chocholoušková, M., Jirásko, R., Vrána, D., Gatěk, J., Melichar, B., and Holčápek, M. (2019) Reversed phase UHPLC/ESI-MS determination of oxylipins in human plasma: a case study of female breast cancer, *Anal. Bioanal. Chem.*, **411**, 1239-1251, doi: 10.1007/s00216-018-1556-y.
44. Chistyakov, D. V., Guryleva, M. V., Stepanova, E. S., Makarenkova, L. M., Ptitsyna, E. V., Goriainov, S. V., Nikolskaya, A. I., Astakhova, A. A., Klimenko, A. S., Bezborodova, O. A., Rasskazova, E. A., Potanina, O. G., Abramovich, R. A., Nemtsova, E. R., and Sergeeva, M. G. (2022) Multi-omics approach points to the importance of oxylipins metabolism in early-stage breast cancer, *Cancers*, **14**, 2041, doi: 10.3390/cancers14082041.
45. Zheng, J., Zheng, Y., Li, W., Zhi, J., Huang, X., Zhu, W., Liu, Z., and Gong, L. (2022) Combined metabolomics with transcriptomics reveals potential plasma biomarkers correlated with non-small-cell lung cancer proliferation through the Akt pathway, *Clin. Chim. Acta*, **530**, 66-73, doi: 10.1016/J.CCA.2022.02.018.
46. Zhang, J., Yang, Q., Li, J., Zhong, Y., Zhang, L., Huang, Q., Chen, B., Mo, M., Shen, S., Zhong, Q., Liu, H., and Cai, C. (2017) Distinct differences in serum eicosanoids in healthy, enteritis and colorectal cancer individuals, *Metabolomics*, **14**, 4, doi: 10.1007/S11306-017-1293-9.
47. Guo, J., Pan, Y., Chen, J., Jin, P., Tang, S., Wang, H., Su, H., Wang, Q., Chen, C., Xiong, F., Liu, K., Li, Y., Su, M., Tang, T., He, Y., and Sheng, J. (2023) Serum metabolite signatures in normal individuals and patients with colorectal adenoma or colorectal cancer using UPLC-MS/MS method, *J. Proteomics*, **270**, 104741, doi: 10.1016/J.JPROT.2022.104741.
48. Zhang, L. J., Chen, B., Zhang, J. J., Li, J., Yang, Q., Zhong, Q. S., Zhan, S., Liu, H., and Cai, C. (2017) Serum polyunsaturated fatty acid metabolites as useful tool for screening potential biomarker of colorectal cancer, *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, **120**, 25-31, doi: 10.1016/J.PLEFA.2017.04.003.
49. Liu, J., Mazzone, P. J., Cata, J. P., Kurz, A., Bauer, M., Mascha, E. J., and Sessler, D. I. (2014) Serum free fatty acid biomarkers of lung cancer, *Chest*, **146**, 670-679, doi: 10.1378/CHEST.13-2568.
50. Fitian, A. I., Nelson, D. R., Liu, C., Xu, Y., Ararat, M., and Cabrera, R. (2014) Integrated metabolomic profiling of hepatocellular carcinoma in hepatitis C cirrhosis through GC/MS and UPLC/MS-MS, *Liver Int.*, **34**, 1428-1444, doi: 10.1111/LIV.12541.
51. Gong, Z. G., Zhao, W., Zhang, J., Wu, X., Hu, J., Yin, G. C., and Xu, Y. J. (2017) Metabolomics and eicosanoid analysis identified serum biomarkers for distinguishing hepatocellular carcinoma from hepatitis B virus-related cirrhosis, *Oncotarget*, **8**, 63890-63900, doi: 10.18632/ONCOTARGET.19173.
52. Rodríguez-Blanco, G., Burgers, P. C., Dekker, L. J. M., Ijzermans, J. J. N., Wildhagen, M. F., Schenk-Braat, E. A. M., Bangma, C. H., Jenster, G., and Luidier, T. M. (2014) Serum levels of arachidonic acid metabolites change during prostate cancer progression, *Prostate*, **74**, 618-627, doi: 10.1002/PROS.22779.
53. Pruimboom, W. M., Bac, D. J., van Dijk, A. P. M., Garrelds, I. M., Tak, C. J., Bonta, I. L., Wilson, J. H., and Zijlstra, F. J. (1995) Levels of soluble intercellular adhesion molecule 1, eicosanoids and cytokines in ascites of patients with liver cirrhosis, peritoneal cancer and spontaneous bacterial peritonitis, *Int. J. Immunopharmacol.*, **17**, 375-384, doi: 10.1016/0192-0561(95)00015-T.
54. Hada, M., Edin, M. L., Hartge, P., Lih, F. B., Wentzensen, N., Zeldin, D. C., and Trabert, B. (2019) Prediagnostic serum levels of fatty acid metabolites and risk of ovarian cancer in the prostate, lung, colorectal, and ovarian (PLCO) cancer screening trial, *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, **28**, 189-197, doi: 10.1158/1055-9965.EPI-18-0392.
55. Wu, C. C., Gupta, T., Garcia, V., Ding, Y., and Schwartzman, M. L. (2014) 20-HETE and blood pressure regulation: clinical implications, *Cardiol. Rev.*, **22**, 1-12, doi: 10.1097/CRD.0B013E3182961659.
56. Murakami, M., Sato, H., and Taketomi, Y. (2020) Updating phospholipase A2 biology, *Biomolecules*, **10**, 1-33, doi: 10.3390/BIOM10101457.
57. Nagarajan, S. R., Butler, L. M., and Hoy, A. J. (2021) The diversity and breadth of cancer cell fatty acid metabolism, *Cancer Metab.*, **9**, 2, doi: 10.1186/s40170-020-00237-2.
58. Yeung, J., Hawley, M., and Holinstat, M. (2017) The expansive role of oxylipins on platelet biology, *J. Mol. Med.*, **95**, 575-588, doi: 10.1007/s00109-017-1542-4.
59. Lone, A. M., and Taskén, K. (2013) Proinflammatory and immunoregulatory roles of eicosanoids in T cells, *Front. Immunol.*, **4**, 130, doi: 10.3389/FIMMU.2013.00130.
60. Bogatcheva, N. V., Sergeeva, M. G., Dudek, S. M., and Verin, A. D. (2005) Arachidonic acid cascade in endothelial pathobiology, *Microvasc. Res.*, **69**, 107-127, doi: 10.1016/j.mvr.2005.01.007.

BLOOD OXYLIPIN PROFILES AS A MARKER OF THE PATHOGENESIS OF ONCOLOGICAL DISEASES

Mini-Review

D.V. Chistyakov^{1*}, L. V. Kovalenko², M. Y. Donnikov², and M. G. Sergeeva¹

¹ *Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology, Lomonosov Moscow State University,
119992 Moscow, Russia; e-mail: chistyakov@gmail.com*

² *Surgut State University, 628412 Ugra, Surgut, Russia*

Oxylipins are signal lipids derived from polyunsaturated fatty acids (PUFAs), which are formed by polyenzymatic multi-acid pathways of danger (cyclooxygenase, lipoxygenase, epoxygenase, anandamide), as well as non-enzymatically. These PUFA transformation pathways are activated in parallel, forming a mixture of active inclusions. Although the combination of oxylipins with tumor secretions was performed a long time ago, the methods of instrumental analysis have only recently been improved, measurements of oxylipins of different classes (profiles) have been compared. The review considers approaches to obtaining the profile of oxylipins by HPLC-MS/MS. The profiles of oxylipins in samples of patients with oncological diseases (breast cancer, colorectal cancer, ovarian cancer, lung cancer, prostate cancer, liver cancer) were compared. The conclusion is made about the possible possibilities of using the profile of blood oxylipins as markers of oncological diseases. Understanding the high level of exceeding the level of PUFAs and the physiological activity of oxylipin mixtures will be accompanied by the perfection of early diagnosis and prediction of the course of tumor diseases.

Keywords: oxylipins, eicosanoids, oncology, metabolomics, lipid profile, polyunsaturated fatty acids