

DOI 10.52727/2078-256X-2023-19-4-350-368

Атерогенные черты профиля жирных кислот мембран эритроцитов пациентов с жировой болезнью печени смешанного генеза**М.В. Кручинина^{1,2}, А.В. Белковец^{1,2}, М.В. Паруликова¹, А.А. Громов¹**

¹ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»
630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
630091, Россия, г. Новосибирск, Красный просп., 52

Аннотация

Цель работы – изучить особенности профиля жирных кислот мембран эритроцитов пациентов с жировой болезнью печени (ЖБП) смешанного генеза (метаболический + алкогольный) с точки зрения атерогенных изменений. **Материал и методы.** Обследован 31 мужчина (возраст $50,6 \pm 9,9$ года) с ЖБП смешанного генеза, степень фиброза печени составляла 0-1 (FibroScan® 502 Echosens, Франция), и 28 лиц группы сравнения, сопоставимых по возрасту. Исследование состава жирных кислот (ЖК) мембран эритроцитов проведено с помощью газовой хроматографии/масс-спектрометрии – системы на основе трех квадруполов Agilent 7000B (США). **Результаты.** У пациентов с ЖБП смешанного генеза по сравнению со здоровыми лицами зарегистрирован более высокий уровень пальмитолеиновой ($p = 0,03$), пентадекановой ($p = 0,05$) ЖК, отношение содержания омега-6 и омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) ($p = 0,03$) и, напротив, более низкий – докозагексаеновой ($p = 0,0002$), суммарно эйкозапентаеновой и докозагексаеновой ЖК ($p = 0,0007$), всех омега-3 ПНЖК ($p = 0,001$) в мембранах эритроцитов. Отмечена тенденция к снижению содержания омега-3 эйкозапентаеновой ЖК и к повышению соотношения НЖК/ПНЖК при ЖБП смешанного генеза в отличие от лиц группы сравнения. Уровень отдельных ЖК обеспечил высокую диагностическую точность при дифференцировании пациентов с ЖБП смешанного генеза от здоровых лиц: пальмитолеиновой (9-C16:1) (площадь под ROC-кривой (AUC) 0,702, чувствительность 66,7 %, специфичность 69,6 %), докозагексаеновой (C22:6n-3) (AUC 0,795, чувствительность 77,3 %, специфичность 78,3 %), а также суммарно эйкозапентаеновой и докозагексаеновой (C20:5n-3 + C22:6n-3) (AUC 0,777, чувствительность 70,1 %, специфичность 82,6 %). **Заключение.** Выявленные особенности профиля ЖК мембран эритроцитов при ЖБП смешанного генеза – повышение содержание насыщенных, мононенасыщенных, омега-6 ПНЖК и снижение концентрации омега-3 ПНЖК – являются атерогенными. Продолжение исследований с точки зрения использования жирных кислот в качестве биомаркеров данной патологии и мишеней для терапевтических воздействий следует считать перспективным.

Ключевые слова: жировая болезнь печени, метаболический генез, алкогольный генез, жирные кислоты, мембраны эритроцитов, атерогенный характер.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена по Государственному заданию в рамках бюджетных тем FWNR-2022-0024, FWNR-2023-0003.

Автор для переписки: Кручинина М.В., e-mail: kruchmargo@yandex.ru

Для цитирования: Кручинина М.В., Белковец А.В., Паруликова М.В., Громов А.А. Атерогенные черты профиля жирных кислот мембран эритроцитов пациентов с жировой болезнью печени смешанного генеза. *Атеросклероз*, 2023; 19 (4): 350–368. doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-2-350-368

Atherogenic features of the fatty acid profile of erythrocyte membranes of patients with fatty liver disease of mixed genesis

M.V. Kruchinina^{1, 2}, A.V. Belkovets^{1, 2}, M.V. Parulikova¹, A.A. Gromov¹

¹ Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences
175/1, Boris Bogatkov str., Novosibirsk, 630089, Russia

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education
«Novosibirsk State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation
52, Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia

Abstract

Aim of the study was to investigate the features of the fatty acid (FA) profile of erythrocyte membranes of patients with fatty liver disease (FLD) of mixed genesis (metabolic + alcoholic) from the point of view of atherogenic changes. **Material and methods.** 31 men (50.6 ± 9.9 years old) with FLD of mixed genesis, the degree of liver fibrosis corresponded to 0-1 (FibroScan® 502 Echosens, France), and 28 persons of the comparison group, comparable in age, were examined. The study of the composition of FAs of erythrocyte membranes was carried out using gas chromatography/mass spectrometry – a system based on three quadrupoles Agilent 7000B (USA). **Results.** Patients with FLD of mixed genesis had higher level of palmitoleic ($p = 0.03$), pentadecanoic ($p = 0.05$), omega-6 to omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) ratio ($p = 0.03$) and, conversely, lower level of docosahexaenoic ($p = 0.0002$), total content of eicosapentaenoic and docosahexaenoic FA ($p = 0.0007$), of all omega-3 PUFA ($p = 0.001$) in the membranes of erythrocytes compared to healthy persons. There are trends towards a decrease in the content of omega-3 eicosapentaenoic acid and an increase in the ratio of SFA/PUFA in patients with fibroids of mixed genesis in contrast to healthy individuals. The level of individual FA provided high diagnostic accuracy in differentiating patients with FLD of mixed genesis from healthy individuals: palmitoleic (9-C16:1) (area under ROC (AUC) 0.702, sensitivity 66.7 %, specificity 69.6 %), docosahexaenoic (C22:6n-3) (AUC 0.795, sensitivity 77.3 %, specificity 78.3 %), as well as the total content of eicosapentaenoic and docosahexaenoic FA (C20:5n-3 + C22:6n-3) (AUC 0.777, sensitivity 70.1 %, specificity 82.6 %). **Conclusions.** The revealed features of the profile of erythrocyte membrane FA in FLD of mixed genesis – increase of saturated, monounsaturated, omega-6 PUFA content and reduce of omega-3 PUFA concentration are atherogenic. The continuation of research in terms of the use of FAs as biomarkers of this pathology and targets for therapeutic effects should be considered promising.

Keywords: fatty liver disease, metabolic genesis, alcoholic genesis, fatty acids, erythrocyte membranes, atherogenic character.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The work was carried out according to the State task within the framework of the budget topics ASK-2022-0024, AZTEC-2023-0003.

Correspondence: Kruchinina M.V., e-mail: kruchmargo@yandex.ru

Citation: Kruchinina M.V., Belkovets A.V., Parulikova M.V., Gromov A.A. Atherogenic features of the fatty acid profile of erythrocyte membranes of patients with fatty liver disease of mixed genesis. *Atherosclerosis*, 2023; 19 (4): 350–368. [In Russian]. doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-2-350-368

Введение

В основе заболеваний печени лежит множество этиологических факторов. Их терминальные стадии, главным образом цирроз и/или гепатоцеллюлярная карцинома, служат причиной подавляющего большинства смертей, связанных с печенью. В этом контексте неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и связанная с алкоголем болезнь печени (АБП) наиболее часто приводят к повреждению печени [1, 2]. Первая является наиболее распространенным

заболеванием печени во всем мире (от 25 до 40 % у взрослых), и частота ее встречаемости увеличивается в связи с ростом числа случаев ожирения и нарушений обмена веществ среди населения в целом [3]. АБП признана основной причиной всех смертей, связанных с циррозом печени [4], в рамках проекта Global Burden of Disease (GBD); на ее долю приходится почти 50 % летальности [5]. Жировая дистрофия печени служит предпосылкой для обеих патологий. Кроме того, гистологические данные при НАЖБП и алкогольной жировой болезни пече-

ни (АЖБП) выглядят схожими, это позволило предположить, что в прогрессировании заболевания задействованы общие патогенетические механизмы, и послужило основанием для выделения новой нозологической формы — метаболически ассоциированной жировой болезни печени (metabolic associated fatty liver disease, MAFLD) [6].

В ряде исследований показано, что ЖБП тесно связана с метаболическими нарушениями, включая ожирение, сахарный диабет 2 типа, дислипидемию и артериальную гипертензию, которые признаны факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [7]. Более того, НАЖБП ассоциируется с большей общей смертностью и является независимым предиктором риска будущих сердечно-сосудистых осложнений [8]. Атеросклероз, бессимптомный процесс, который начинается в раннем возрасте, в конечном итоге приводит к явной ишемической болезни сердца (ИБС). В нескольких исследованиях задокументирована связь между НАЖБП и ССЗ [9–11], обнаружены ассоциации между НАЖБП и маркерами воспаления, включая TNF- α , интерлейкины и С-реактивный белок, что указывает на вероятность развития воспалительной среды для ССЗ у пациентов с НАЖБП, предрасполагающей к атеросклерозу и ССЗ [11, 12]. Цитокины также могут оказывать косвенное влияние на атерогенез, будучи вовлечены в развитие инсулинорезистентности [11, 12].

В патогенезе НАЖБП ключевую роль играет увеличение поступления свободных жирных кислот (СЖК) в печень, снижение скорости их β -окисления и усиление синтеза ЖК *de novo* в митохондриях печени. СЖК являются высокоактивным субстратом перекисного окисления липидов, которое можно рассматривать как универсальный патогенетический механизм развития неалкогольного стеатогепатита, поскольку его эффектами можно объяснить основную часть наблюдаемых при стеатогепатите воспалительно-некротических изменений в печени [13, 14].

Известно, что нарушение обмена липидов, липопротеинов, ЖК, а также системное воспаление и окислительный стресс служат ведущими факторами риска, влияющими на развитие и прогрессирование атеросклероза и связанных с ним ССЗ [15, 16]. ЖК приписывают двоякую роль в атерогенезе. Так, показано, что насыщенные ЖК (НЖК) увеличивают риск развития ССЗ, а высокое содержание в крови полиненасыщенных ЖК (ПНЖК), особенно омега-3 ПНЖК, сопряжено с низкой частотой смертельных исходов от ИБС [17–19]. Развитие

атеросклероза связано с накоплением липидов в интима артерий и нарушением механизмов, которые поддерживают баланс между развитием воспаления и снижением его выраженности [16]. ЖК вовлечены во многие из этих механизмов, поэтому их уровень отражает ведущие звенья патогенеза и может рассматриваться как биомаркер атеросклероза. С другой стороны, ЖК могут служить мишенями для терапевтических и диетических воздействий.

ЖБП смешанного генеза (метаболический + алкогольный) предполагает одномоментное воздействие двух этиологических факторов, которые могут потенцировать друг друга в связи со сходством патогенетических механизмов [20]. В настоящее время четко установлен взаимно усиливающийся вредный эффект ожирения и диабета у пациентов с АБП и чрезмерным употреблением алкоголя [21]. Идентификация и оценка такого синергетического эффекта у больных НАЖБП имеют решающее значение для клиницистов, поскольку раннее вмешательство, рекомендации по воздержанию и контроль сердечно-сосудистых факторов риска улучшили бы прогноз пациентов с обоими сопутствующими заболеваниями. Вероятно, профиль ЖК мембран эритроцитов у лиц данной категории будет иметь особенности, определяющие более или менее выраженный проатерогенный потенциал.

Цель работы — изучить особенности профиля ЖК мембран эритроцитов пациентов с ЖБП смешанного генеза (метаболический + алкогольный) с точки зрения атерогенных изменений.

Материал и методы

Обследован 31 мужчина (возраст $50,6 \pm 9,9$ года) с ЖБП по данным УЗИ органов брюшной полости. Выраженность фиброза печени установлена методом непрямой эластометрии на аппарате FibroScan® 502 (Echosens, Франция) с разграничением стадии фиброза по шкале METAVIR от F0 до F4, у всех обследованных она не превышала первой степени. У пациентов диагностирована смешанная этиология заболевания (метаболическая + алкогольная), поскольку установлено регулярное потребление ими алкоголя с проявлениями метаболического синдрома согласно Рекомендациям экспертов ВНОК [22]. Вирусная этиология заболевания исключена на основании отсутствия серологических маркеров (иммуноферментный анализ) и/или ДНК и РНК вирусов (полимеразная цепная реакция), также исключены генетически детермини-

рованные заболевания, ассоциированные с ЖБП: аутоиммунный гепатит, лекарственный гепатит (на основании лекарственного анамнеза и отмены возможного препарата, повышающего содержание липопротеинов промежуточной плотности). У пациентов не было длительного (более двух недель) парентерального питания как возможной причины развития ЖБП. У всех включенных в исследование определены индексы NAFLD liver fat score [15], Caro [16], подтверждающие наличие инсулинорезистентности и стеатоза печени.

В качестве группы сравнения отобраны 28 мужчин (возраст $47,3 \pm 14,3$ года), проходивших профилактическое обследование, ведущих здоровый образ жизни, употребляющих алкоголь не чаще 1–2 раз в месяц в дозах, не превышающих 20 г в сутки в пересчете на чистый этанол, без манифестирующей патологии внутренних органов и проявлений метаболического синдрома.

Пациентам и лицам группы сравнения проведено комплексное клинико-инструментальное обследование, включающее изучение показателей красной крови, биохимии. Из исследования исключались лица, получавшие какие-либо добавки омега-3 ПНЖК или статины, имевшие гиперлипидемию, которая могла потребовать лекарственной коррекции, значительные отклонения по данным исследования общего анализа крови или биохимии крови, холестериновые камни в желчном пузыре, поскольку эти факторы оказывают существенное влияние на профиль ЖК мембран эритроцитов [25].

Исследование состава ЖК мембран эритроцитов проведено с помощью газовой хроматографии/масс-спектрометрии с использованием системы на основе трех квадрупольных Agilent 7000B (США). Концентрацию ЖК выражали в относительных процентах. Предел обнаружения ЖК ~ 1 мкг на образец. Подробное описание пробоподготовки для исследования ЖК и процесса их определения представлено в работе [26]. Кроме содержания отдельных ЖК, оценивали суммарный уровень НЖК, ненасыщенных ЖК, ПНЖК, омега-3 ПНЖК, омега-6 ПНЖК, их соотношения.

При выполнении статистической обработки данных определялся характер распределения количественных признаков методом Колмогорова – Смирнова. В случае нормального распределения вычислялось среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm SD$), если распределение отличалось от нормального, данные представляли в виде медианы, межквартильного интервала и диапазона без выбросов. При срав-

нении двух нормально распределенных выборок использовался t-тест Стьюдента. Содержание ЖК мембран эритроцитов перед проведением статистической обработки было подвергнуто процедуре нормализации. Для выявления значимых различий в уровнях метаболитов между группами и их ранжирования применяли методы Volcano plot, дискриминантный анализ (метод наименьших квадратов). Диагностическую точность различения пациентов с ЖБП от мужчин группы сравнения с использованием уровня ЖК мембран эритроцитов оценивали с помощью ROC-анализа. Ранговые коэффициенты корреляции Спирмена использовались для оценки взаимосвязи между дискретными переменными. При выполнении статистической обработки материала применена система методов машинного обучения (RandomForest) с использованием программного обеспечения MATLAB (R2019a, MathWorks) и языка программирования R с использованием стандартных библиотек обучающих классификаций и наборов инструментов статистики [27]. Во всех процедурах анализа критический уровень значимости нулевой гипотезы (p) принимался равным 0,05.

Исследование одобрено Этическим комитетом ФГБНУ «НИИ терапии и профилактической медицины» (протокол заседания № 122 от 29.11.2016). Все обследованные дали информированное согласие на участие в работе в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 № 266.

Результаты

Клинико-биохимические показатели пациентов исследуемых групп представлены в табл. 1. Больные ЖБП смешанного генеза были сопоставимы с лицами группы сравнения по возрасту, все обследованные имели проявления метаболического синдрома. У них оказались значимо больше окружность талии ($p < 0,000001$), индекс массы тела ($p = 0,005$), систолическое ($p = 0,00002$) и диастолическое ($p = 0,009$) артериальное давление, уровень показателей липидного профиля – общего холестерина ($p < 0,000001$), холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) ($p < 0,00001$), триглицеридов ($p = 0,032$), глюкозы крови натощак ($p = 0,0002$), мочевой кислоты ($p < 0,00001$), напротив, содержание холестерина липопро-

Таблица 1

Клинико-биохимические показатели у пациентов с ЖБП смешанного генеза и в группе сравнения

Table 1

Clinical and biochemical parameters in patients with FLD of mixed genesis and in the control group

Показатель / Indicator	Группа сравнения, <i>n</i> = 28 / The control group, <i>n</i> = 28	Группа пациентов с ЖБП смешанного генеза, <i>n</i> = 31 / The group of patients with FLD of mixed genesis, <i>n</i> = 31	<i>p</i>
1	2	3	4
Возраст, лет / Age, years	47,3 ± 14,3	50,6 ± 9,9	0,311
Окружность талии, см / Waist circumference, cm	91,8 ± 2,98	115,7 ± 2,6	0,000001
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст. / Systolic blood pressure, mmHg	122,8 ± 13,75	146,5 ± 20,0	0,00002
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст. / Diastolic blood pressure, mmHg	78,5 ± 12,69	90,4 ± 20,5	0,009
Индекс массы тела, кг/м ² / Body mass index, kg/m ²	24,2 ± 12,6	31,6 ± 5,12	0,005
Разовая доза алкоголя, г / Single dose of alcohol, g	18,1 ± 4,5	103,1 ± 62,86	0,00001
Недельная доза алкоголя, г / Weekly dose of alcohol, g	24,6 ± 5,3	211,0 ± 133,8	0,00001
Стаж потребления алкоголя, лет / Alcohol consumption experience, years	0	12,6 ± 5,9	0,00001
Содержание общего холестерина, ммоль/л / Total cholesterol content, mmol/l	4,21 ± 0,81	6,02 ± 1,66	0,000001
Содержание холестерина липопротеинов высокой плотности, ммоль/л / High density lipoprotein cholesterol content, mmol/l	1,40 ± 0,34	1,10 ± 0,31	0,0005
Содержание холестерина ЛПНП, ммоль/л / Low density cholesterol content, mmol/l	2,87 ± 0,44	4,28 ± 1,58	0,00001
Содержание триглицеридов, ммоль/л / Triglyceride content, mmol/l	1,71 ± 1,35	3,08 ± 3,17	0,032
Содержание глюкозы крови натощак, ммоль/л / Fasting blood glucose content, mmol/l	4,6 ± 3,1	7,61 ± 2,65	0,0002
Содержание общего белка, г/л / Total protein content, g/l	73,2 ± 10,1	69,4 ± 4,0	0,066
Содержание альбумина, г/л / Albumin content, g/l	44,61 ± 4,3	43,6 ± 2,82	0,300
Активность АлАТ, Ед/л / ALT activity, Units/l	14,8 ± 7,9	27,2 ± 18,1	0,001
Активность АсАТ, Ед/л / AST activity, Units/l	12,4 ± 6,8	23,1 ± 10,9	0,00002
Коэффициент Де Ритиса (АСТ/АЛТ) / De Ritis coefficient (AST/ALT)	0,87 ± 0,21	0,92 ± 0,08	0,243
Активность гамма-глутамилтранспептидазы, Ед/л / Gamma-glutamyl transpeptidase activity, Units/l	15,3 ± 9,5	57,9 ± 46,2	0,000006
Активность щелочной фосфатазы, Ед/л / Activity of alkaline phosphatase, Units/l	125,2 ± 38,6	151,7 ± 56,5	0,038
Содержание общего билирубина, мкмоль/л / Total bilirubin content, mmol/l	12,9 ± 4,7	13,4 ± 8,12	0,771
Содержание прямого билирубина, мкмоль/л / Direct bilirubin content, mmol/l	3,6 ± 3,1	3,34 ± 2,24	0,713
Содержание мочевой кислоты, мг/дл / Uric acid content, mg/dl	171,7 ± 66,1	363,1 ± 66,4	0,00001

Окончание табл. 1
End of the table 1

1	2	3	4
Содержание креатинина, мкмоль/л / Creatinine content, mmol/l	72,7 ± 14,8	81,6 ± 9,3	0,008
Содержание мочевины, ммоль/л / Urea content, mmol/l	5,4 ± 7,4	5,41 ± 1,29	0,994
Содержание железа в сыворотке, мкмоль/л / Serum iron, mmol/l	10,7 ± 7,9	16,6 ± 6,79	0,003
Общая железосвязывающая способность сыворотки, мкмоль/л / Total iron binding capacity of serum, mmol/l	64,5 ± 2,97	60,0 ± 3,73	0,091
Эластичность печени, кПа / Elasticity of the liver, kPa	4,47 ± 2,22	5,63 ± 2,56	0,067
Индекс NAFLD liver fat score / Index NAFLD liver fat score	-1,78 ± 0,33	2,39 ± 0,58	0,000001
Индекс Caro / Index Caro	0,45 ± 0,04	0,26 ± 0,08	0,038

теинов высокой плотности было ниже, чем в группе контроля ($p = 0,0005$). 28 мужчин с ЖБП (90,3 %) имели избыточную массу тела (8 человек, 25,8 %) или ожирение (по 9 человек 1-й и 2-й степени (58 %), у двух мужчин (6,5 %) – 3-й степени). У 10 (32,3 %) обследуемых диагностирован предиабет, в девяти случаях (29 %) – сахарный диабет 2 типа. Величина индекса Caro менее 0,33 свидетельствовала о наличии инсулинорезистентности в 100 % случаев. Все пациенты с ЖБП систематически потребляли алкогольные напитки, 27 человек (87 %) – с частотой более одного раза в неделю с разовыми и недельными дозами, статистически значимо большими, чем в группе сравнения ($p < 0,00001$). Около трети больных потребляли крепкие алкогольные напитки (водка), 8 человек (25,8 %) предпочитали пиво, в 6 (19,4 %) случаях отмечено одномоментное потребление водки и пива; преимущественно вино потребляли 6 человек (в том числе двое сочетали его с пивом); один пациент сообщил о потреблении алкогольных напитков различной крепости. Средний стаж потребления алкоголя превышал 12 лет.

По данным непрямо́й эластометрии печени, выраженность фиброза у всех обследованных не превышала 1-й степени, по величине эластичности печени отмечена тенденция к большим величинам при ЖБП, чем в контроле. Значения шкалы содержания жира у пациентов с ЖБП (NAFLD liver fat score), связанной с инсулинорезистентностью, превышающие 0,64, подтверждали наличие стеатоза печени [23].

При анализе печеночных проб выявлены статистически значимо более высокие активность трансаминаз и щелочной фосфатазы, уровень железа сыворотки крови у больных с ЖБП, чем в контроле ($p < 0,05$). Вместе с тем данные величины находились в пределах референтных

значений, и лишь активность гамма-глутамил-транспептидазы превышала верхнюю границу нормы у пациентов с ЖБП, отражая факт систематического потребления алкоголя. Отмечена тенденция к снижению уровня общего белка при ЖБП. Таким образом, среди обследованных с ЖБП смешанного генеза преобладали лица с проявлениями метаболического синдрома, систематически потребляющие алкоголь в токсических дозах, с наличием признаков стеатоза печени или стеатогепатита минимальной биохимической активности с невыраженным фиброзом печени.

У пациентов изучаемых групп проведено определение относительного уровня ЖК мембран эритроцитов, после чего полученные значения подверглись нормализации (рис. 1). Для выявления различий в нормализованных уровнях ЖК у пациентов с ЖБП смешанного генеза и здоровых обследуемых выполнен дискриминантный анализ методом наименьших квадратов (ortho PLS-DA), который продемонстрировал наличие ЖК мембран эритроцитов, по уровню которых группы достоверно различаются (рис. 2). Тепловая карта содержания ЖК в мембранах эритроцитов обследованных обеспечила визуализацию различных паттернов ЖК пациентов с ЖБП смешанного генеза и здоровых лиц (рис. 3), а применение метода Volcano plot – выявление ЖК мембран эритроцитов, наиболее значимых для различения данных групп обследованных (рис. 4, табл. 2).

Для дифференцирования пациентов с ЖБП смешанного генеза от здоровых лиц наиболее значимыми оказались омега-3 ПНЖК – докозагексаеновая, суммарное содержание эйкозапентаеновой и докозагексаеновой ЖК, общее содержание всех омега-3 ПНЖК, уровень которых в мембранах эритроцитов у пациентов с ЖБП был ниже, а также содержание моно-

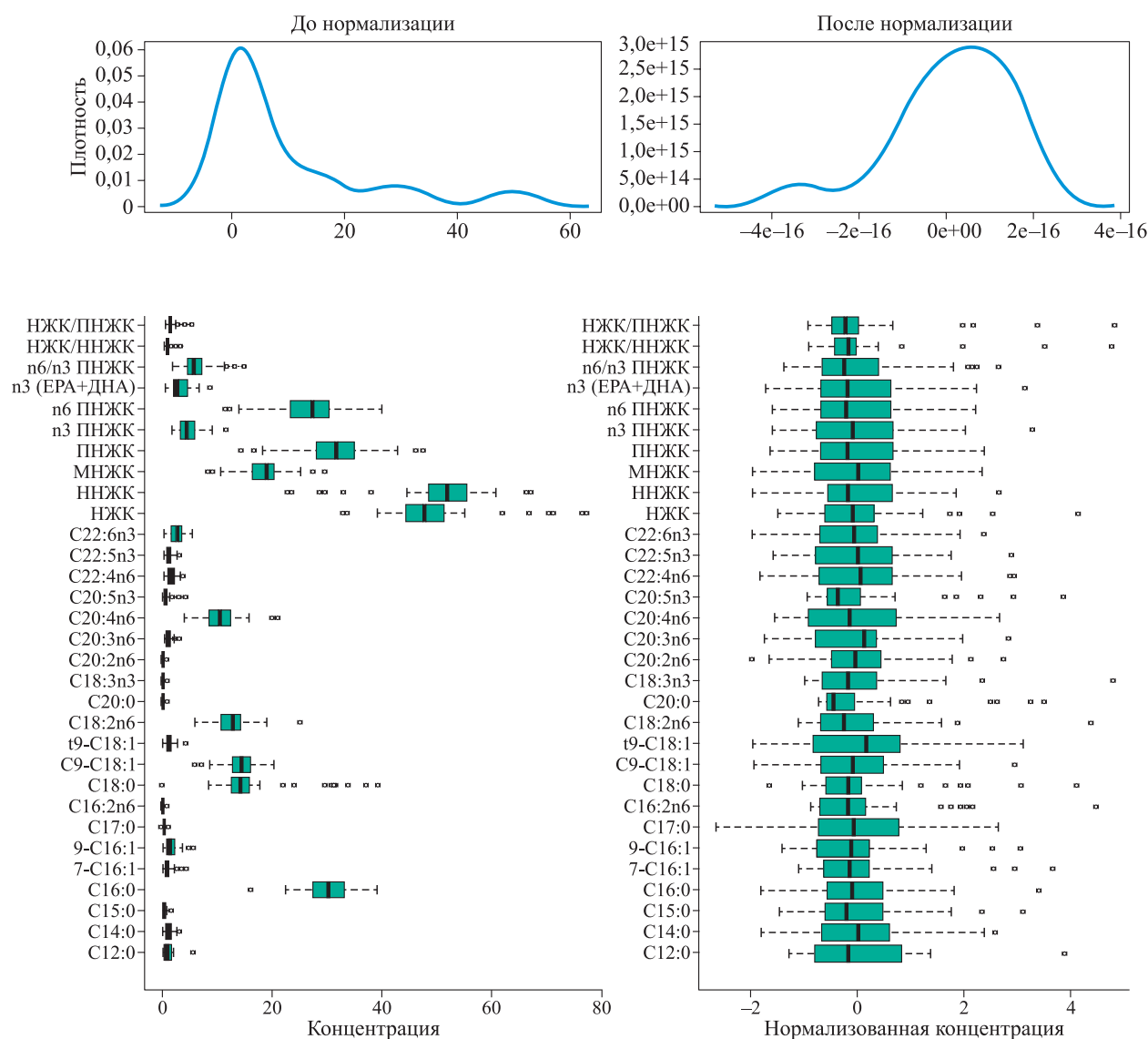


Рис. 1. Нормализация уровня ЖК мембран эритроцитов в группе пациентов с ЖБП смешанного генеза (слева — параметры до нормализации, справа — после нормализации). Обозначены медианы (линии), межквартильные интервалы («ящики»), диапазоны без выбросов («усы»), выбросы (кружки)

Fig. 1. Normalization of FA level of erythrocyte membranes in the FLD mixed genesis group (on the left — parameters before normalization, on the right — after normalization). Medians (lines), interquartile intervals («boxes»), non-outlier ranges («whiskers»), outliers (circles) are indicated

ненасыщенной пальмитолеиновой, насыщенной пентадекановой и соотношения омега-6 к омега-3 ПНЖК, которые были больше при ЖБП. Ключевую роль по вкладу в дифференцирование сыграли омега-3 ПНЖК. Отмечены тенденции к изменению содержания омега-3 эйкозапентаеновой ЖК, отношения НЖК/ПНЖК для дифференцирования ЖБП смешанного генеза от здоровых лиц (при ЖБП первое было несколько меньше, второе — больше). Возможно, это связано с влиянием алкоголя на жирнокис-

лотный состав мембран эритроцитов на фоне метаболических нарушений.

На рис. 5 представлено ранжирование исследованных ЖК мембран эритроцитов по вкладу в различие ЖБП смешанного генеза от группы сравнения. Тепловая карта корреляций между уровнем ЖК мембран эритроцитов пациентов с ЖБП смешанного генеза (рис. 6) демонстрирует наличие устойчивых кластеров инверсного характера между НЖК и ПНЖК (особенно омега-3 ПНЖК). На рис. 7 представлены

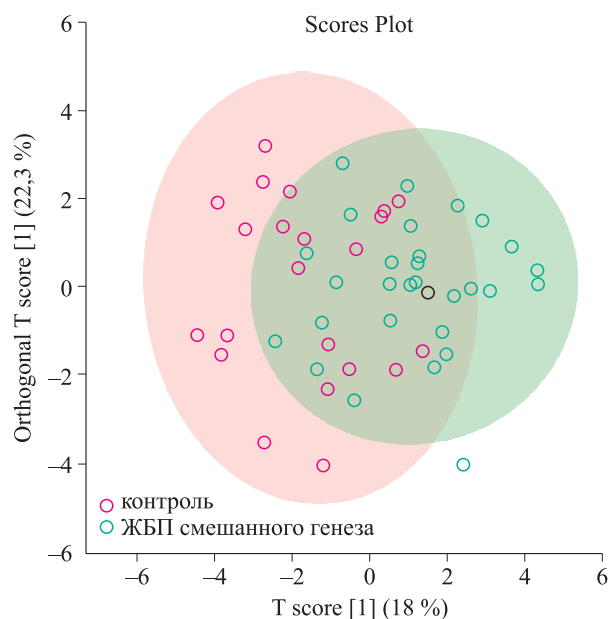


Рис. 2. Дискриминантный анализ для различения уровня ЖК мембран эритроцитов пациентов с ЖБП смешанного генеза (зеленое облако, зеленые точки) и здоровых лиц (розовое облако, красные точки)

Fig. 2. Discriminant analysis to distinguish the level of FA membranes of erythrocytes of patients with FLD of mixed genesis (green cloud, green dots) and healthy individuals (pink cloud, red dots)

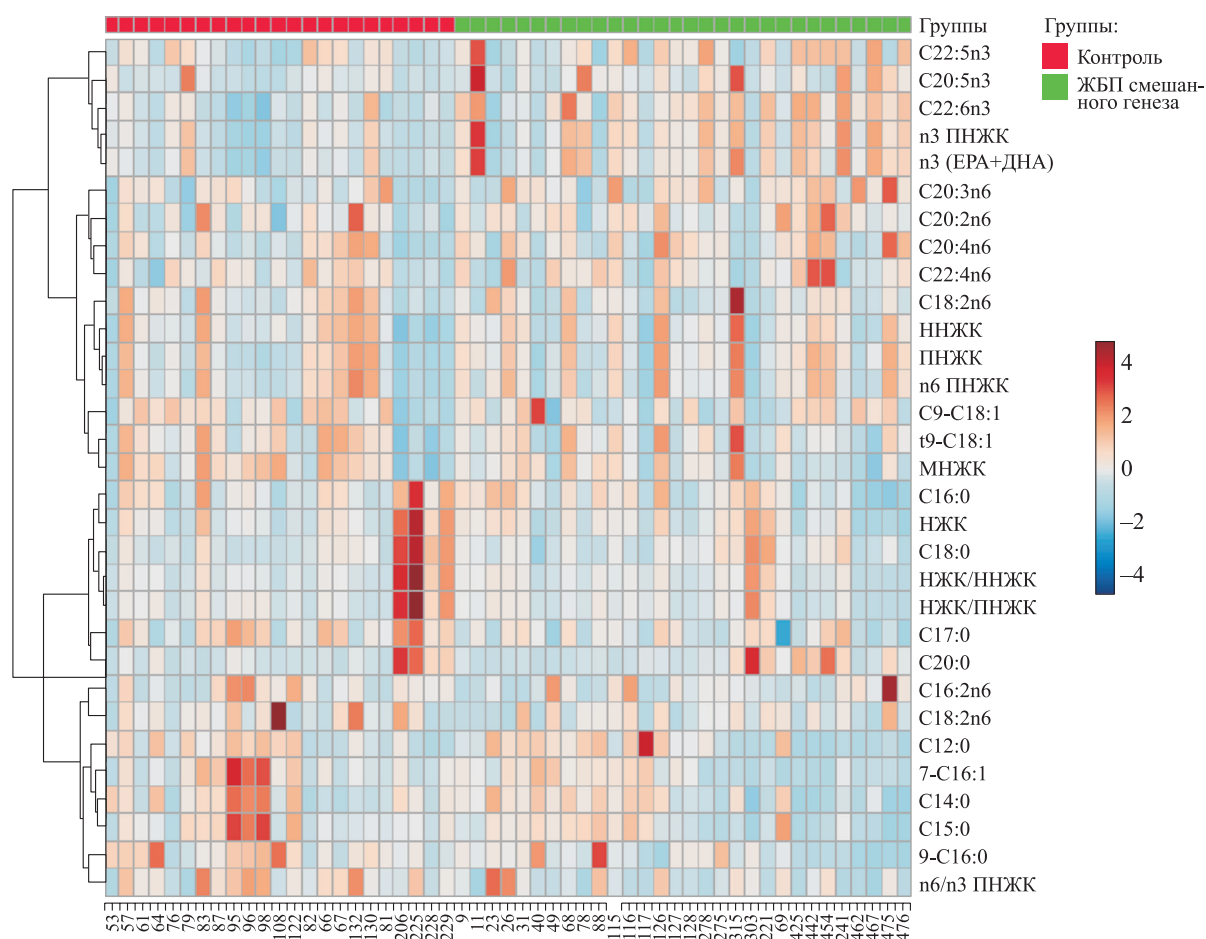


Рис. 3. Тепловая карта визуализации содержания ЖК в мембранах эритроцитов пациентов с ЖБП смешанного генеза (паттерн под зеленой полосой) и здоровых лиц (паттерн под красной полосой)

Fig. 3. Heat map of visualization of FA level in erythrocyte membranes in patients with FLD of mixed genesis (pattern under the green stripe) and healthy individuals (pattern under the red stripe)

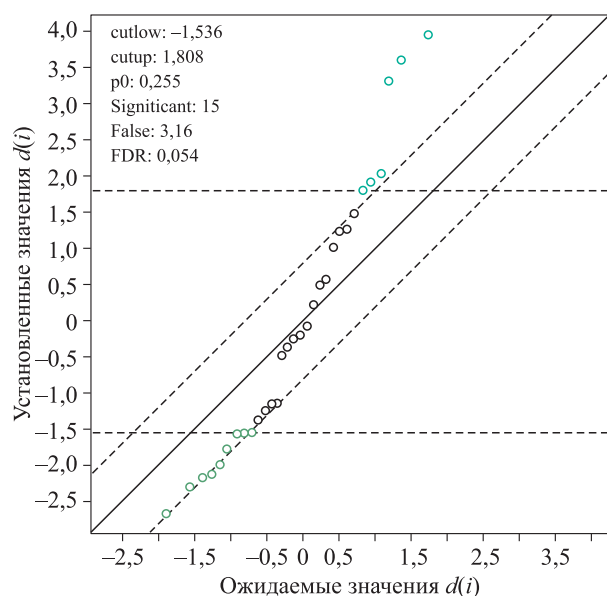


Рис. 4. График анализа значимости различий содержания ЖК мембран эритроцитов пациентов с ЖБП смешанного генеза и здоровых лиц (непарная статистика, групповая дисперсия установлена равной для групп; FDR контроль равен 0,1)

Fig. 4. Graph of the analysis of the significance of differences of FA level in erythrocyte membranes of patients with FLD of mixed genesis versus healthy individuals (unpaired statistics, group variance is set equal for groups; FDR control is 0.1)

ассоциации наиболее значимых ЖК мембран эритроцитов — пальмитолеиновой и докозагексаеновой — с перечнем ЖК разных классов.

При проведении ROC-анализа именно указанные выше ЖК — пальмитолеиновая (площадь под кривой (AUC) 0,702, чувствительность 66,7 %, специфичность 69,6 %), докозагексаеновая (AUC 0,795, чувствительность 77,3 %, специфичность 78,3 %), а также суммарное содержание эйкозапентаеновой и докозагексаеновой жирных кислот (AUC 0,777, чувствительность 70,1 %, специфичность 82,6 %) — обеспечили достаточную диагностическую точность при различении ЖБП смешанного генеза от лиц группы сравнения (рис. 8, в, г, д). Возможности использования других ЖК с этой целью (C14:0, C15:0, 7-C16:1, c9-C18:1, C22:5n-3), как и их суммарной панели, оказались несколько хуже (AUC 0,686-0,720) (рис. 8, а, б).

Обсуждение

При анализе уровня ЖК в мембранах эритроцитов пациентов с ЖБП смешанного генеза (метаболический + алкогольный) выявлены тренды к снижению относительного содержания омега-3 ПНЖК (докозагексаеновой, эйкозапентаеновой — как по отдельности, так и суммарно), повышение концентрации НЖК (суммарно и отдельно пентадекановой) и мононенасыщен-

Таблица 2

ЖК мембран эритроцитов и их соотношения — потенциальные биомаркеры для различения пациентов с ЖБП смешанного генеза и здоровых лиц

Table 2

Fatty acids of erythrocyte membranes and their ratios are potential biomarkers for distinguishing patients with FLD of mixed genesis and healthy men

ЖК / FAs	Кратность изменений / Fold change (FC)	log2(FC)	p	-log10(p)
Докозагексаеновая (C22:6n-3) / Docosahexaenoic acid (C22:6n-3)	1,5498	0,63209	0,000224	3,6498
Эйкозапентаеновая кислота (C20:5n-3) + докозагексаеновая кислота / Eicosapentaenoic acid (C20:5n-3) + docosahexaenoic acid	1,5853	0,66479	0,000704	3,1527
Сумма омега-3 ПНЖК / Total n-3 PUFA	1,4457	0,53173	0,001634	2,7867
цис-9-Гексадекановая кислота (C16:1;9) / Hexadecanoic acid (C16:1;9 cis-9-)	0,67181	-0,57388	0,025869	1,5872
n-6 / n-3 ПНЖК / n-6 / n-3 PUFA	0,74055	-0,43333	0,034669	1,4601
цис-7-Гексадекановая (C16:1;7) / Cis-7-hexadecanoic acid (C16:1;7)	0,62177	-0,68555	0,038637	1,413
Пентадекановая кислота (C15:0) / Pentadecanoic acid (C15:0)	0,70721	-0,49979	0,052424	1,2805
Эйкозапентаеновая кислота / Eicosapentaenoic acid	1,7082	0,77247	0,059532	1,2253
НЖК/ПНЖК / SFA/PUFA	0,69696	-0,52084	0,082629	1,0829

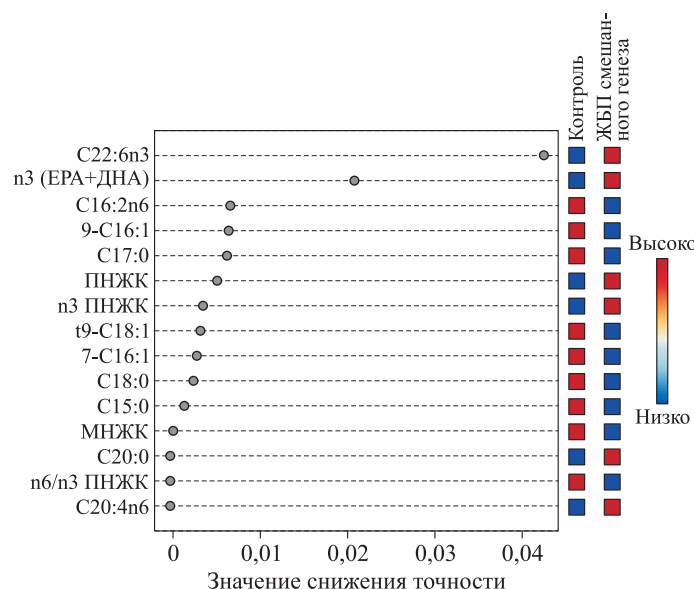


Рис. 5. Ранжирование ЖК мембран эритроцитов по вкладу в дифференцирование ЖБП смешанного генеза и здоровых лиц

Fig. 5. Ranking of FAs of erythrocyte membranes by contribution to the differentiation of FLD of mixed genesis and healthy individuals

ных ЖК (пальмитолеиновой, суммарно омега-6 ПНЖК).

АЖБП и НАЖБП имеют общую морфологию и патогенез, включая ожирение печени как предпосылку для развития повреждения органа. Гистологические паттерны алкогольного и неалкогольного стеатогепатита сопоставимы, что свидетельствует о наличии общих патофизиологических механизмов. Для обоих заболеваний характерны множественные патогенетические пути, которые приводят к повреждению печени, но основной триггер при АЖБП и НАЖБП различен. АЖБП включает прямое токсическое воздействие этанола и его метаболитов, а также нарушение регуляции жирового обмена, непосредственно связанное с потреблением алкоголя. НАЖБП предполагает выраженные нарушения метаболизма липидов, возникающие из-за избыточного потребления калорий, резистентности к инсулину и метаболического синдрома. Развитие стеатоза печени при сочетанной патологии тесно связано с липотоксичностью. Повышенное потребление калорий является одной из ведущих причин развития ЖБП, поскольку перегрузка субстратом или нарушение способности жировой ткани накапливать жиры приводит к липолизу [28]. Следовательно, количество циркулирующих свободных ЖК увеличивается, и затем они поглощаются вторичными органами хранения, в частности печенью, с помощью транспортирующего ЖК белка-5 (FATP5) и ре-

цептора-поглотителя CD36 [29, 30]. Это стимулирует сигнальные пути, в результате активации которых происходит накопление внутрипеченочных триглицеридов. Кроме того, липогенез *de novo* способствует развитию стеатоза печени путем превращения углеводов в липиды. Таким образом, три основных пути (усиленный липолиз из жировой ткани, синтез триглицеридов из пищевых нутриентов и превращение пищевых сахаров в жирные кислоты с помощью липогенеза *de novo*) приводят к стеатозу печени. Способность печени адекватно метаболизировать углеводы и ЖК нарушается, образуются токсичные липидные соединения, такие как лизофосфатидилхолины, диацилглицерины и керамиды [28], которые вызывают устойчивую реакцию несвернутых белков и стресс эндоплазматического ретикулума, что способствует формированию инфламмосом и гибели клеток.

Избыточное накопление внутрипеченочных ЖК вызывает стресс эндоплазматического ретикулума, разобщает окислительное фосфорилирование в митохондриях и повышает выработку ими активных форм кислорода [31]. Следствием этого является активация N-концевой киназы Jun (JNK), что способствует внутреннему апоптозу через сигнальный путь каспазы-2/BID [32]. Кроме того, превращение ЖК в триглицериды увеличивает экспрессию рецепторов апоптоза и их лигандов, TNF α и Fas, стимулируя гибель клеток. Развивающийся по внутреннему

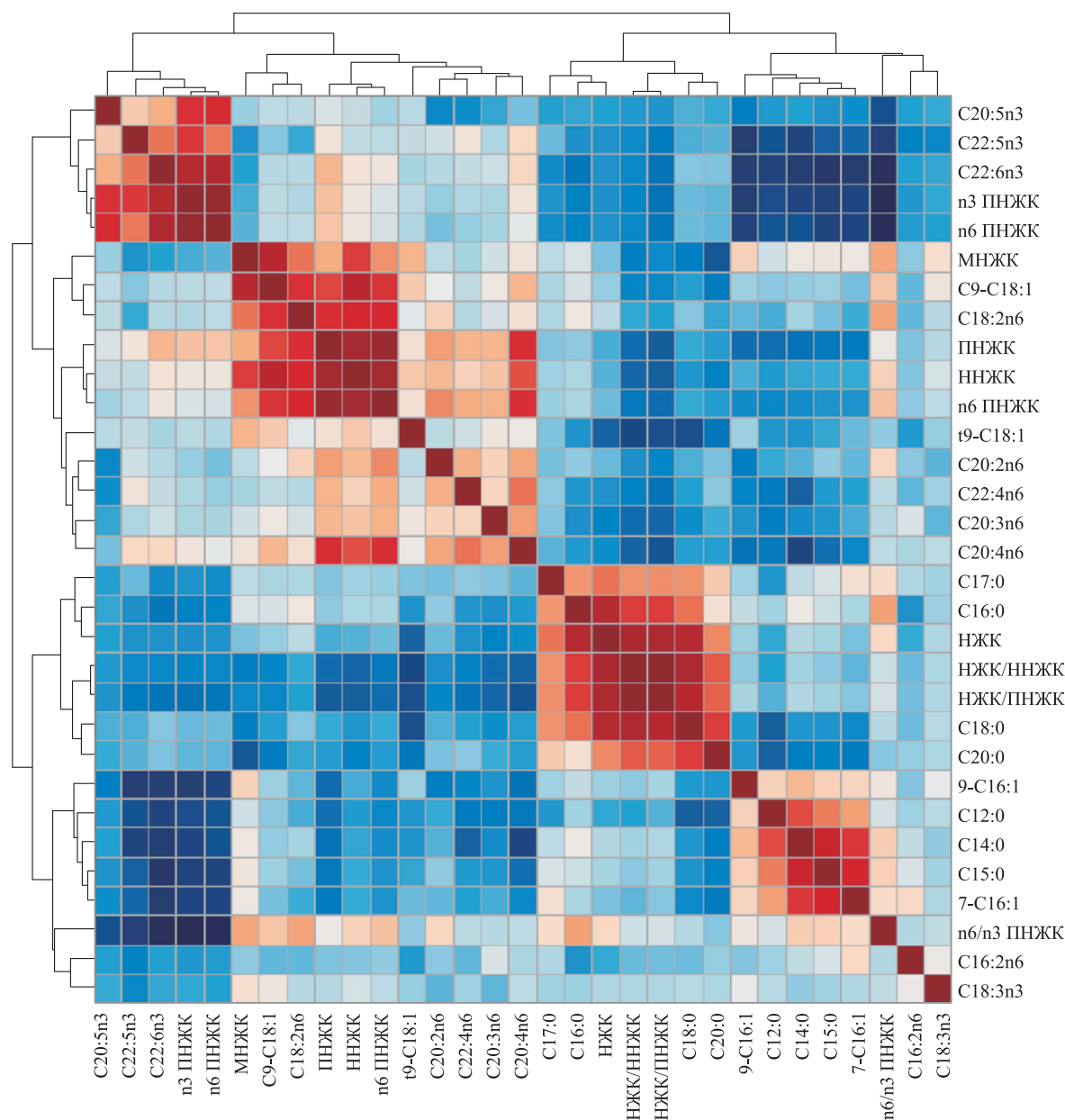


Рис. 6. Тепловая карта корреляций уровня ЖК мембран эритроцитов у пациентов с ЖБП смешанного генеза

Fig. 6. Heatmap of correlations of erythrocyte membrane FA content in patients with FLD of mixed genesis

или внешнему пути апоптоз приводит к высвобождению молекулярных структур, связанных с повреждением (DAMPs), которые взаимодействуют либо с резидентными, либо с рекрутируемыми макрофагами, стимулируя зависящую от toll-подобных рецепторов (TLR) экспрессию множества провоспалительных цитокинов и хемокинов.

Активация воспаления в печени с вовлечением макрофагов по разным механизмам ассоциирована с продукцией избыточного коли-

чества IL-1 β [33]. Вследствие этого происходит подавление альфа-рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом (PPAR α), и окисление ЖК нарушается, что в конечном счете приводит к их накоплению [33]. ЖК не только стимулируют выработку триглицеридов в гепатоцитах, но и инициируют воспалительные реакции в иммунных клетках печени [34]. НЖК, пальмитиновая и лауриновая, стимулируют секрецию IL-1 β , опосредуя активацию инфлам-масом NLRP3 при развитии стеатогепатита по

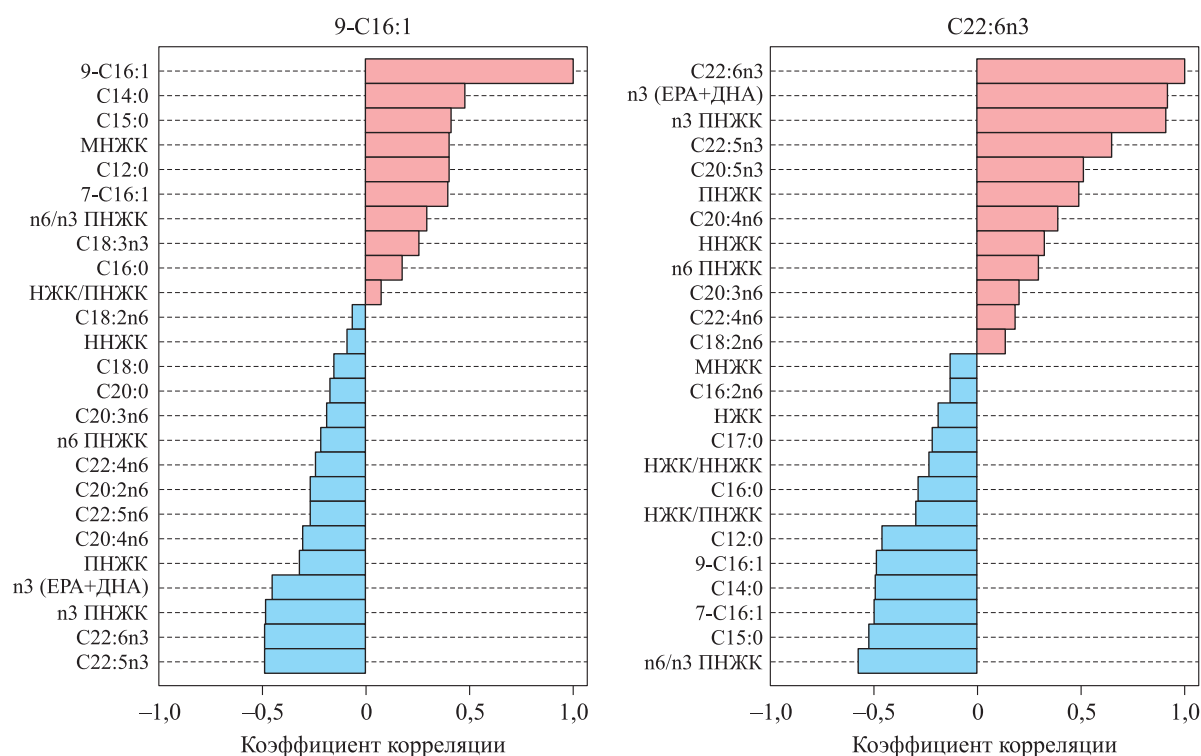


Рис. 7. Корреляции содержания пальмитолеиновой (мононенасыщенная ЖК) (а) и докозагексаеновой кислоты (омега-3 ПНЖК) (б) с уровнем ЖК мембран эритроцитов

Fig. 7. Correlations of palmitoleic (monounsaturated FA) (а) and docosahexaenoic acid (omega-3 PUFA) (б) content with erythrocyte membrane FA concentration

TLR2-зависимому механизму [34–36]. Пальмитиновая кислота активирует NADPH-оксидазу 2 (NOX2) в печеночных макрофагах и индуцирует выработку активных форм кислорода [37], которые повышают экспрессию TNF α . Кроме того, макрофаги печени с наличием стеатоза демонстрируют повышенную выработку токсичных липидных медиаторов, в частности диацилглицеролов и керамидов [34].

Поскольку в патогенезе ЖБП метаболизм ЖК играет одну из ключевых ролей, в многочисленных работах исследованы жирнокислотные профили страдающих ею людей. Выявленные особенности в уровне и соотношении ЖК при ЖБП во многих аспектах согласуются с полученными нами результатами. По данным Р. Puri et al., в липидных фракциях триглицеридов печени у пациентов с НАЖБП выявлено снижение уровня арахидоновой (C20:4n-6), эйкозапентаеновой (C20:5n-3) и докозагексаеновой (C22:6n-3) кислот [38]. К. Yamada et al. при изучении состава ЖК в ткани печени обнаружили повышение содержания C16:1n-7c у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом [39]. В работе Р. Puri et al. установлено увеличение уровня пальмитолеиновой кислоты (7-C16:1) и

активности десатуразы в плазме крови больных НАЖБП по сравнению со здоровым контролем [40]. По данным R. Guo et al., у мышей сочетание повышенного уровня мононенасыщенных ЖК с алкоголем снижало активность гормончувствительной липазы (HSL), фосфорилированной 5'-AMP-активируемой протеинкиназы (p-AMPK) и карнитинпальмитойлтрансферазы-1a (CPT1a), повышало экспрессию белка, связывающего стерол-регуляторный элемент-1c (SREBP-1c), диацилглицеролацилтрансферазы-2 (DGAT2) и рецептора липопротеинов очень низкой плотности в печени. Подобное сочетание этиологических факторов также способствовало увеличению экспрессии печеночного IL-6 и TNF- α на транскрипционном уровне. Кроме того, липолиз жировой ткани частично оказывал этиологическое воздействие на вызванный алкоголем стеатоз печени при предварительном поступлении повышенного уровня мононенасыщенных ЖК, который, как заключили авторы, усугублял дисфункцию печени, вызванную алкоголем, *in vivo* [41].

W. Yoo et al. на мышинной модели неалкогольного стеатогепатита показали, что C15:0 и C17:0 модулируют апоптоз, диета с их добав-

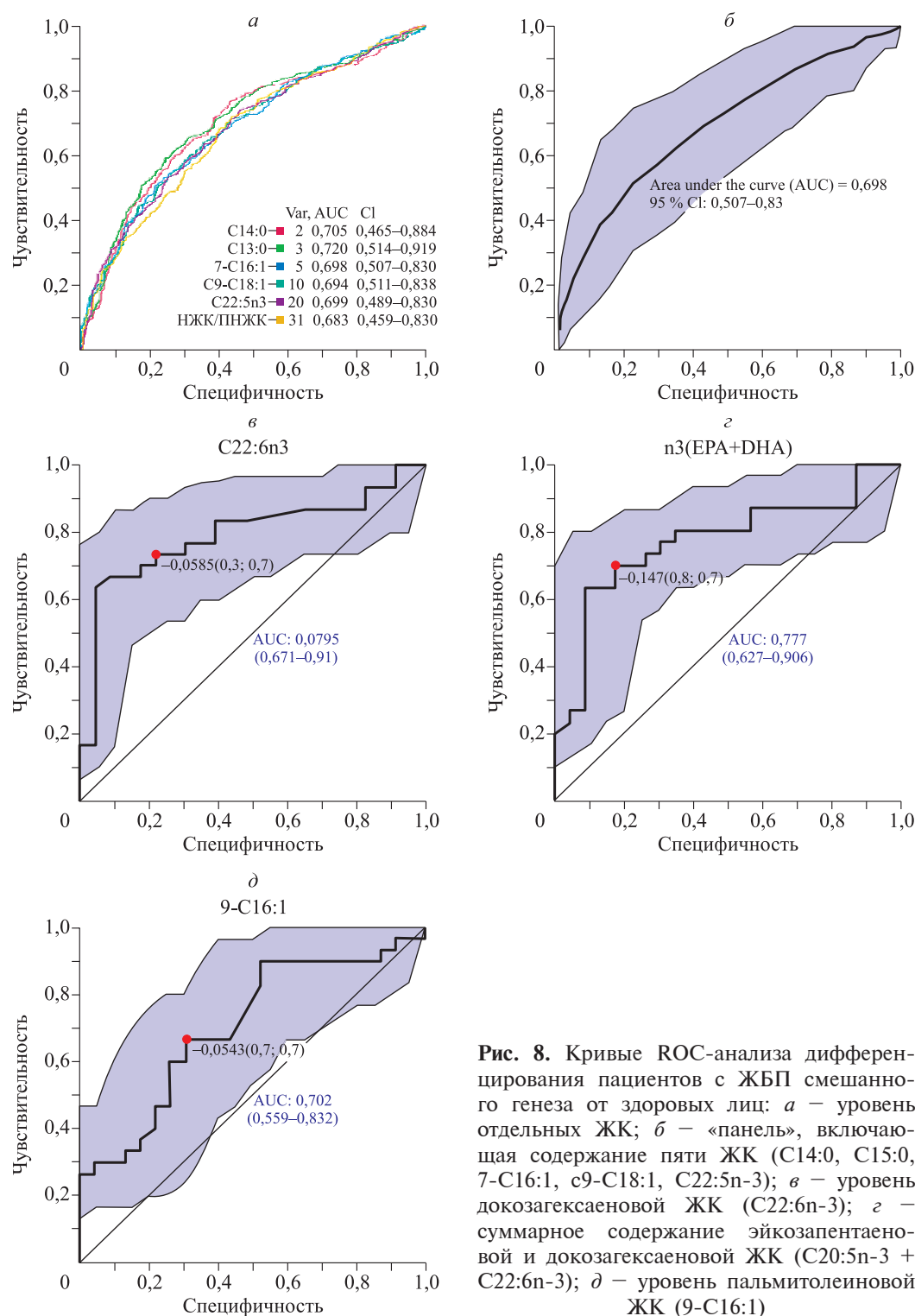


Рис. 8. Кривые ROC-анализа дифференцирования пациентов с ЖБП смешанного генеза от здоровых лиц: *а* – уровень отдельных ЖК; *б* – «панель», включающая содержание пяти ЖК (C14:0, C15:0, 7-C16:1, c9-C18:1, C22:5n-3); *в* – уровень докозагексаеновой ЖК (C22:6n-3); *з* – суммарное содержание эйкозапентаеновой и докозагексаеновой ЖК (C20:5n-3 + C22:6n-3); *д* – уровень пальмитолеиновой ЖК (9-C16:1)

Fig. 8. Curves of the ROC analysis of differentiation of patients with FLD of mixed genesis from healthy individuals: *a* – level of individual fatty acids; *б* – «panel», including content of five FA (C14:0, C15:0, 7-C16:1, c9-C18:1, C22:5n-3); *в* – level of docosahexaenoic FA (C22:6n-3); *з* – total content of eicosapentaenoic and docosahexaenoic FA (C20:5n-3 + C22:6n-3); *д* – level of palmitoleic FA (9-C16:1)

лением снижает выраженность баллонной дистрофии гепатоцитов [42]. В настоящей работе выявлено уменьшение уровня ряда омега-3 ПНЖК у пациентов ЖБП смешанного генеза, что согласуется с данными Y. Zhou et al., которые установили снижение содержания C20:5n-3 и C22:6n-3 в ткани печени при НАЖБП [43], а также с результатами W. Yoo et al., обнаружившими уменьшение концентрации циркулирующей C22:5n-3, ассоциированное со степенью фиброза [42]. M. Wang et al. показали влияние n-3 ПНЖК на сокращение некровоспалительных нарушений при алкогольном стеатозе печени в экспериментальных моделях посредством механизма ингибирования этанол-индуцированного липолиза жировой ткани через ось PDE3B/AMPK [44]. Данные, полученные на моделях грызунов с АБП, продемонстрировали негативное воздействие омега-6 ПНЖК, в частности линолевой кислоты, что может быть частично объяснено увеличением уровня ее провоспалительных метаболитов, образующихся по липоксигеназному пути [45, 46]. Повышенное соотношение n-6/n-3 ПНЖК может создавать провоспалительную среду, способствующую прогрессированию АЖБП [46].

Тенденции, выявленные при изучении содержания ЖК мембран эритроцитов у пациентов с ЖБП смешанного генеза, соответствуют таковым при развитии атеросклероза. Так, в крупномасштабном исследовании CIRCUS [47] установлено, что наиболее неблагоприятное воздействие на развитие ССЗ оказывает высокий уровень миристиновой, пальмитиновой и пальмитолеиновой ЖК. При изучении жирнокислотного состава плазмы крови пациентов с коронарным атеросклерозом Y.I. Ragino et al. установили увеличение содержания НЖК (миристиновой, пальмитиновой), моновенасыщенных ЖК (пальмитолеиновой, олеиновой, октадеценовой) и существенное снижение концентрации ПНЖК, таких как линолевая, эйкозодиеновая, эйкозатриеновая, арахидоновая, эйкозапентаеновая, линоленовая, докозапентаеновая и докозагексаеновая, что согласуется с результатами настоящего исследования. Авторы обнаружили корреляцию между содержанием ЖК и редокс-изменениями, при этом относительный риск образования уязвимых атеросклеротических бляшек был ассоциирован с повышением уровня пальмитиновой, стеариновой, олеиновой, линолевой кислот [48].

По данным D. Kritchevsky et al., присутствие пальмитиновой кислоты в положении SN 2 триглицеридов делает их более атерогенными [49]. V.S. Shramko et al. выявлено, что пальмитиновая и стеариновая кислоты инициируют процессы

воспаления и апоптоза в эндотелиальных клетках аорты человека, что ассоциировано с прогрессированием атеросклероза [50]. Показано, что пальмитолеиновая кислота увеличивает уровень ЛПНП в такой же степени, как и пальмитиновая, это потенциально связывает высокое содержание данной моновенасыщенной ЖК в сыворотке крови с ССЗ, ростом риска смертности [51]. Возможно, увеличение содержания моновенасыщенных ЖК в крови может отражать интенсивность окислительных реакций [52]. Повышенный уровень НЖК и моновенасыщенных ЖК может блокировать биодоступность для клеток ПНЖК, в свою очередь, возникновение дефицита ПНЖК в клетках способствует развитию атеросклеротического процесса [53, 54]. Данные ряда исследований [53–61] демонстрируют противовоспалительные, антиатерогенные и антиаритмические эффекты омега-3 ПНЖК, что считается вероятным механизмом снижения риска развития ССЗ. Повышение концентрации омега-3 ПНЖК ассоциировано со значительным уменьшением содержания воспалительных маркеров, в том числе липопротеин-ассоциированной фосфолипазы A2, связанных с атеросклерозом и ССЗ [57], с улучшением функции эндотелия [58] и формированием менее атерогенного профиля субфракции липопротеинов [59, 60]. John Chapman M. и Preston Mason R. показали, что увеличение концентрации эйкозапентаеновой ЖК в ткани бляшки связано с ослаблением воспаления в ней и повышением стабильности [61], что подтверждают данные Z. Gao et al. [62]. Напротив, снижение уровня докозапентаеновой кислоты в исследовании T. Amano et al. [63] было ассоциировано с развитием липидных бляшек и заболеванием периферических артерий, следовательно, независимо связано с повышением риска развития инфаркта миокарда и ИБС [64].

В отношении роли омега-6 ПНЖК рассматривается их вероятное негативное влияние, связанное с наличием большого количества двойных связей, уязвимых для активных форм кислорода [65]. M. Poreba et al. предположили, что повышение уровня омега-6 ПНЖК может способствовать окислению фосфолипидов, что приводит к повышению содержания окисленных липопротеинов, обладающих провоспалительными свойствами [66]. Арахидоновая кислота является предшественником провоспалительных/протромботических эйкозаноидов, таких как простагландин E2, тромбоксан A2 и лейкотриен B4, способствующих атерогенезу [67]. Вместе с тем показана различная роль отдельных омега-6 ПНЖК в развитии атеросклеротического процесса [47]. В патогенезе ряда

патологий, включая ССЗ, имеет значение соотношение омега-6/омега-3 ПНЖК [68], увеличение которого связывают с повышением риска кардиоваскулярных событий [65].

Подытоживая вышесказанное, можно заключить, что профиль ЖК мембран эритроцитов пациентов с ЖБП смешанного генеза имеет атерогенный характер, что косвенно свидетельствует о значимой роли печени в развитии атеросклероза.

Заключение

Таким образом, в мембранах эритроцитов пациентов с ЖБП смешанного генеза (метаболический + алкогольный) установлено увеличение уровня пальмитолеиновой ($p = 0,02-0,03$), пентадекановой ($p = 0,05$) кислот, отношения омега-6 к омега-3 ПНЖК ($p = 0,03$) и, напротив, уменьшение содержания докозагексаеновой ($p = 0,0002$), суммарного содержания эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот ($p = 0,0007$), общего содержания всех омега-3 ПНЖК ($p = 0,001$) по сравнению со здоровыми лицами. Отмечены тенденции к снижению содержания омега-3 эйкозапентаеновой кислоты и к повышению соотношения НЖК/ПНЖК.

Уровень отдельных ЖК обеспечивает высокую диагностическую точность при дифференцировании пациентов с ЖБП смешанного генеза от здоровых лиц: пальмитолеиновая (9-C16:1) (AUC 0,702, чувствительность 66,7 %, специфичность 69,6 %), докозагексаеновая (C22:6n-3) (AUC 0,795, чувствительность 77,3 %, специфичность 78,3 %), а также суммарное содержание эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот (C20:5n-3 + C22:6n-3) (AUC 0,777, чувствительность 70,1 %, специфичность 82,6 %).

Выявленные особенности профиля ЖК мембран эритроцитов при ЖБП смешанного генеза — повышение содержания НЖК, мононенасыщенных ЖК, омега-6 ПНЖК и снижение уровня омега-3 ПНЖК — являются атерогенными. Продолжение исследований с точки зрения использования ЖК в качестве биомаркеров данной патологии и мишеней для терапевтических воздействий следует считать перспективным.

Список литературы / References

- Pimpin L., Cortez-Pinto H., Negro F., Corbould E., Lazarus J.V., Webber L., Sheron N.; EASL HEPA-HEALTH Steering Committee. Burden of liver disease in Europe: Epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. *J. Hepatol.*, 2018; 69 (3): 718–735. doi: 10.1016/j.jhep.2018.05.011
- Sarin S.K., Kumar M., Eslam M., George J., Al Mahtab M., Akbar S.M.F., Jia J., Tian Q., Aggarwal R., Mul-jono D.H., Omata M., Ooka Y., Han K.H., Lee H.W., Jafri W., Butt A.S., Chong C.H., Lim S.G., Pwu R.F., Chen D.S. Liver diseases in the Asia-Pacific region: a Lancet Gastroenterology & Hepatology Commission. *The Lancet. Gastroenterology & hepatology*, 2020; 5 (2): 167–228. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30342-5](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30342-5)
- Estes C., Razavi H., Loomba R., Younossi Z., Sanyal A.J. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 2018; 67 (1): 123–133. <https://doi.org/10.1002/hep.29466>
- Huang D.Q., Mathurin P., Cortez-Pinto H., Loomba R. Global epidemiology of alcohol-associated cirrhosis and HCC: trends, projections and risk factors. *Nature Rev. Gastroenterology & Hepatology*, 2023; 20 (1): 37–49. <https://doi.org/10.1038/s41575-022-00688-6>
- Rehm J., Samokhvalov A.V., Shield K.D. Global burden of alcoholic liver diseases. *J. Hepatol.*, 2013; 59 (1): 160–168. doi: 10.1016/j.jhep.2013.03.007
- Balmer M.L., Dufour J.F. Nicht-alkoholische Steatohepatitis – von NAFLD zu MAFLD [Non-alcoholic steatohepatitis – from NAFLD to MAFLD]. *Ther. Umsch.*, 2011; 68 (4): 183–188. German. doi: 10.1024/0040-5930/a000148
- Toh J.Z.K., Pan X.H., Tay P.W.L., Ng C.H., Yong J.N., Xiao J., Koh J.H., Tan E.Y., Tan E.X.X., Dan Y.Y., Loh P.H., Foo R., Chew N.W.S., Sanyal A.J., Muthiah M.D., Siddiqui M.S. A Meta-Analysis on the Global Prevalence, Risk factors and Screening of Coronary Heart Disease in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2022; 20 (11): 2462–2473. e10. doi: 10.1016/j.cgh.2021.09.021.
- Sung K.C., Ryu S., Lee J.Y., Lee S.H., Cheong E.S., Wild S.H., Byrne C.D. Fatty Liver, Insulin Resistance, and Obesity: Relationships With Increase in Coronary Artery Calcium Over Time. *Clin. Cardiol.*, 2016; 39 (6): 321–328. <https://doi.org/10.1002/clc.22529>
- Jacobs K., Brouha S., Bettencourt R., Barrett-Connor E., Sirlin C., Loomba R. Association of Nonalcoholic Fatty Liver Disease With Visceral Adiposity but Not Coronary Artery Calcification in the Elderly. *Clinical Gastroenterology and Hepatology : the Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*. 2016; 14 (9): 1337–1344.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.01.010>
- Fracanzani A.L., Tiraboschi S., Pisano G., Consonni D., Baragetti A., Bertelli C., Norata D., Valenti L., Grigore L., Porzio M., Catapano A., Fargion S. Progression of carotid vascular damage and cardiovascular events in non-alcoholic fatty liver disease patients compared to the general population during 10 years of follow-up. *Atherosclerosis*, 2016; 246: 208–213. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.016>
- Xu X., Lu L., Dong Q., Li X., Zhang N., Xin Y., Xuan S. Research advances in the relationship between nonalcoholic fatty liver disease and atherosclerosis. *Lipids in Health and Disease*, 2015; 14: 158. <https://doi.org/10.1186/s12944-015-0141-z>
- Vilar C.P., Cotrim H.P., Florentino G.S., Barreto C.P., Florentino A.V., Bragagnoli G., Schwingel P.A. Association between nonalcoholic fatty liver

- disease and coronary artery disease. *Revista da Associacao Medica Brasileira* (1992), 2013; 59 (3): 290–297. <https://doi.org/10.1016/j.ramb.2012.11.006>
13. Yu J., Marsh S., Hu J., Feng W., Wu C. The Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Interplay between Diet, Gut Microbiota, and Genetic Background. *Gastroenterol. Res. Pract.*, 2016; 2016: 2862173. doi: 10.1155/2016/2862173
14. Pafili K., Roden M. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) from pathogenesis to treatment concepts in humans. *Mol. Metab.*, 2021; 50: 101122. doi: 10.1016/j.molmet.2020.101122
15. Атеросклероз и дислипидемии. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. 2020; 1 (38): 7–42. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002 [Atherosclerosis and dyslipidemia. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations, VII revision. 2020; 1 (38): 7–42. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002 (In Russ.)]
16. Kotlyarov S., Kotlyarova A. Involvement of Fatty Acids and Their Metabolites in the Development of Inflammation in Atherosclerosis. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022; 23 (3): 1308. doi: 10.3390/ijms23031308
17. Ravnkov U. The questionable role of saturated and polyunsaturated fatty acids in cardiovascular disease. *J. Clin. Epidemiol.*, 1998; 51 (6): 443–460. doi: 10.1016/s0895-4356(98)00018-3
18. Maki K.C., Dicklin M.R., Kirkpatrick C.F. Saturated fats and cardiovascular health: Current evidence and controversies. *J. Clin. Lipidol.*, 2021; 15 (6): 765–772. doi: 10.1016/j.jacl.2021.09.049
19. Yagi S., Fukuda D., Aihara K.I., Akaike M., Shimabukuro M., Sata M. n-3 Polyunsaturated Fatty Acids: Promising Nutrients for Preventing Cardiovascular Disease. *J. Atheroscler. Thromb.*, 2017; 24 (10): 999–1010. doi: 10.5551/jat.RV17013
20. Подымова С.Д. Болезни печени: Руководство для врачей. 5-е изд., перераб. и доп. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2018. 984 с. [Podymova S.D. Liver diseases: A guide for doctors. 5th edition, reprint, and additional. M.: LLC “Medical Information Agency”, 2018. 984 p. (in Russ.)]
21. Odriozola A., Santos-Laso A., Del Barrio M., Cabezas J., Iruzubieta P., Arias-Loste M.T., Rivas C., Duque J.C.R., Antón A., Fábrega E., Crespo J. Fatty Liver Disease, Metabolism and Alcohol Interplay: A Comprehensive Review. *Int. J. Mol. Sci.*, 2023; 24 (9): 7791. doi: 10.3390/ijms24097791
22. Рекомендации экспертов ВНОК по диагностике и лечению метаболического синдрома (второй пересмотр). *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*, 2009; 6 (2). [Recommendations of the VNOK experts on the diagnosis and treatment of metabolic syndrome (second revision). *Cardiovascular. Therapy and Prevention*, 2009; 6 (2) (In Russ.)]
23. Khang A.R., Lee H.W., Yi D., Kang Y.H., Son S.M. The fatty liver index, a simple and useful predictor of metabolic syndrome: analysis of the Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2010–2011. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.*, 2019; 12: 181–190. doi: 10.2147/DMSO.S189544
24. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Тихонов И.Н., Широкова Е.Н., Буверов А.О., Драпкина О.М., Шулпекова Ю.О., Цуканов В.В., Маммаев С.Н., Маев И.В., Пальгова Л.К. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2016; 26 (2): 24–42. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42> [Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Pavlov Ch.S., Tikhonov I.N., Shirokova E.N., Bueverov A.O., Drapkina O.M., Shulpekova Yu.O., Tsukanov V.V., Mammaev S.N., Mayev I.V., Palgova L.K. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver diseases of the Russian Society for the Study of the Liver and the Russian Gastroenterological Association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*, 2016; 26 (2): 24–42. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42> (in Russ.)]
25. Arab L., Akbar J. Biomarkers and the measurement of fatty acids. *Public. Health. Nutr.*, 2002; 5 (6A): 865–871. doi: 10.1079/phn2002391
26. Кручинина М.В., Кручинин В.Н., Прудникова Я.И., Громов А.А., Шашков М.В., Соколова А.С. Исследование уровня жирных кислот мембран эритроцитов и сыворотки крови у пациентов с колоректальным раком г. Новосибирска. *Успехи молекулярной онкологии*, 2018; 5 (2): 50–61. doi: 10.17650/2313-805X-2018-5-2-50-61 [Kruchinina M.V., Kruchinin V.N., Prudnikova Ya.I., Gromov A.A., Shashkov M.V., Sokolova A.S. Investigation of the level of fatty acids of erythrocyte membranes and blood serum in patients with colorectal cancer in Novosibirsk. *Advances in Molecular Oncology*, 2018; 5 (2): 50–61. doi: 10.17650/2313-805X-2018-5-2-50-61. (In Russ.)]
27. Breiman L. Random Forests. *Machine Learning.*, 2001; 45: 5–32. <https://doi.org/10.1023/A:1010933404324>.
28. Brunt E.M., Wong V.W., Nobili V., Day C.P., Sookoian S., Maher J.J., Bugianesi E., Sirlin C.B., Neuschwander-Tetri B.A., Rinella M.E. Nonalcoholic fatty liver disease. Nature reviews. *Disease Primers*, 2015; 1: 15080. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.80>
29. Mitsuyoshi H., Yasui K., Harano Y., Endo M., Tsuji K., Minami M., Itoh Y., Okanoue T., Yoshikawa T. Analysis of hepatic genes involved in the metabolism of fatty acids and iron in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatol. Res.: the Official Journal of the Japan Society of Hepatology*, 2009; 39 (4): 366–373. <https://doi.org/10.1111/j.1872-034X.2008.00464.x>
30. He J., Lee J.H., Febbraio M., Xie W. The emerging roles of fatty acid translocase/CD36 and the aryl hydrocarbon receptor in fatty liver disease. *Experimental Biol. and Med. (Maywood, N.J.)*, 2011; 236 (10): 1116–1121. <https://doi.org/10.1258/ebm.2011.011128>
31. Koliaki C., Szendroedi J., Kaul K., Jelenik T., Nowotny P., Jankowiak F., Herder C., Carstensen M., Krausch M., Knoefel W.T., Schlensak M., Roden M. Adaptation of hepatic mitochondrial function in humans with non-alcoholic fatty liver is lost in steatohepatitis. *Cell Metabolism*, 2015; 21 (5): 739–746. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.04.004>

32. Johnson E.S., Lindblom K.R., Robeson A., Stevens R.D., Ilkayeva O.R., Newgard C.B., Kornbluth S., Andersen J.L. Metabolomic profiling reveals a role for caspase-2 in lipoapoptosis. *The J. Biol. Chem.*, 2013; 288 (20): 14463–14475. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.437210>
33. Stienstra R., Saudale F., Duval C., Keshtkar S., Groener J. E., van Rooijen N., Staels B., Kersten S., Müller M. Kupffer cells promote hepatic steatosis via interleukin-1 β -dependent suppression of peroxisome proliferator-activated receptor α activity. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 2010; 51 (2): 511–522. <https://doi.org/10.1002/hep.23337>
34. Huby T., Gautier E.L. Immune cell-mediated features of non-alcoholic steatohepatitis. *Nature reviews. Immunology*, 2022; 22 (7): 429–443. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00639-3>
35. Miura K., Yang L., van Rooijen N., Brenner D.A., Ohnishi H., Seki E. Toll-like receptor 2 and palmitic acid cooperatively contribute to the development of nonalcoholic steatohepatitis through inflammasome activation in mice. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 2013; 57 (2): 577–589. <https://doi.org/10.1002/hep.26081>
36. Snodgrass R.G., Huang S., Choi I.W., Rutledge J.C., Hwang D.H. Inflammasome-mediated secretion of IL-1 β in human monocytes through TLR2 activation; modulation by dietary fatty acids. *J. Immunol (Baltimore, Md.: 1950)*, 2013; 191 (8): 4337–4347. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1300298>
37. Kim S.Y., Jeong J.M., Kim S.J., Seo W., Kim M.H., Choi W.M., Yoo W., Lee J.H., Shim Y.R., Yi H.S., Lee Y.S., Eun H.S., Lee B.S., Chun K., Kang S.J., Kim S.C., Gao B., Kunos G., Kim H.M., Jeong W.I. Pro-inflammatory hepatic macrophages generate ROS through NADPH oxidase 2 via endocytosis of monomeric TLR4-MD2 complex. *Nat. Commun.*, 2017; 8 (1): 2247. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-02325-2>
38. Puri P., Baillie R.A., Wiest M.M., Mirshahi F., Choudhury J., Cheung O., Sargeant C., Contos M.J., Sanyal A.J. A lipidomic analysis of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 2007; 46 (4): 1081–1090. doi: 10.1002/hep.21763
39. Yamada K., Mizukoshi E., Sunagozaka H., Arai K., Yamashita T., Takeshita Y., Misu H., Takamura T., Kitamura S., Zen Y., Nakanuma Y., Honda M., Kaneko S. Characteristics of hepatic fatty acid compositions in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Int.*, 2015; 35 (2): 582–590. doi: 10.1111/liv.12685
40. Puri P., Wiest M.M., Cheung O., Mirshahi F., Sargeant C., Min H.K., Contos M.J., Sterling R.K., Fuchs M., Zhou H., Watkins S.M., Sanyal A.J. The plasma lipidomic signature of nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*, 2009; 50 (6): 1827–1838. doi: 10.1002/hep.23229
41. Guo R., Chen L., Zhu J., Li J., Ding Q., Chang K., Han Q., Li S. Monounsaturated fatty acid-enriched olive oil exacerbates chronic alcohol-induced hepatic steatosis and liver injury in C57BL/6J mice. *Food Funct.*, 2023; 14 (3): 1573–1583. doi: 10.1039/d2fo03323b.
42. Yoo W., Gjuka D., Stevenson H.L., Song X., Shen H., Yoo S.Y., Wang J., Fallon M., Ioannou G.N., Harrison S.A., Beretta L. Fatty acids in non-alcoholic steatohepatitis: Focus on pentadecanoic acid. *PLoS One*, 2017; 12 (12): e0189965. doi: 10.1371/journal.pone.0189965
43. Zhou Y., Orešič M., Leivonen M., Gopalacharyulu P., Hyysalo J., Arola J., Verrijken A., Francque S., van Gaal L., Hyötyläinen T., Yki-Järvinen H. Noninvasive Detection of Nonalcoholic Steatohepatitis Using Clinical Markers and Circulating Levels of Lipids and Metabolites. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2016; 14 (10): 1463–1472. e6. doi: 10.1016/j.cgh.2016.05.046
44. Wang M., Zhang X., Ma L.J., Feng R.B., Yan C., Su H., He C., Kang J.X., Liu B., Wan J.B. Omega-3 polyunsaturated fatty acids ameliorate ethanol-induced adipose hyperlipolysis: A mechanism for hepatoprotective effect against alcoholic liver disease. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis. Dis.*, 2017; 1863 (12): 3190–3201. doi: 10.1016/j.bbadis.2017.08.026
45. Warner D.R., Liu H., Miller M.E., Ramsden C.E., Gao B., Feldstein A.E., Schuster S., McClain C.J., Kirpich I.A. Dietary Linoleic Acid and Its Oxidized Metabolites Exacerbate Liver Injury Caused by Ethanol via Induction of Hepatic Proinflammatory Response in Mice. *Am. J. Pathol.*, 2017; 187 (10): 2232–2245. doi: 10.1016/j.ajpath.2017.06.008
46. Zhang W., Zhong W., Sun Q., Sun X., Zhou Z. Hepatic overproduction of 13-HODE due to ALOX15 upregulation contributes to alcohol-induced liver injury in mice. *Sci. Rep.*, 2017; 7 (1): 8976. doi: 10.1038/s41598-017-02759-0
47. Chei C.L., Yamagishi K., Kitamura A., Kiyama M., Sankai T., Okada T., Imano H., Ohira T., Cui R., Umesawa M., Muraki I., Tanigawa T., Sato S., Iso H. CIRCIS Investigators. Serum Fatty Acid and Risk of Coronary Artery Disease – Circulatory Risk in Communities Study (CIRCIS). *Circ. J.*, 2018; 82 (12): 3013–3020. doi: 10.1253/circj.CJ-18-0240
48. Ragino Y.I., Shramko V.S., Stakhneva E.M., Chernyak E.I., Morozov S.V., Shakhshneider E.V., Polonskaya Y.V., Shcherbakova L.V., Chernyavskiy A.M. Changes in the blood fatty-acid profile associated with oxidative-antioxidant disturbances in coronary atherosclerosis. *J. Med. Biochem.*, 2020; 39 (1): 46–53. doi: 10.2478/jomb-2019-0010
49. Kritchevsky D., Tepper S.A., Czarnecki S.K., Sundram K. Red palm oil in experimental atherosclerosis. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.*, 2002; 11 Suppl 7: S433–S437. doi: 10.1046/j.1440-6047.11.s.7.5.x
50. Shramko V.S., Polonskaya Y.V., Kashtanova E.V., Stakhneva E.M., Ragino Y.I. The Short Overview on the Relevance of Fatty Acids for Human Cardiovascular Disorders. *Biomolecules*, 2020; 10 (8): 1127. doi: 10.3390/biom10081127
51. Ebbesson S.O., Voruganti V.S., Higgins P.B., Fabisz R.R., Ebbesson L.O., Laston S., Harris W.S., Kennish J., Umans B.D., Wang H., Devereux R.B., Okin P.M., Weissman N.J., MacCluer J.W., Umans J.G., Howard B.V. Fatty acids linked to cardiovascular mortality are associated with risk factors. *Int. J. Circumpolar. Health*, 2015; 74: 28055. doi: 10.3402/ijch.v74.28055
52. Ding C., Wang L., Yao Y., Li C. Mechanism of the initial oxidation of monounsaturated fatty acids. *Food Chem.*, 2022; 392: 133298. doi: 10.1016/j.foodchem.2022.133298

53. Schwingshackl L., Hoffmann G. Monounsaturated Fatty Acids and Risk of Cardiovascular Disease: Synopsis of the Evidence Available from Systematic Reviews and Meta-Analyses. *Nutrients*, 2012; 4 (12): 1989–2007. <https://doi.org/10.3390/nu4121989>
54. Kotlyarov S., Kotlyarova A. Clinical significance of polyunsaturated fatty acids in the prevention of cardiovascular diseases. *Front Nutr.*, 2022; 9: 998291. doi: 10.3389/fnut.2022.998291
55. Bäck M. Omega-3 fatty acids in atherosclerosis and coronary artery disease. *Future Sci. OA.*, 2017; 3 (4): FSO236. doi: 10.4155/foa-2017-0067
56. Krupa-Kotara K., Grajek M., Wypych-Ślusarska A., Martynus-Depta S., Oleksiuk K., Głogowska-Ligus J., Szczepańska E., Słowiński J. Properties of Polyunsaturated Fatty Acids in Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Diseases in the View of Patients (Silesia, Poland). *Nursing Reports*, 2022; 12 (4): 980–992. <https://doi.org/10.3390/nursrep12040094>
57. Simonetto M., Infante M., Sacco R.L., Rundek T., Della-Morte D. A Novel Anti-Inflammatory Role of Omega-3 PUFAs in Prevention and Treatment of Atherosclerosis and Vascular Cognitive Impairment and Dementia. *Nutrients*, 2019; 11 (10): 2279. doi: 10.3390/nu11102279.
58. Zehr K.R., Walker M.K. Omega-3 polyunsaturated fatty acids improve endothelial function in humans at risk for atherosclerosis: A review. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.*, 2018; 134: 131–140. doi: 10.1016/j.prostaglandins.2017.07.005
59. Chang C.L., Deckelbaum R.J. Omega-3 fatty acids: mechanisms underlying 'protective effects' in atherosclerosis. *Curr. Opin. Lipidol.*, 2013; 24 (4): 345–350. doi: 10.1097/MOL.0b013e3283616364
60. Lee M.W., Park J.K., Hong J.W., Kim K.J., Shin D.Y., Ahn C.W., Song Y.D., Cho H.K., Park S.W., Lee E.J. Beneficial Effects of Omega-3 Fatty Acids on Low Density Lipoprotein Particle Size in Patients with Type 2 Diabetes Already under Statin Therapy. *Diabetes Metab. J.*, 2013; 37 (3): 207–211. doi: 10.4093/dmj.2013.37.3.207
61. John Chapman M., Preston Mason R. Cholesterol crystals and atherosclerotic plaque instability: Therapeutic potential of eicosapentaenoic acid. *Pharmacol. Ther.*, 2022; 240: 108237. doi: 10.1016/j.pharmthera.2022.108237
62. Gao Z., Zhang D., Yan X., Shi H., Xian X. Effects of ω -3 Polyunsaturated Fatty Acids on Coronary Atherosclerosis and Inflammation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Cardiovasc. Med.*, 2022; 9: 904250. doi: 10.3389/fcvm.2022.904250
63. Amano T., Matsubara T., Uetani T., Kato M., Kato B., Yoshida T., Harada K., Kumagai S., Kunimura A., Shinbo Y., Kitagawa K., Ishii H., Murohara T. Impact of omega-3 polyunsaturated fatty acids on coronary plaque instability: an integrated backscatter intravascular ultrasound study. *Atherosclerosis*, 2011; 218 (1): 110–116. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.05.030
64. Pertiwi K., Küpers L.K., de Goede J., Zock P.L., Kromhout D., Geleijnse J.M. Dietary and Circulating Long-Chain Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Mortality Risk After Myocardial Infarction: A Long-Term Follow-Up of the Alpha Omega Cohort. *J. Am. Heart Assoc.*, 2021; 10 (23): e022617. doi: 10.1161/JAHA.121.022617
65. Mariamenatu A.H., Abdu E.M. Overconsumption of Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acids (PUFAs) versus Deficiency of Omega-3 PUFAs in Modern-Day Diets: The Disturbing Factor for Their "Balanced Antagonistic Metabolic Functions" in the Human Body. *J. Lipids.*, 2021; 2021: 8848161. doi: 10.1155/2021/8848161.
66. Poreba M., Rostoff P., Siniarski A., Mostowik M., Golebiowska-Wiatrak R., Nessler J., Undas A., Gajos G. Relationship between polyunsaturated fatty acid composition in serum phospholipids, systemic low-grade inflammation, and glycemic control in patients with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease. *Cardiovasc. Diabetol.*, 2018; 17 (1): 29. doi: 10.1186/s12933-018-0672-5
67. Piper K., Garelnabi M. Eicosanoids: Atherosclerosis and cardiometabolic health. *J. Clin. Transl. Endocrinol.*, 2020; 19: 100216. doi: 10.1016/j.jcte.2020.100216
68. Khandelwal S., Kelly L., Malik R., Prabhakaran D., Reddy S. Impact of omega-6 fatty acids on cardiovascular outcomes: A review. *J. Preventive Cardiol.*, 2013; 2 (3): 325–336. PMID: 24955333; PMCID: PMC4062196.

Информация об авторах:

Маргарита Витальевна Кручинина, д-р мед. наук, доцент, зав. лабораторией гастроэнтерологии, ведущий научный сотрудник лаборатории гастроэнтерологии НИИ терапии и профилактической медицины – филиала ИЦиГ СО РАН, проф. кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0003-0077-3823, e-mail: kruchmargo@yandex.ru

Анна Владимировна Белковец, д-р мед. наук, доцент, старший научный сотрудник лаборатории гастроэнтерологии, заведующая клиникой НИИ терапии и профилактической медицины – филиала ИЦиГ СО РАН, проф. кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-2610-1323, e-mail: a_belkovets@bk.ru

Марина Владимировна Паруликова, старший преподаватель Отдела образования, врач-гастроэнтеролог, Новосибирск, Россия, e-mail: m_parulikova@mail.ru

Андрей Александрович Громов, канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, руководитель Центра профилактики тромбозов, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-9254-4192, e-mail: gromov.center@rambler.ru

Information about the authors:

Margarita V. Kruchinina, doctor of medical sciences, associate professor, head of the gastroenterology laboratory, leading researcher of the gastroenterology laboratory of the Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of ICIG SB RAS, professor of the department of propaedeutics of internal diseases of the Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0003-0077-3823, e-mail: kruchmargo@yandex.ru

Anna V. Belkovets, doctor of medical sciences, associate professor, senior researcher at the laboratory of gastroenterology, head of the clinic of the Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of ICIG SB RAS, professor of the department of propaedeutics of internal diseases of the Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-2610-1323, e-mail: a_belkovets@bk.ru

Marina V. Parulikova, senior lecturer of the department of education, Novosibirsk, Russia, e-mail: m_parulikova@mail.ru

Andrey A. Gromov, candidate of medical sciences, senior researcher at the laboratory of clinical biochemical and hormonal studies of therapeutic diseases, head of the thrombosis prevention center, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-9254-4192, e-mail: gromov.center@rambler.ru

Статья поступила 24.07.2023

После доработки 02.08.2023

Принята к печати 08.08.2023

Received 24.07.2023

Revision received 02.08.2023

Accepted 08.08.2023

