

Жирные кислоты мембран эритроцитов как биомаркеры неалкогольной жировой болезни печени у мужчин

М.В. Кручинина^{1, 2}, М.В. Паруликова¹, Н.Е. Першина¹, Э.В. Кручинина²

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 исследования – выявление жирных кислот (ЖК) мембран эритроцитов, значимых для различения пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) от здоровых мужчин, исследование их индексов и установление ассоциаций уровней жирных кислот с клинико-биохимическими параметрами. Обследованы 30 мужчин (возраст $48,7 \pm 3,4$ года) с НАЖБП по данным УЗИ органов брюшной полости, подтвержденной индексом NLFS, степень фиброза печени, установленная методом непрямо́й эластометрии, не превышала 1-й степени. В качестве группы сравнения обследованы 28 условно здоровых мужчин (возраст $47,3 \pm 2,7$ года). Уровень ЖК мембран эритроцитов исследован с помощью газохроматографо-масс-спектрометрической системы на основе трех квадруполей. Установлено статистически значимо более высокое содержание ряда насыщенных ЖК (НЖК) (лауриновой, маргариновой, пентадекановой), мононенасыщенных ЖК (МНЖК) (пальмитолеиновой, олеиновой, элаидиновой, суммарного уровня мононенасыщенных ЖК), линолевой кислоты, соотношения омега-6 к омега-3 полиненасыщенных ЖК (ПНЖК) у пациентов с НАЖБП по сравнению с группой контроля. Напротив, концентрация двух НЖК (арахиновой, стеариновой), омега-3 полиненасыщенной ЖК (докозагексаеновой, ДНА), суммарное содержание эйкозапентаеновой ЖК (ЕРА) и ДНА, а также всех омега-3 ПНЖК и соотношение НЖК и ненасыщенных жирных кислот (НЖК/ННЖК) оказались меньше у больных с НАЖБП, чем у здоровых мужчин. Анализ индексов жирных кислот, отражающих их метаболизм, выявил повышение активности элонгазы (белка ELOVL6) – C18:0/C16:0 ($p < 0,001$), показателя липогенеза *de novo* – C16:0/C18:2n-6 ($p = 0,03$) и снижение активности стеарил-КоА-десатуразы-1 (C16:1;7/C16:0 ($p = 0,004$); C18:1;9/C18:0 ($p < 0,0001$)), дельта-5-десатуразы (C20:4n-6/C20:3n-6) ($p = 0,022$) у пациентов с НАЖБП по сравнению с группой контроля. Использование содержания отдельных ЖК как маркеров для различения пациентов с НАЖБП от здоровых лиц показало высокую диагностическую точность: для пальмитолеиновой кислоты – площадь под кривой AUC 0,877, чувствительность 87 %, специфичность 83 %; для арахидиновой кислоты – AUC 0,825, чувствительность 84 %, специфичность 78 %; для суммарного содержания МНЖК – AUC 0,821, чувствительность 81 %, специфичность 78 %. Использование «панели» ЖК (C16:1;9, сумма МНЖК, C20:0, n6/n3 ПНЖК, C18:0) обеспечило повышение чувствительности (91 %) и специфичности (95 %) (AUC 0,915). Выявлены разнонаправленные ассоциации уровня ЖК мембран эритроцитов с проявлениями метаболического синдрома, показателями печеночных проб.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, жирные кислоты, мембраны эритроцитов, маркеры, индексы жирных кислот.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках темы государственного задания «Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их диагностике, профилактике и лечению», Рег. № 122031700094-5.

Благодарности. Авторы выражают глубокую благодарность Соколовой А.С., к.х.н., научному сотруднику лаборатории физиологически активных веществ ФГБУН «Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН» за помощь в подготовке образцов для проведения исследования ЖК эритроцитов; Шашкову М.В., к.х.н., научному сотруднику аналитической лаборатории ФГБУН «Институт катализа им. Г.К. Борескова СО РАН» за исследование уровня ЖК; Шестову А.А., PhD, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, USA за помощь в статистической обработке данных.

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

Для цитирования: Кручинина М.В., Паруликова М.В., Першина Н.Е., Кручинина Э.В. Жирные кислоты мембран эритроцитов как биомаркеры неалкогольной жировой болезни печени у мужчин. *Атеросклероз*, 2022; 18 (4): 362–380. doi: 10. 52727/2078-256X-2022-18-4-362-380

Fatty acids of erythrocyte membranes as biomarkers of non-alcoholic fatty liver disease in men

M.V. Kruchinina^{1,2}, M.V. Parulikova¹, N.E. Pershina¹, E.V. Kruchinina²

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

²Novosibirsk State Medical University
52, Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia

Abstract

The aim of the study was to identify fatty acids of erythrocyte membranes that are significant for distinguishing patients with non-alcoholic fatty liver disease from healthy men, to study their indices and to establish associations of fatty acid levels with clinical and biochemical parameters. 30 men (48.7 ± 3.4 years) with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) were examined according to ultrasound of the abdominal cavity, confirmed by the NLFS index, the degree of liver fibrosis established by indirect elastometry did not exceed 1 degree. As a comparison group – 28 conditionally healthy men (47.3 ± 2.7 years). The levels of fatty acids of erythrocyte membranes were studied using GC/MS systems based on three quadrupoles. A higher content of a number of saturated (lauric, margarine, pentadecanoic), monounsaturated fatty acids (palmitoleic, oleic, elaidic, the total level of monounsaturated), linoleic acid, the ratio of omega-6 to omega-3 polyunsaturated fatty acids was found in patients with non-alcoholic fatty liver disease compared with those for the control group. On the contrary, the levels of two saturated fatty acids – arachinic acid, stearic acid, omega-3 polyunsaturated fatty acid – docosahexaenoic acid, the total content of sum eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid, the total level of all omega-3 polyunsaturated fatty acids and the ratio of saturated and unsaturated fatty acids were lower in patients with NAFLD than in healthy men ($p=0.004-0.05$). Analysis of fatty acid indices reflecting their metabolism revealed an increase in the activity of elongase (protein ELOVL6) – C18:0/C16:0 ($p < 0.001$), de novo lipogenesis index – C16:0/C18:2n-6 ($p = 0.03$) and a decrease in the activity of stearyl-CoA desaturase 1 (C16:1;7/C16:0 ($p = 0.004$); C18:1;9/C18:0 ($p < 0.0001$)), delta-5-desaturase (C20:4n-6/C20:3n-6) ($p = 0.022$) for patients with NAFLD compared with the control group. The use of individual fatty acid levels as markers to distinguish patients with NAFLD from healthy individuals showed high diagnostic accuracy – for palmitoleic acid area under the curve (AUC) 0.877, sensitivity 87 %, specificity 83 %; for arachinic acid AUC 0.825, sensitivity 84 %, specificity 78 %; for the total content of monounsaturated FA AUC 0.821, sensitivity 81 %, specificity 78 %. The use of the “panel” of fatty acids (C16:1;9, total MUFA, C20:0, n6/n3 PUFA, C18:0) provided an increase in sensitivity (91 %) and specificity (95 %) (AUC 0.915). The multidirectional associations of the levels of fatty acids of erythrocyte membranes with the manifestations of metabolic syndrome, indicators of liver tests were revealed.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, fatty acids, erythrocyte membranes, markers, fatty acid indices.

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

Funding: The work was carried out within the framework of the topic of the state task “Epidemiological monitoring of the health status of the population and the study of molecular genetic and molecular biological mechanisms of the development of common therapeutic diseases in Siberia to improve approaches to their diagnosis, prevention and treatment”, Reg. No. 122031700094-5.

Acknowledgments: The authors express their deep gratitude to Sokolova A.S., Ph.D., researcher of the Laboratory of Physiologically Active Substances of the Novosibirsk Institute of Organic Chemistry named after N.N. Vorozhtsov SB RAS for assistance in preparing samples for the study of erythrocyte LC; Shashkov M.V., Ph.D., researcher of the analytical laboratory of the “Institute G.K. Boreskov Catalysis SB RAS” for the study of the LC level; A.A. Shestov, PhD, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, USA for assistance in statistical data processing.

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

Citation: Kruchinina M.V., Parulikova M.V., Pershina N.E., Kruchinina E.V. Fatty acids of erythrocyte membranes as biomarkers of non-alcoholic fatty liver disease in men. *Atherosclerosis*, 2022; 18 (4): 362–380. doi: 10.52727/2078-256X-2022-18-4-362-380

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является самым распространенным хроническим заболеванием печени и приобрела масштаб эпидемии, так же как ожирение и сахарный диабет 2 типа (СД2) [1]. НАЖБП включает в себя спектр заболеваний от жирового гепатоза без признаков воспаления до неалкогольного стеатогепатита, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [2]. Согласно критериям установления диагноза (Клинические рекомендации 2021 г.), первичная НАЖБП предполагает выявление избыточного количества жировых отложений в печени (определенное гистологическим исследованием или визуализирующими методами), отрицание в анамнезе хронического употребления алкоголя в токсичных дозах и исключение других причин жировой инфильтрации печени (гепатотропные вирусы, генетически детерминированные заболевания, лекарственное поражение печени) [3].

Распространенность НАЖБП в общей популяции в мире колеблется в пределах 6,3–33,0 %, патология выявляется во всех возрастных категориях, но значительно чаще у лиц с ожирением (до 62–93 %). В России в настоящее время НАЖБП занимает лидирующее место в структуре заболеваний внутренних органов [3]. По данным российского исследования DIREG 1, в 2007 г. распространенность НАЖБП у пациентов амбулаторных лечебно-профилактических учреждений составляла 27 %, при этом у 80,3 % диагностирован стеатоз, у 16,8 % – стеатогепатит, у 2,9 % – цирроз печени [4]. В 2015 году результаты исследования DIREG 2 показали, что среди лиц, обращающихся за амбулаторной помощью, НАЖБП встречалась уже в 37,3 % случаев, т.е. наблюдался существенный рост показателя [5].

У 90 % пациентов с НАЖБП выявляется один компонент метаболического синдрома и более, а у 30 % – все его составляющие [3]. Показано, что НАЖБП служит независимым фактором риска развития и прогрессирования забо-

леваний сердечно-сосудистой системы и определяет их исход даже в большей степени, чем исход заболеваний печени, поэтому активное лечение стеатоза позволит улучшить жизненный прогноз у этих больных [6]. Установлено, что даже самая ранняя стадия НАЖБП – стеатоз, знаменует собой глубокое метаболическое нарушение, которое может отражаться не только на сердечно-сосудистых рисках, но даже на объеме мозга (данные МРТ, Фрамингемское исследование) [7].

Патогенез прогрессирования заболевания от стеатоза до фиброза и цирроза в настоящее время описывается теорией «множественных ударов», первым из которых является инсулин-резистентность. Гиперинсулинемия, вызванная инсулинрезистентностью, приводит к избыточному липогенезу *de novo* в печени и нарушению ингибирования липолиза в жировой ткани, что в свою очередь влечет за собой избыточное поступление свободных жирных кислот (ЖК) из жировой ткани в печень. После накопления ЖК в печени она становится более восприимчивой к действию последующих «ударов», приводящих к печеночному повреждению и прогрессированию до стадии неалкогольного стеатогепатита с фиброзом или без него. К этим «ударам» относятся окислительное повреждение, апоптоз гепатоцитов, активация профиброгенных факторов, дисрегуляция адипокинов и активация стеллатных клеток [8].

В патогенезе НАЖБП ключевую роль играет увеличение поступления свободных жирных кислот в печень, снижение скорости их β -окисления и повышение синтеза ЖК в митохондриях печени. Свободные ЖК являются высокоактивным субстратом перекисного окисления липидов. Основанием рассматривать его как универсальный патогенетический механизм развития неалкогольного стеатогепатита служит тот факт, что эффектами перекисного окисления липидов можно объяснить основную часть наблюдаемых при стеатогепатите воспалительных-некротических изменений в печени [9]. Неалкогольный стеатогепатит может прогрессиро-

вать до развития цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы [10], поэтому усилия по диагностике и лечению должны быть направлены на людей с этой патологией [10, 11].

Вместе с тем остается неясным, какие именно ЖК наиболее значимы в патогенезе, прогрессировании НАЖБП, насколько существенным является вклад диетических ЖК по сравнению с синтезированными *de novo*. Информация о жирнокислотном составе сыворотки, мембран эритроцитов, предоставляемая различными исследователями, зачастую не совпадает, поскольку уровни и соотношения ЖК зависят от этнических, демографических факторов, нозологической формы НАЖБП, сопутствующей патологии, проводимой терапии, использования разных биологических образцов для анализа, особенностей пробоподготовки и анализа полученных результатов [12].

Целью настоящего исследования было выявление ЖК мембран эритроцитов, значимых для различения пациентов с НАЖБП от здоровых мужчин, исследование их индексов и установление ассоциаций уровня ЖК с клинико-биохимическими параметрами.

Для исследования использованы мембраны эритроцитов, поскольку они более точно отражают метаболический статус обследуемого в период 3–4 месяцев и менее зависимы от особенностей диеты [13].

Материал и методы

Дизайн исследования — сравнительное нерандомизированное открытое исследование «серия случаев». Обследованы 30 мужчин ($48,7 \pm 3,4$ года) с НАЖБП по данным УЗИ органов брюшной полости, подтвержденной индексом NAFLD liver fat score. Термин «неалкогольная жировая болезнь печени» соответствовал коду К 76.0 — жировая дегенерация печени, не классифицированная в других рубриках [3].

Вирусная этиология заболевания исключена на основании отсутствия серологических маркеров, выявляемых методом иммуноферментного анализа, и/или ДНК и РНК вирусов, обнаруживаемых методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Пациенты эпизодически (1–4 раза в год) потребляли низкие дозы алкоголя (в среднем $15,8 \pm 3,9$ г в сутки в пересчете на чистый этанол) или не потребляли спиртные напитки вообще. Данные опросников AUDIT, CAGE и биохимические показатели позволили исключить алкогольную этиологию ЖБП. У пациентов были исключены генетически детерминированные заболевания, ассоциированные с ЖБП:

болезнь Вильсона—Коновалова (исследован уровень церулоплазмينا крови), врожденная недостаточность альфа1-антитрипсина (выявление двух мутаций гена *SERPINA1* — G264V и G342L), гемахроматоз (наличие мутаций в гене *HFE* (в локусах 187 C>G (H63D) и 845 G>A (C282Y)). Определение антител ANA, SMA и AT-LKM-1 позволило исключить аутоиммунный гепатит. Лекарственный анамнез и отмена возможного препарата, формирующего липопротеины промежуточной плотности, обеспечили исключение лекарственного гепатита. У пациентов не было длительного (более двух недель) парентерального питания как возможной причины развития НАЖБП.

У больных НАЖБП выявлены проявления метаболического синдрома, которые были оценены по следующим критериям: основной критерий — центральный (абдоминальный) тип ожирения, окружность талии более 94 см; дополнительные критерии — артериальное давление $>130/85$ мм рт. ст. или лечение артериальной гипертензии препаратами; повышение уровня триглицеридов ($\geq 1,7$ ммоль/л); снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) ($<1,0$ ммоль/л); повышение содержания ХС липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) $>3,0$ ммоль/л; концентрация глюкозы плазмы натощак $\geq 6,1$ или $7,8$ ммоль/л через 2 часа после нагрузки глюкозой. Достоверным метаболический синдром считали при наличии трех критериев: одного основного и двух дополнительных [14].

В качестве группы сравнения отобраны 28 мужчин, проходивших профилактическое обследование (средний возраст $47,3 \pm 2,7$ года), ведущих здоровый образ жизни, употребляющих алкоголь не чаще 1–2 раза в месяц в дозах, не превышающих 20 г в сутки в пересчете на чистый этанол, без манифестирующей патологии внутренних органов и проявлений метаболического синдрома.

Пациенты и мужчины группы сравнения исключались из исследования, если они получали какие-либо добавки омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) или статины, имели гиперлипидемию, которая могла потребовать лекарственной коррекции, значительные отклонения по данным исследования общего анализа крови или биохимии крови или имели холестериновые камни в желчном пузыре, поскольку эти факторы оказывают существенное влияние на профиль ЖК мембран эритроцитов [12].

Всем мужчинам выполнено исследование биохимических показателей, включая определение печеночных проб, параметров липидного профиля; определены индексы NAFLD liver fat

score, Caro. Индекс NAFLD liver fat score подсчитан по формуле: $\text{NAFLD-LFS} = -2,89 + 1,18 \times (\text{метаболический синдром: да} - 1, \text{нет} - 0) + 0,45 \times (\text{СД2: да} - 2, \text{нет} - 0) + 0,15 \times (\text{содержание инсулина, мкЕд/мл}) + 0,04 \times (\text{активность АсАТ, Ед/л}) - 0,94 \times \text{АсАТ/АлАТ}$ [15]. Индекс Caro подсчитан как соотношение содержания глюкозы (ммоль/л) и инсулина (мкМЕ/мл) в плазме крови натощак [16].

У всех обследованных методом непрямого эластометрии на аппарате FibroScan® 502 (Echosens, Франция) определена степень выраженности фиброза печени с разграничением стадии фиброза по шкале METAVIR от F0 до F4 [17]. У пациентов с НАЖБП она не превышала I степени, в группе сравнения соответствовала F0.

Исследование состава ЖК мембран эритроцитов (Эр) проведено с помощью газовой хроматографии/масс-спектрометрии — системы на основе трех квадруполов Agilent 7000B (США). Концентрации 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 [18].

Кроме определения уровня ЖК проведены расчет индексов ЖК и оценка активности ферментов, участвующих в их метаболизме. Ферментативную активность рассчитывали как отношение продукта к предшественнику отдельных ЖК в мембранах эритроцитов: активность элонгазы длинноцепочечных ЖК (белка ELOVL6) — как соотношение C18:0/C16:0; активность стеароил-КоА-десатуразы-1 (SCD1) — как соотношение C16:1;7/C16:0 и C18:1;9/C18:0; активность дельта-5-десатуразы (D5D) — как соотношение C20:4n-6/C20:3n-6; активность дельта-6-десатуразы (D6D) — как соотношение C18:3n-6/C18:2n-6. Кроме того, в качестве индекса липогенеза *de novo* использовалось соотношение C16:0/C18:2n-6 [19].

При выполнении статистической обработки данных определялся характер распределения количественных признаков методом Колмогорова — Смирнова. В случае нормального распределения вычислялось среднее значение (M) и стандартная ошибка среднего значения (m) ($M \pm m$). При сравнении двух нормально распределенных выборок использовался t -тест Стьюдента. При отсутствии нормального распределения вычислялась медиана (Me) и 25 и 75 процентиля [25 %; 75 %], достоверность различия показателей оценивали с помощью непараметрических критериев (U -критерий Манна — Уитни, критерий Краскела — Уоллиса, критерий χ^2). Содержание ЖК мембран эритроцитов перед проведением статистической обработки

было подвергнуто процедуре нормализации. Для выявления значимых различий в уровнях метаболитов между группами и их ранжирования использовали методы Volcano plot, дискриминантный анализ (метод наименьших квадратов). Диагностическую точность различения пациентов с НАЖБП от мужчин группы сравнения с использованием уровня ЖК мембран эритроцитов оценивали с помощью ROC-анализа. Ранговые коэффициенты корреляции Спирмена использовались для оценки корреляций 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 применением стандартных библиотек обучающих классификаций и наборов инструментов статистики [20]. Во всех процедурах статистического 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-биохимическая характеристика обследованных групп представлена в табл. 1. Все пациенты с НАЖБП продемонстрировали наличие признаков метаболического синдрома — абдоминального ожирения, артериальной гипертензии, гипертриглицеридемии, гиперхолестеринемии, установлено достоверное повышение содержания инсулина, глюкозы крови натощак, мочевой кислоты (см. табл. 1). Величина индекса Caro менее 0,33 свидетельствовала о наличии инсулинрезистентности у всех пациентов с НАЖБП. Значения шкалы содержания жира в группе с НАЖБП (NAFLD liver fat score), связанной с инсулинрезистентностью, превышающие 0,64, подтверждали наличие стеатоза [21].

Активность большей части печеночных ферментов (трансаминаз, ГГТП, щелочной фосфатазы), содержание общего билирубина, железа сыворотки крови, отражающих повреждение печени, оказались выше, чем в группе сравнения,

Таблица 1

Клинико-биохимические показатели у пациентов с НАЖБП и лиц группы сравнения

Table 1

Clinical and biochemical parameters in patients with fatty liver disease and in comparison group ($M \pm m$)

Показатель / Indicators	Группа сравнения / The control group ($n=28$)	Группа пациентов с НАЖБП / The group of patients with NAFLD ($n=30$)	p
Возраст, лет / Age, years	44,34 \pm 2,6	43,51 \pm 2,34	0,544
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст. / Systolic blood pressure, mmHg	121,8 \pm 2,6	142,2 \pm 3,4	0,000014
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст. / Diastolic blood pressure, mmHg	78,5 \pm 2,4	87,2 \pm 2,7	0,019
Индекс массы тела, кг/м ² / Body mass index, kg/m ²	24,2 \pm 1,3	32,94 \pm 0,92	0,000001
Окружность талии, см / Waist circumference, cm	92,71 \pm 0,97	113,77 \pm 3,72	0,000001
Содержание инсулина, мкЕд/мл / Insulin content, mcU/ml	9,57 \pm 1,24	34,82 \pm 1,98	0,000001
Содержание общего холестерина, мг/дл / Total cholesterol content, mg/dl	165,7 \pm 6,3	259 \pm 8,2	0,000001
Содержание ХС ЛПВП, мг/дл / HDL cholesterol content, mg/dl	53,20 \pm 1,41	38,57 \pm 1,97	0,000001
Содержание ХС ЛПНП, мг/дл / LDL cholesterol content, mg/dl	112,72 \pm 6,94	185,34 \pm 8,27	0,000001
Содержание триглицеридов, мг/дл / Triglyceride content, mg/dl	145,56 \pm 11,64	219,61 \pm 13,9	0,00014
Содержание глюкозы в крови натощак, ммоль/л / Fasting blood glucose, mmol/l	4,5 \pm 0,9	6,57 \pm 0,49	0,048
Содержание общего белка, г/л / Total protein content, g/l	74,5 \pm 0,94	73,5 \pm 0,62	0,369
Содержание альбумина, г/л / Albumin content, g/l	44,61 \pm 0,82	45,34 \pm 0,52	0,455
Активность АЛТ, Ед/л / ALT activity, Units/l	14,24 \pm 1,43	38,84 \pm 4,67	0,000005
Активность АсАТ, Ед/л / AST activity, Units/l	12,29 \pm 2,28	29,45 \pm 2,94	0,00002
Коэффициент де Ритиса (АСТ/АЛТ) / De Ritis Coefficient (AST/ALT)	0,87 \pm 0,04	0,79 \pm 0,05	0,216
Активность гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), Ед/л / Gamma-glutamyltranspeptidase (GGTP) activity, Units/l	15,3 \pm 1,8	29,5 \pm 2,92	0,0001
Активность щелочной фосфатазы, Ед/л / Alkaline phosphatase activity, Units/l	124,2 \pm 5,3	140,94 \pm 6,9	0,059
Содержание общего билирубина, мкмоль/л / Total bilirubin content, mmol/l	11,9 \pm 0,9	14,67 \pm 0,84	0,028
Содержание прямого билирубина, мкмоль/л / The content of direct bilirubin, mmol/l	3,60 \pm 0,54	3,97 \pm 0,64	0,660
Содержание мочевой кислоты, мг/дл / Uric acid content, mg/dl	167,7 \pm 11,5	427,9 \pm 8,73	0,000001
Содержание креатинина, мкмоль/л / Creatinine content, mmol/l	67,7 \pm 1,84	77,32 \pm 2,85	0,0001
Содержание мочевины, ммоль/л / Urea content, mmol/l	5,30 \pm 1,8	6,62 \pm 0,9	0,514
Содержание железа в сыворотке, мкмоль/л / Iron content in serum, mmol/l	10,37 \pm 1,42	16,42 \pm 0,84	0,0005
Эластичность печени, кПа / Elasticity of the liver, kPa	4,43 \pm 0,22	5,21 \pm 0,34	0,059
Индекс NAFLD liver fat score / Index of NAFLD liver fat score	-1,78 \pm 0,33	2,77 \pm 0,41	0,00001
Индекс Caro / Caro index	0,46 \pm 0,02	0,20 \pm 0,03	0,00004

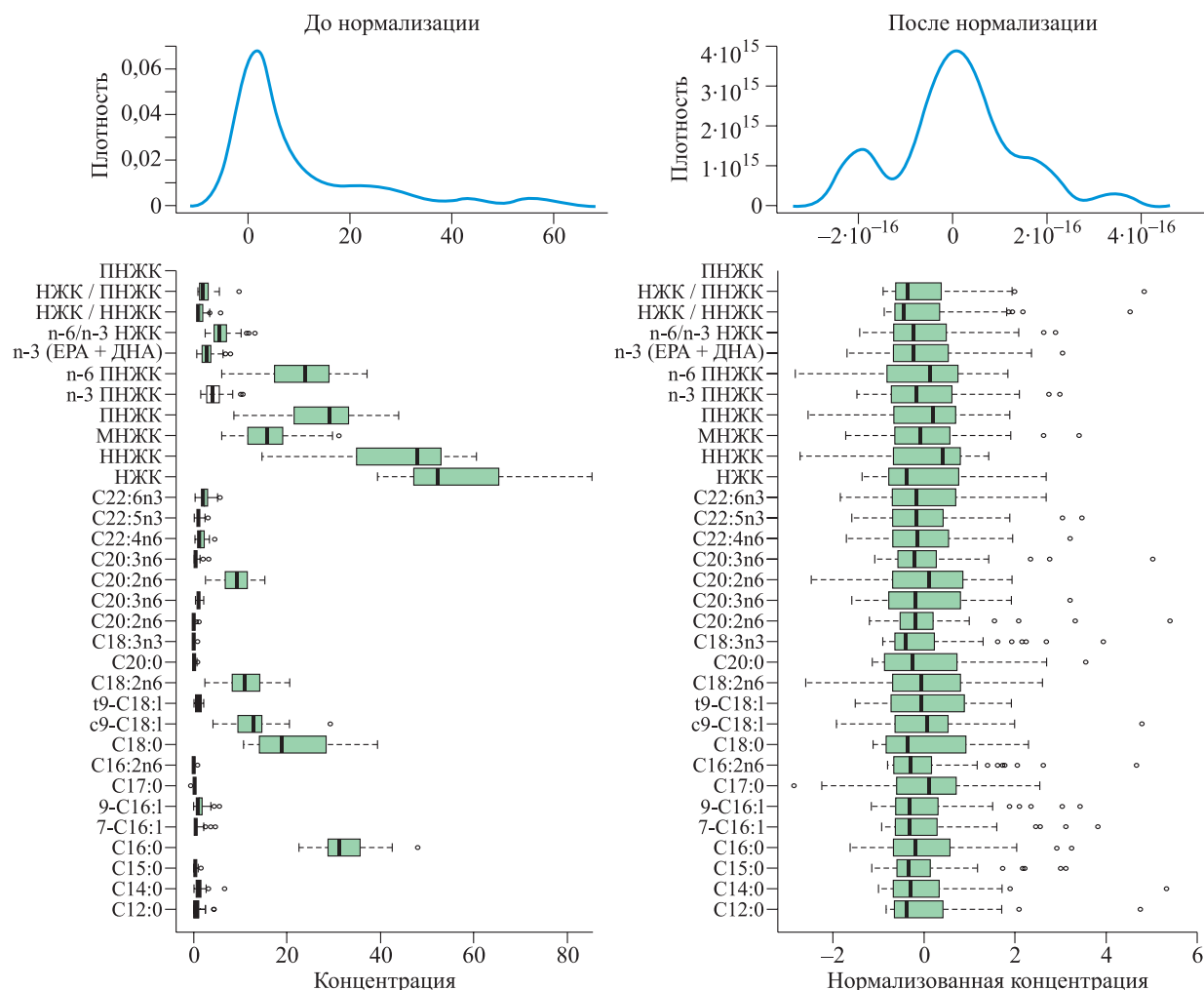


Рис. 1. Нормализация уровня ЖК мембран эритроцитов в обследованных группах
Fig. 1. Normalization of fatty acid levels of erythrocyte membranes in the examined groups

находясь в пределах референтных значений. Данный факт не исключает наличие НАЖБП, в том числе стеатогепатита [22]. Содержание общего белка и альбумина у пациентов с НАЖБП было сопоставимо со значениями у мужчин группы сравнения, что свидетельствует о сохранности белково-синтетической функции печени. Исследованная с помощью метода непрямо́й эластометрии эластичность печени имела тенденцию к увеличению у пациентов с НАЖБП по сравнению с группой здоровых мужчин ($p = 0,059$), что не исключает наличие начальных стадий фиброза с учетом применения в данной группе для исследования датчика XL [23, 24].

Пациентам обеих 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 НАЖБП и здоровых обследуемых был выполнен дискриминантный анализ методом наименьших квадратов (ortho PLS-DA), который продемонстрировал наличие перечня ЖК мембран эритроцитов, по уровню которых группы достоверно различаются (рис. 2).

Метод Volcano plot обеспечил установление ЖК мембран эритроцитов, которые могут быть рассмотрены как потенциальные биомаркеры для различения пациентов с НАЖБП от здоровых лиц (табл. 2). Среди наиболее значимых для дифференцирования оказались мононенасыщенная пальмитолеиновая, суммарное содержание мононенасыщенных ЖК (МНЖК), насыщенная арахиновая, отношение омега-6/омега-3 ПНЖК, стеариновая, омега-3 ДНА, омега-6 линолевая, маргариновая, олеиновая, лауриновая, пентадекановая, элаидиновая кислоты. Определенный потенциал для различения имели сум-

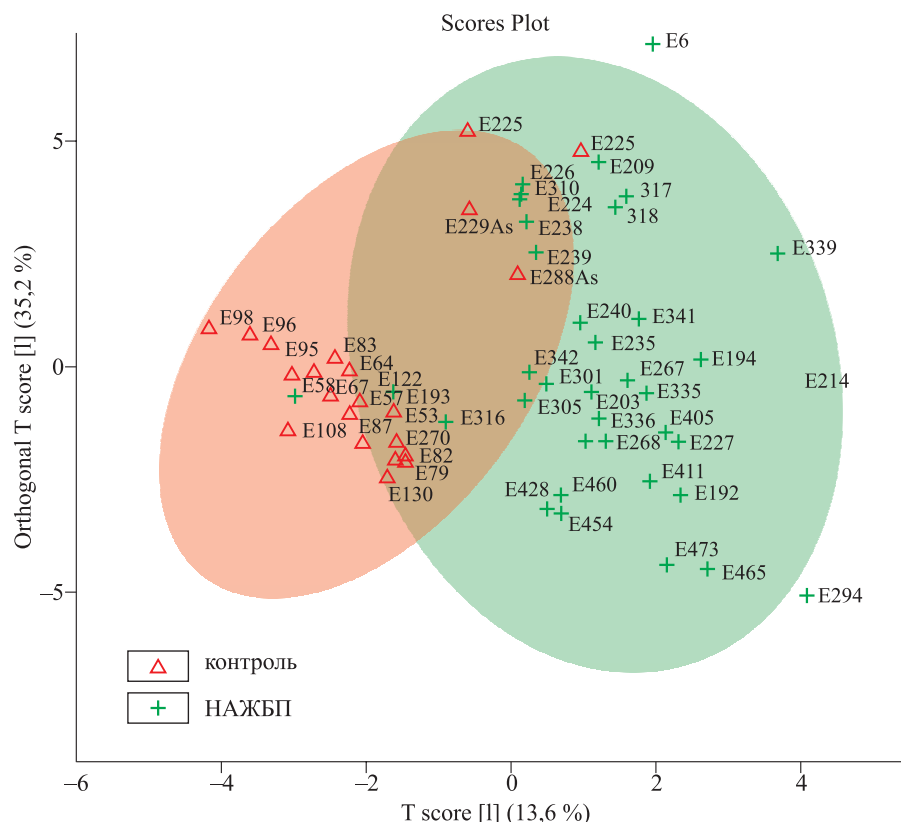


Рис. 2. Дискриминантный анализ для различия уровня ЖК мембран эритроцитов пациентов с НАЖБП и здоровых лиц (розовое облако, красные треугольники – содержание ЖК в группе сравнения, зеленое облако, зеленые крестики – в группе пациентов с НАЖБП)

Fig. 2. Discriminant analysis by the least squares method (ortho PLS-DA) to distinguish the fatty acid levels of erythrocyte membranes in patients with NAFLD and healthy men (pink cloud, red triangles – fatty acid levels in the control group, green cloud, green crosses – in the group of patients with NAFLD)

марное содержание двух ПНЖК – ЕРА и ДНА, общее содержание всех омега-3 ПНЖК и соотношение насыщенных (НЖК) и ненасыщенных ЖК (НЖК/ННЖК). Можно предположить, что их роль в различии пациентов с НАЖБП от здоровых лиц возрастет при увеличении численности групп обследованных. Следует отметить, что содержание пальмитолеиновой, линолевой, маргариновой, олеиновой, лауриновой, пентадекановой, элаидиновой, суммы МНЖК, отношения п-6/п-3 оказалось больше, а концентрация арахидиновой, стеариновой, ДНА, суммы ЕРА и ДНА, суммарное содержание всех омега-3 ПНЖК и отношение НЖК/ННЖК – меньше у пациентов с НАЖБП, чем у мужчин группы сравнения.

На рис. 3 визуализировано ранжирование уровней ЖК мембран эритроцитов по степени вклада в различение пациентов с НАЖБП от здоровых лиц.

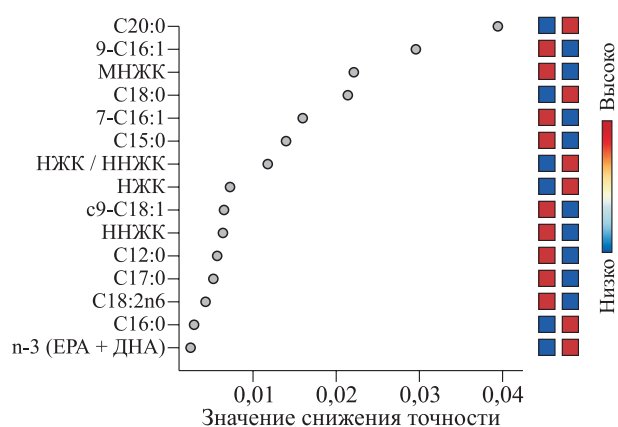


Рис. 3. Ранжирование уровней ЖК мембран эритроцитов в различении пациентов с НАЖБП от здоровых лиц (непарная статистика, Random Forest)

Fig. 3. Ranking of fatty acid levels of erythrocyte membranes in distinguishing patients with NAFLD from healthy individuals (unpaired statistics, Random Forest)

Таблица 2

ЖК мембран эритроцитов и их соотношения – потенциальные биомаркеры для различения пациентов с НАЖБП и здоровых лиц (данные получены при использовании Volcano plot)

Table 2

Fatty acids of erythrocyte membranes and their ratios are potential biomarkers for distinguishing patients with NAFLD and healthy men (data obtained using Volcano plot)

ЖК / FAs	Кратность изменений / Fold change (FC)	log ₂ (FC)	Значения «р» / «р» values (raw.p val.)	–log ₁₀ (p)
C16:1;9 Цис-9-гексадекановая (9-Пальмитолеиновая) / Cis-9-Hexadecanoic (9-Palmitoleic) Acid	0,39609	–1,3361	6,5E-06	5,1872
Сумма МНЖК / Total MUFA	0,74774	–0,41939	0,000244	3,6134
C20:0 (Эйкозановая, Арахидовая) / (Eicosanic, Arachidic) acid	2,5978	1,3773	0,000319	3,4966
n-6/n-3 ПНЖК / n-6/n-3 PUFA	0,7417	–0,43109	0,003076	2,512
C18:0 Октадекановая (Стеариновая) / Octadecanoic (Stearic) acid	1,428	0,51396	0,004564	2,3407
C22:6;4,7,10,13,16,19 (n-3) Докозагексаеновая / Docosahexaenoic acid (DHA)	1,3837	0,46854	0,007578	2,1204
C18:2;9,12 (n-6) Октадекадиеновая (Линолевая) / Octadecadienoic (Linoleic) acid	0,82551	–0,27664	0,009851	2,0065
C16:1;7 Цис-7-гексадекановая (7-Пальмитолеиновая) / Cis-7-Hexadecanoic (7-Palmitoleic) Acid	0,50858	–0,97545	0,011713	1,9313
C17:0 Гептадекановая (Маргаритовая) / Heptadecanoic (Margaric) acid	0,80938	–0,30512	0,016584	1,7803
C18:1;c9 Цис-9-октадекановая (Олеиновая) / Cis-9-Octadecanoic (Oleic)	0,83094	–0,26718	0,020457	1,6892
C12:0 Додекановая (Лауриновая) / Dodecanoic (Lauric) acid	0,51798	–0,94902	0,026746	1,5727
C15:0 Пентадекановая / Pentadecanoic acid	0,62464	–0,6789	0,028319	1,5479
C18:1;t9 Транс-9-октадекановая (Элаидиновая) / Trans-9-Octadecanoic (Elaidic) acid	0,69544	–0,524	0,031128	1,5068
Эйкозапентаеновая + докозагексаеновая ЖК / Eicosapentaenoic + Docosahexaenoic FAs / EPA + DHA	1,2836	0,3602	0,051526	1,288
Сумма омега-3 ПНЖК / Total n-3 PUFA	1,2442	0,31526	0,05776	1,2384
НЖК/МНЖК / SFA/MUFA	1,4667	0,55255	0,058043	1,2362

Проведение ROC-анализа с использованием содержания ряда отдельных ЖК обеспечило высокий уровень чувствительности и специфичности при различении пациентов с НАЖБП от здоровых лиц: для пальмитолеиновой кислоты площадь под кривой (AUC) составила 0,877, чувствительность 87 %, специфичность 83 % (рис. 4, а); для арахидовой кислоты – AUC 0,825, чувствительность 84 %, специфичность 78 % (рис. 4, б); для суммарного содержания МНЖК – AUC 0,821, чувствительность 81 %, специфичность 78 % (рис. 4, в). Диагностические возможности других ЖК оказались несколько ниже – с AUC от 0,739 до 0,777 (рис. 4, г). При использовании «панели» ЖК, наиболее значимых для различения пациентов с НАЖБП от здоровых лиц (C16:1;9, сумма

МНЖК, C20:0, n6/n3 ПНЖК, C18:0), диагностическая точность повысилась – AUC 0,915, чувствительность 91 %, специфичность 95 % (см. рис. 4, г).

Анализ индексов ЖК, отражающих их метаболизм, выявил повышение активности элонгазы (белка ELOVL6) – C18:0/C16:0, показателя липогенеза *de novo* – C16:0/C18:2n-6 ($p = 0,03$) и снижение активности стеариол-КоА-десатуразы-1 (C16:1;7/C16:0; C18:1;c9/C18:0), D5D (C20:4n-6/C20:3n-6) ($p = 0,022$) у пациентов с НАЖБП по сравнению с группой контроля (табл. 3).

Выявлены ассоциации между содержанием ЖК в мембранах эритроцитов и проявлениями метаболического синдрома: окружность талии прямо коррелировала с содержанием пальмитолеиновой кислоты C16:1;9 ($r = 0,421$;

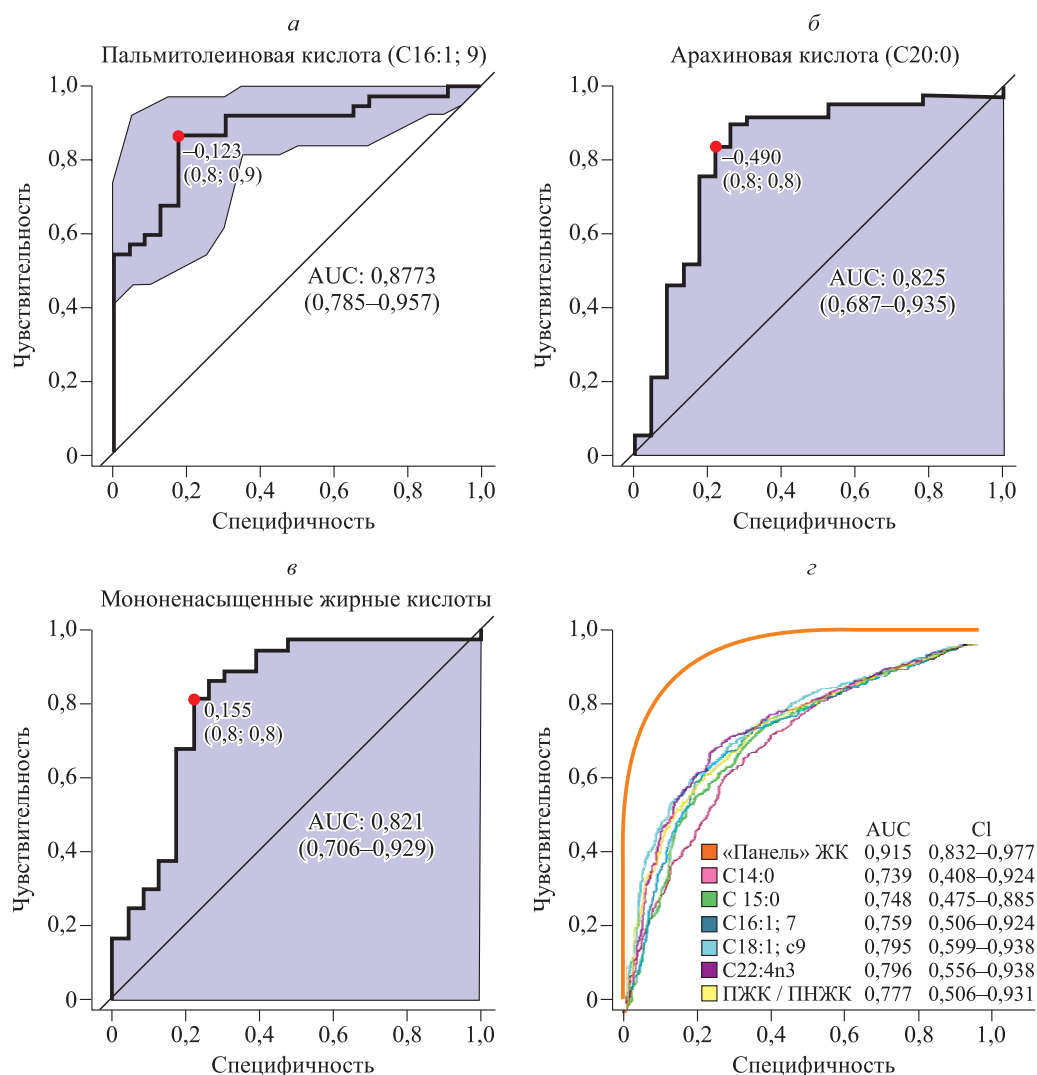


Рис. 4. ROC-анализ при использовании уровня ЖК мембран эритроцитов для дифференцирования пациентов с НАЖБП от здоровых лиц

Fig. 4. ROC analysis using the levels of fatty acids of erythrocyte membranes to differentiate patients with NAFLD from healthy men

Таблица 3

Индексы ЖК мембран эритроцитов у пациентов с НАЖБП и лиц группы сравнения

Table 3

Indices of fatty acids of erythrocyte membranes in the examined groups and comparison group (Me [25 %; 75 %])

Индекс ЖК / FA index	Группа сравнения / The control group, <i>n</i> = 28	Группа пациентов с НАЖБП / The group of patients with NAFLD, <i>n</i> = 30	<i>p</i>
C18:0/C16:0	0,485 [0,375; 0,600]	0,72 [0,609; 0,873]	0,001
C16:1;7/C16:0	0,028 [0,018; 0,049]	0,013 [0,006; 0,035]	0,004
C18:1;c9/C18:0	1,044 [0,912; 1,27]	0,465 [0,268; 0,811]	0,0001
C20:4n-6/C20:3n-6	11,12 [8,71; 15,06]	8,75 [7,69; 10,39]	0,022
C18:3n-6/C18:2n-6	0,0095 [0,0052; 0,0166]	0,0069 [0,0039; 0,0211]	0,589
C16:0/C18:2n-6	2,32 [1,91; 3,01]	3,29 [2,06; 4,99]	0,03

$p = 0,002$) и обратно — с уровнем маргариновой С17:0 ($r = -0,398$; $p = 0,006$), пентадекановой С15:0 ($r = -0,353$; $p = 0,04$), ДНА С22:6 n3 ($r = -0,421$; $p = 0,003$), суммарным содержанием омега-3 ПНЖК ($r = -0,407$; $p < 0,001$); концентрация инсулина сыворотки крови оказалась обратно связанной с суммарным содержанием ЕРА и ДНА ($r = -0,417$; $p = 0,03$), с уровнем С15:0 ($r = -0,374$; $p < 0,01$); уровень общего ХС ассоциирован с содержанием элаидиновой кислоты С18:1;t9; ХС ЛПВП — с концентрацией стеариновой кислоты С18:0, С16:1;7, НЖК/ННЖК; ХС ЛПНП — с С16:1;9, С16:1;7, С18:2n6, С15:0; уровень триглицеридов в виде тенденций связан с содержанием С18:0 и НЖК/ННЖК (табл. 4). Суммарное содержание омега-3 ПНЖК обратно коррелировало с концентрацией глюкозы плазмы натощак ($r = -0,474$; $p = 0,012$), индексом Саго. Уровень большей части ЖК мембран эритроцитов имел ассоциации с содержанием мочевой кислоты, наиболее значимыми оказались связи с содержанием линолевой С18:2n6 и элаидиновой кислоты С18:1;t9, а также НЖК/ННЖК.

Установлены корреляции печеночных проб с содержанием ряда ЖК. Активность трансаминаз прямо коррелировала с суммарным содержанием МНЖК, соотношением НЖК/ННЖК и обратно — с уровнем пентадекановой, маргариновой и стеариновой кислот (см. табл. 4). Кроме того, установлена прямая ассоциация активности АсАТ с содержанием пальмитолеиновой кислоты. Для активности ГГТП отмечена связь на уровне тенденции с суммарным содержанием омега-3 ПНЖК. Концентрация лауриновой кислоты С12:0 коррелировала с активностью щелочной фосфатазы. Уровень сывороточного железа оказался связанным с содержанием МНЖК и олеиновой кислоты. Концентрация общего белка обратно коррелировала с содержанием С12:0, С20:2 n6 ($r = -0,589$; $p = 0,027$), а альбумина — с уровнем арахидоновой кислотой С20:4 n6 ($r = -0,411$; $p = 0,04$), С22:4 n6 ($r = -0,398$; $p = 0,037$), суммарным содержанием омега-6 ПНЖК ($r = -0,403$; $p = 0,026$). Обнаружена зависимость между концентрацией прямого билирубина и арахидоновой кислоты (см. табл. 4). Выявлены прямые корреляции эластичности печени с содержанием пальмитолеиновой, элаидиновой, лауриновой, линолевой кислот и обратная — с уровнем маргариновой ЖК.

Обсуждение

Исследование жирнокислотного профиля при НАЖБП продолжает оставаться актуальным в связи с участием ЖК в патогенезе данной па-

тологии. Наличие абдоминального ожирения у пациентов с НАЖБП может способствовать увеличению поступления неэтерифицированных ЖК в печень [25].

В настоящем исследовании выявлены ЖК мембран эритроцитов, содержание которых значимо отличается у мужчин с первичной неалкогольной болезнью печени и здоровых лиц, корреляции полученных уровней ЖК с биохимическими параметрами повреждения печени, проявлениями метаболического синдрома. Установлено более высокое содержание ряда насыщенных (лауриновой, маргариновой, пентадекановой), мононенасыщенных (пальмитолеиновой, олеиновой, элаидиновой, суммарного уровня МНЖК), омега 6 полиненасыщенной линолевой кислоты, соотношения омега-6 к омега-3 ПНЖК у пациентов с НАЖБП по сравнению с группой контроля. Напротив, концентрация двух НЖК (арахиновой, стеариновой), омега-3 ПНЖК (ДНА), суммарного содержания ЕРА и ДНА, суммарного уровня всех омега-3 ПНЖК и отношения НЖК/ННЖК оказались меньше у больных с НАЖБП, чем у здоровых мужчин. У лиц с НАЖБП выявлены косвенные признаки повышения активности элонгазы (ELOVL6), активации липогенеза *de novo* и снижения активности стеарил-КоА-десатуразы-1, D5D.

Более высокий уровень соотношения С18:0/С16:0 у пациентов с НАЖБП по сравнению с контролем свидетельствует об увеличении активности ELOVL6, удлиняющей пальмитиновую кислоту до стеариновой. Рядом авторов показано, что прогрессирование фиброза печени у пациентов с НАЖБП ассоциировано со снижением этого соотношения [19, 26], т.е. накоплением пальмитиновой кислоты, которая считается наиболее цитотоксичной для клеток печени [27]. Показано, что пальмитиновая кислота активирует звездчатые клетки печени через инфламмосомы и сигнальный путь Hedgehog, что приводит к прогрессированию фиброза печени [28]. В нашей работе преобладали мужчины с НАЖБП с начальной степенью фиброза печени, с чем, вероятно, связан повышенный уровень отношения С18:0/С16:0.

Начальные степени фиброза печени у пациентов с НАЖБП в настоящем исследовании, очевидно, ассоциированы с более низким уровнем стеариновой (С18:0) и арахидоновой (С20:0) кислот в мембранах эритроцитов, поскольку К. Sansanzgo et al. [19], Р. Puri et al. [29] показали высокий цитотоксический потенциал стеариновой кислоты, способствующей прогрессированию фиброза печени при НАЖБП.

На жирнокислотный состав мембран эритроцитов может влиять поступление липидов в

Таблица 4

Корреляции содержания ЖК мембран эритроцитов с клинико-биохимическими показателями

Table 4

Correlations of fatty acid levels of erythrocyte membranes with clinical and biochemical parameters

Содержание ЖК / FA content	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Индекс массы тела, kg/m^2 / Body mass index, kg/m^2															
Эластичность печени, kPa / Elasticity of the liver, kPa															
Содержание общего ХС, mg/dl / Total cholesterol content, mg/dl															
Содержание ХС ЛПВП, mg/dl / HDL cholesterol content, mg/dl															
Содержание ХС ЛПНП, mg/dl / LDL cholesterol content, mg/dl															
Содержание триглицеридов, mg/dl / Triglyceride content, mg/dl															
Содержание глюкозы, mmol/l / Fasting blood glucose, mmol/l															
Активность АЛТ, Ед/л / ALT activity, Units/l															
Активность АсАТ, Ед/л / AST activity, Units/l															
Активность ГГТП, Ед/л / GGT activity, Units/l															
Активность щелочной фосфатазы, Ед/л / Alkaline phosphatase activity, Units/l															
Содержание железа, мкмоль/л / Iron content in serum, mmol/l															
Содержание прямого билирубина, мкмоль/л / The content of direct bilirubin, mmol/l															
Содержание мочевой кислоты, mg/dl / Uric acid content, mg/dl															

Окончание табл. 4
Ending Table 4

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
C17:0 Мargarinová / Margaric acid	-0,365 (0,05)	-0,319 (0,071)	н	н	н	н	н	-0,354 (0,097)	н	н	н	н	н	н
C18:1;с9 Олеиновая / Oleic acid	н	н	н	н	н	н	н	0,375 (0,078)	н	н	н	0,466 (0,069)	н	0,562 (0,057)
C12:0 Лауриновая / Lauric acid	0,316 (0,095)	0,383 (0,028)	н	н	н	н	н	н	н	н	0,529 (0,024)	н	н	н
C15:0 Пентадекановая / Pentadecanoic acid	н	н	н	н	-0,564 (0,09)	н	н	-0,41 (0,05)	-0,429 (0,041)	н	н	н	н	н
C18:1;т9 Элаидиновая / Elaidic acid	н	0,355 (0,042)	0,419 (0,074)	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	0,652 (0,022)
омега-3 ПНЖК (EPA+DHA) / n-3PUFA (EPA+DHA)	н	н	н	н	н	н	н	н	-0,376 (0,077)	н	н	н	н	н
омега-3 ПНЖК / Total n-3PUFA	н	н	н	н	н	н	-0,474 (0,012)	н	-0,391 (0,065)	-0,414 (0,087)	-0,416 (0,086)	н	н	н
НЖК/ННЖК / SFA/USFA	н	0,307 (0,082)	н	-0,543 (0,045)	н	0,458 (0,075)	н	0,448 (0,032)	0,425 (0,043)	н	н	н	н	0,685 (0,014)

Примечание. В скобках указан показатель достоверности данного коэффициента корреляции; н – корреляция статистически незначима.

Note. The reliability indicator of this correlation coefficient is indicated in parentheses, the «н» – correlation is statistically insignificant.

организм с пищей, их эндогенный метаболизм с помощью десатураз, которые катализируют образование НЖК, а также синтез ЖК *de novo* [30]. Повышение уровня ряда НЖК, МНЖК, омега-6 ПНЖК в мембранах эритроцитов у пациентов с НАЖБП может быть связано с особенностями диеты [31, 32]. Однако К. Cansanção et al. обнаружили слабые ассоциации жирнокислотного состава пищи и содержания НЖК и МНЖК в мембранах эритроцитов у пациентов с НАЖБП с разными степенями фиброза [19], более того, потребление МНЖК, включая олеиновую, у обследуемых с жировой болезнью печени было ниже максимально рекомендуемых значений. S.D. Poppitt et al. продемонстрировали, что количество НЖК в мембранах эритроцитах не связано с потреблением пищи [33].

Вероятно, большее значение для объяснения повышенного уровня ряда ЖК в нашем исследовании имеет их синтез *de novo*, что подтверждается возрастанием отношения C16:0/C18:2n-6. Наблюдаемое увеличение суммарного содержания МНЖК может быть связано с увеличением эндогенной продукции олеиновой кислоты, которая является основным субстратом для синтеза триглицеридов в печени [32].

Результаты недавних исследований показали, что биосинтез ЖК с нечетным числом атомов углерода может происходить путем β -окисления в жировой ткани. Установлено, что уровень как C15:0, так и C17:0 прямо ассоциирован с состоянием здоровья, в частности с риском развития СД2 и кардиоваскулярной патологии [34–37]. W. Yoo et al. на мышинной модели неалкогольного стеатогепатита показали, что эти кислоты модулируют апоптоз, диета с их добавлением снижает выраженность баллонной дистрофии гепатоцитов [38]. Авторы продемонстрировали, что C15:0 является регулятором повреждения печени, подтвержденного уровнем активности АсАТ, и что добавление C15:0 в диету снижает число цероид-нагруженных макрофагов. Возможно, повышение содержания пентадекановой и маргариновой ЖК является значимым фактором, предотвращающим прогрессию стеатоза в стеатогепатит. Очевидно, не случайными являются выявленные в настоящей работе обратные корреляции уровня данных ЖК с проявлениями метаболического синдрома (окружность талии, индекс массы тела, уровень инсулина, ХС ЛПНП), показателями цитолиза (активность АлАТ, АсАТ), эластичности печени.

Нами установлено снижение расчетной активности D5D у пациентов с НАЖБП по сравнению со здоровыми мужчинами с соответствующим уменьшением процентного содержания ЕРА и DНА в мембранах эритроцитов. Наши

результаты подтверждают данные, полученные в исследовании P. Walle et al. [39] с включением пациентов с НАЖБП, диагностированной с помощью биопсии печени, у которых активность D5D была значительно меньше в случае неалкогольного стеатогепатита по сравнению со здоровыми обследуемыми. К. Cansanção et al. выявили у пациентов с НАЖБП более низкую активность фермента при прогрессирующем фиброзе по сравнению с невыраженным [19]. Показано, что падение активности D5D связано с повышенным риском развития СД2 и увеличением уровня триглицеридов в плазме [40–42]. По данным P. Puri et al., в липидных фракциях триглицеридов печени пациентов с НАЖБП выявлено снижение содержания арахидоновой кислоты (C20:4n6), ЕРА (C20:5n3) и DНА (C22:6n3) [43].

В настоящей работе обнаружено уменьшение содержания ряда омега-3 ПНЖК в мембранах эритроцитов у пациентов НАЖБП, что согласуется с данными Y. Zhou et al. и W. Yoo et al., которые установили снижение уровня C20:5n3 и C22:6n3 в ткани печени при НАЖБП [40], и циркулирующей C22:5n3, ассоциированное со степенью фиброза печени [38]. В ряде недавних исследований изучены эффекты омега-3 ПНЖК у пациентов с НАЖБП, которые следует считать перспективными [44, 45]. Показано, что длинноцепочечные омега-3 ПНЖК снижают доступность арахидоновой кислоты в качестве субстрата для синтеза провоспалительных, прокоагулянтных эйкозаноидов, а также ингибируют ее метаболизм, поскольку конкурируют с омега-6 ПНЖК в качестве субстрата целого ряда ферментов, включая элонгазы, десатуразы, циклооксигеназы, липоксигеназы [46]. Из ЕРА и DНА синтезируется целый ряд липидных медиаторов, в том числе, резольвинов и протектинов, с высоким противовоспалительным, иммуномодулирующим, нейропротекторным потенциалом [47–49].

В нескольких работах продемонстрировано, что добавление омега-3 ПНЖК в диету может снизить уровень жира в ткани печени [50, 51]. Но в данных исследованиях не установлено влияние этих кислот на снижение степени фиброза печени или иные метаболические нарушения [51, 52]. Поскольку авторами исследованы преимущественно ЕРА и DНА, остается открытым вопрос определения оптимального состава омега-3 ПНЖК (с использованием и других соединений) в качестве средств терапии. Особенно интересно оценить эффект подобного назначения при различных вариантах компонентов НАЖБП (стеатоз, воспаление, фиброз). Выявленные в настоящей работе обратные ассо-

циации содержания омега-3 ПНЖК с проявлениями метаболического синдрома (окружностью талии, уровнем глюкозы, инсулина, индексом Саго), показателями повреждения печени у пациентов с НАЖБП свидетельствуют о вероятности позитивного воздействия данных метаболитов.

По данным настоящей работы в мембранах эритроцитов пациентов с НАЖБП выявлено повышенное содержание линолевой кислоты C18:2 n-6 по сравнению со здоровыми лицами. Известно, что линолевая кислота расходуется на синтез арахидоновой, которая может метаболизироваться до биоактивных эйкозаноидов, таких как простагландины, лейкотриены, тромбоксаны и липоксины, участвующие в воспалении и агрегации тромбоцитов [53]. Повышение уровня линолевой кислоты, как и соотношения омега-6/омега-3 ПНЖК у пациентов с НАЖБП, демонстрирует наличие провоспалительного потенциала подобного метаболического профиля, хотя по активности D6D, оцениваемой по соотношению C18:3n-6/C18:2n-6, достоверных различий между больными НАЖБП и здоровыми мужчинами не обнаружено. Прямая ассоциация концентрации линолевой кислоты с эластичностью печени косвенно свидетельствует о возможном профиброгенном потенциале данной ЖК.

Настоящее исследование имеет ряд ограничений. С одной стороны, небольшое количество наблюдений привело к обнаружению лишь тенденций для ряда ЖК, их ассоциаций с клинико-биохимическими показателями у пациентов с НАЖБП и здоровых лиц при их дифференцировании. В исследование были включены только мужчины, вероятно, что при обследовании женщин состав значимых ЖК будет другим. Кроме того, пациенты не различались по степени фиброза печени, биохимическим показателям. В перспективе включение в работу разнородных групп с НАЖБП обеспечит получение значимой информации о маркерах прогрессирования заболевания при наблюдении за пациентами в динамике. Изучение профиля ЖК в мембранах эритроцитов в определенной степени отражает состав и соотношение сывороточных циркулирующих ЖК, тем более что между пулами ЖК происходит обмен метаболитами. Для оценки применимости выявленных ЖК, созданных из них «панелей» как маркеров НАЖБП, необходимо проведение популяционных исследований.

Заключение

Исследование уровня ЖК мембран эритроцитов у пациентов с НАЖБП позволило выявить перечень метаболитов, значимо отличающихся

от таковых у здоровых мужчин. Установлено более высокое содержание ряда НЖК (лауриновой, маргариновой, пентадекановой), МНЖК (пальмитолеиновой, олеиновой, элаидиновой, суммарного уровня мононенасыщенных), линолевой кислоты, соотношения омега-6 к омега-3 ПНЖК у пациентов с НАЖБП по сравнению с группой контроля. Напротив, концентрация двух НЖК (арахиновой, стеариновой), омега-3 ПНЖК (DHA), суммарное содержание EPA и DHA, суммарный уровень всех омега-3 ПНЖК и отношение НЖК/МНЖК оказались меньше у больных НАЖБП, чем у здоровых мужчин. Анализ индексов ЖК, отражающих их метаболизм, выявил повышение активности элонгазы (белка ELOVL6) – C18:0/C16:0, показателя липогенеза *de novo* – C16:0/C18:2n-6 ($p = 0,03$) и снижение активности стеарил-КоА-деацетилазы-1 (C16:1;7/C16:0 ($p = 0,004$); C18:1;c9/C18:0 ($p < 0,0001$)), D5D (C20:4n-6/C20:3n-6) ($p = 0,022$) у пациентов с НАЖБП по сравнению с группой контроля.

Использование уровней отдельных ЖК как маркеров для различения пациентов с НАЖБП от здоровых лиц показало высокую диагностическую точность: для пальмитолеиновой кислоты – AUC 0,877, чувствительность 87 %, специфичность 83 %; для арахидоновой кислоты – AUC 0,825, чувствительность 84 %, специфичность 78 %; для суммарного содержания МНЖК – AUC 0,821, чувствительность 81 %, специфичность 78 %. Использование «панели» ЖК (C16:1;9, сумма МНЖК, C20:0, n6/n3 ПНЖК, C18:0) обеспечило повышение чувствительности (91 %) и специфичности (95 %) (AUC 0,915).

Выявлены разнонаправленные ассоциации уровня ЖК мембран эритроцитов с проявлениями метаболического синдрома, показателями печеночных проб.

Список литературы / References

1. Sanyal A.J. NASH: A global health problem. *Hepatology Res.*, 2011; 41 (7): 670–674. doi: 10.1111/j.1872-034X.2011.00824.x
2. Ahmed A., Wong R.J., Harrison S.A. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Review: Diagnosis, Treatment, and Outcomes. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2015; 13 (12): 2062–2070. doi: 10.1016/j.cgh.2015.07.029
3. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В., Райхельсон К.Л., Оковитый С.В., Драпкина О.М., Маев И.В., Мартынов А.И., Ройтберг Г.Е., Хлынова О.В., Абдулганиева Д.И., Алексеенко С.А., Ардатская М.Д., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Буеверов А.О., Виницкая Е.В., Вольнец Г.В., Еремина Е.Ю., Гриневич В.Б., Долгушина А.И., Казюлин А.Н., Кашкина Е.И., Козлова И.В., Конев Ю.В., Корочанская Н.В., Кравчук Ю.А.,

- Ли Е.Д., Лоранская И.Д., Махов В.М., Мехтиев С.Н., Новикова В.П., Остроумова О.Д., Павлов Ч.С., Радченко В.Г., Самсонов А.А., Сарсенбаева А.С., Сайфутдинов Р.Г., Селиверстов П.В., Ситкин С.И., Стефанюк О.В., Тарасова Л.В., Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Хавкин А.И., Цыганова Ю.В., Шархун О.О. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*, 2021; 185 (1): 4–52. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52 [Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Turkina S.V., Raikhelson K.L., Okovity S.V., Drapkina O.M., Mayev I.V., Martynov A.I., Roitberg G.E., Khlynova O.V., Abdalganieva D.I., Alekseenko S.A., Ardatskaya M.D., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Bueverov A.O., Vinit-skaya E.V., Volynets G.V., Eremina E.Yu., Grinevich V.B., Dolgushina A.I., Kazyulin A.N., Kashkina E.I., Kozlova I.V., Konev Yu.V., Korochanskaya N.V., Kravchuk Yu.A., Li E.D., Loran-skaya I.D., Makhov V.M., Mekhtiev S.N., Novikova V.P., Ostroumova O.D., Pavlov Ch.S., Radchenko V.G., Samsonov A.A., Sarsenbayeva A.S., Sayfutdinov R.G., Seliverstov P.V., Sitkin S.I., Stefan-yuk O.V., Tarasova L.V., Tkachenko E.I., Uspensky Yu.P., Fominykh Yu.A., Khavkin A.I., Tsyganova Yu.V., Sharkun O.O. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnosis, treatment. Recommendations for therapists, the third version. *Exp. and Clin. Gastroenterol.*, 2021; 185 (1): 4–52. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52 (In Russ.)].
4. Drapkina O., Evsyutina Y., Ivashkin V. Prevalence of Non-alcoholic Fatty Liver Disease in the Russian Federation: the Open, Multicenter, Prospective Study, DIREG 1. *Am. J. Clin. Med. Res.*, 2015; 3 (2): 31–36. doi: 10.12691/ajcmr-3-2-3
5. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В., Трухманов А.С., Блинов Д.В., Пальгова Л.К., Цуканов В.В., Ушакова Т.И. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2015; 6: 31–41 [Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Mayev I.V., Trukhmanov A.S., Bli-nov D.V., Palgova L.K., Tsukanov V.V., Ushakova T.I. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in patients of outpatient practice in the Russian Federation: results of the study DIREG 2. *Rus. J. Gastroenterolo, Hepatol., Coloproctol.*, 2015; 6: 31–41. (In Russ.)].
6. Niederseer D., Wernly S., Bachmayer S., Wernly B., Bakula A., Huber-Schönauer U., Semmler G., Schmied C., Aigner E., Datz C. Diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is independently associated with cardiovascular risk in a large austrian screening cohort. *J. Clin. Med.*, 2020; 9: 1065–1067. doi.org/10.3390/jcm9041065
7. Weinstein G., Zelber-Sagi S., Preis S.R., Beiser A.S., DeCarli Ch., Speliotes E.K., Satizabal C.L., Vasan R.S., Seshadri S. Association of nonalcoholic fatty liver disease with lower brain volume in healthy middle-aged adults in the framingham study. *JAMA Neurol.*, 2017; 75 (1): 97–104. doi: 10.1001/jama-neurol.2017.3229
8. Мишина Е.Е., Майоров А.Ю., Богомолов П.О., Мациевич М.В., Кокина К.Ю., Боголюбова А.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: причина или следствие инсулинорезистентности? *Сахарный диабет*, 2017; 20 (5): 335–342. doi: 10.14341/DM9372 [Mishina E.E., Mayorov A.Yu., Bogomolov P.O., Matsievich M.V., Kokina K.Yu., Bogolyubova A.V. Nonalcoholic fatty liver disease: cause or consequence of insulin resistance? *Diabetes Mellitus*, 2017; 20 (5): 335–342. doi: 10.14341/DM9372 (In Russ.)].
9. Болезни печени: Руководство для врачей / С.Д. Подымова. 5-е изд., перераб. и доп. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2018. 984 с. [Liver diseases: A guide for doctors / S.D. Podymova. Ed. 5th, reprint, and add. Moscow: Medical Information Agency LLC, 2018. 984 p. (In Russ.)].
10. Paredes A.H., Torres D.M., Harrison S.A. Nonalcoholic fatty liver disease. *Clinics in Liver Disease*, 2012; 16 (2): 397–419.
11. Sanyal A.J., Abdelmalek M.F., Suzuki A., Cummings O.W., Chojkier M.; EPE-A Study Group. No significant effects of ethyl-eicosapentanoic acid on histologic features of nonalcoholic steatohepatitis in a phase 2 trial. *Gastroenterology*, 2014; 147 (2): 377–384.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2014.04.046
12. Arab L., Akbar J. Biomarkers and the measurement of fatty acids. *Public Health Nutr.*, 2002; 5 (6A): 865–871. doi: 10.1079/phn2002391
13. Zeleniuch-Jacquotte A., Chajès V., van Kappel A.L., Riboli E., Toniolo P. Reliability of fatty acid composition in human serum phospholipids. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 2000; 54 (5): 367–372. doi: 10.1038/sj.ejcn.1600964
14. 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.)].
15. Khang A.R., Lee H.W., Yi D.W., 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. https://doi.org/10.2147/DMSO.S189544
16. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Тихонов И.Н., Широкова Е.Н., Бугверов А.О., Драпкина О.М., Шульпекова 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 disease The Russian Society for the Study of the Liver and the Russian Gastroenterological Association. *Rus. J. Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*, 2016; 26 (2): 24–42. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42> (In Russ.).]
17. Dietrich C.F., Bamber J., Berzigotti A., Bota S., Cantisani V., Castera L., Cosgrove D., Ferraioli G., Friedrich-Rust M., Gilja O.H., Goertz R.S., Karlas T., de Knecht R., de Ledingham V., Piscaglia F., Procopet B., Saftoiu A., Sidhu P.S., Sporea I., Thiele M. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Liver Ultrasound Elastography, Update 2017 (Long Version). *Ultraschall. Med.*, 2017; 38 (4): e16–e47. doi: 10.1055/s-0043-103952
18. 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. *Ученые мол. 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. *Adv. Mol. Oncol.*, 2018; 5 (2): 50–61. doi:10.17650/2313-805X-2018-5-2-50-61 (In Russ.)].
19. Cansanção K., Silva Monteiro L., Carvalho Leite N., Dávalos A., Tavares do Carmo MDG, Arantes Ferreira Peres W. Advanced Liver Fibrosis Is Independently Associated with Palmitic Acid and Insulin Levels in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Nutrients*, 2018; 10 (11): 1586. doi: 10.3390/nu10111586
20. Breiman L. Random Forests. *Machine Learning*, 2001; 45: 5–32. <https://doi.org/10.1023/A:1010933404324>
21. Fedchuk L., Nascimbeni F., Pais R., Charlotte F., Housset C., Ratzu V. LIDO Study Group. Performance and limitations of steatosis biomarkers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2014; 40 (10): 1209–1222. doi: 10.1111/apt.12963
22. Leoni S., Tovoli F., Napoli L., Serio I., Ferri S., Bolondi L. Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review with comparative analysis. *World J. Gastroenterol.*, 2018; 24 (30): 3361–3373. doi: 10.3748/wjg.v24.i30.3361
23. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J. Hepatol.*, 2015; 63: j237–j264. doi: 10.1016/j.jhep.2015.04.006
24. Zhang X., Wong G.L., Wong V.W. Application of transient elastography in nonalcoholic fatty liver disease. *Clin. Mol. Hepatol.*, 2020; 26 (2): 128–141. doi: 10.3350/cmh.2019.0001n
25. Tamura S., Shimomura I. Contribution of adipose tissue and de novo lipogenesis to nonalcoholic fatty liver disease. *J. Clin. Invest.*, 2005; 115 (5): 1139–1142. doi: 10.1172/JCI24930
26. 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
27. Arain S.Q., Talpur F.N., Channa N.A., Ali M.S., Afridi H.I. Serum lipid profile as a marker of liver impairment in hepatitis B Cirrhosis patients. *Lipids Health Dis.*, 2017; 16 (1): 51. doi: 10.1186/s12944-017-0437-2
28. Duan N.N., Liu X.J., Wu J. Palmitic acid elicits hepatic stellate cell activation through inflammasomes and hedgehog signaling. *Life Sci.*, 2017; 176: 42–53. doi: 10.1016/j.lfs.2017.03.012
29. 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
30. Lee J.J., Lambert J.E., Hovhannisyan Y., Ramos-Roman M.A., Trombold J.R., Wagner D.A., Parks E.J. Palmitoleic acid is elevated in fatty liver disease and reflects hepatic lipogenesis. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2015; 101 (1): 34–43. doi: 10.3945/ajcn.114.092262
31. Marin-Alejandro B.A., Abete I., Monreal J.I., Elorz M., Benito-Boillos A., Herrero J.I., Navarro-Blasco I., Tur J.A., Bandarra N.M., Zulet M.A., Martinez J.A. Effects of a 6-month dietary-induced weight loss on erythrocyte membrane omega-3 fatty acids and hepatic status of subjects with nonalcoholic fatty liver disease: The Fatty Liver in Obesity study. *J. Clin. Lipidol.*, 2020; 14 (6): 837–849.e2. doi: 10.1016/j.jacl.2020.08.007
32. Allard J.P., Aghdassi E., Mohammed S., Raman M., Avand G., Arendt B.M., Jalali P., Kandasamy T., Prayitno N., Sherman M., Guindi M., Ma D.W., Heathcote J.E. Nutritional assessment and hepatic fatty acid composition in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a cross-sectional study. *J. Hepatol.*, 2008; 48 (2): 300–307. doi: 10.1016/j.jhep.2007.09.009
33. Poppitt S.D., Kilmartin P., Butler P., Keogh G.F. Assessment of erythrocyte phospholipid fatty acid composition as a biomarker for dietary MUFA, PUFA or saturated fatty acid intake in a controlled cross-over intervention trial. *Lipids Health Dis.*, 2005; 4: 30. doi: 10.1186/1476-511X-4-30
34. Jenkins B., West J.A., Koulman A. A review of odd-chain fatty acid metabolism and the role of pentadecanoic Acid (c15:0) and heptadecanoic Acid (c17:0) in health and disease. *Molecules*, 2015; 20 (2): 2425–2444. doi: 10.3390/molecules20022425
35. Khaw K.T., Friesen M.D., Riboli E., Luben R., Wareham N. Plasma phospholipid fatty acid concentration and incident coronary heart disease in men and women: the EPIC-Norfolk prospective study. *PLoS Med.*, 2012; 9 (7): e1001255. doi: 10.1371/journal.pmed.1001255
36. Meikle P.J., Wong G., Barlow C.K., Weir J.M., Greeve M.A., MacIntosh G.L., Almasy L., Comuzie A.G., Mahaney M.C., Kowalczyk A., Haviv I., Grantham N., Magliano D.J., Jowett J.B., Zimmet P., Curran J.E., Blangero J., Shaw J. Plasma lipid profiling shows similar associations with prediabetes

- and type 2 diabetes. *PLoS One*, 2013; 8 (9): e74341. doi: 10.1371/journal.pone.0074341
37. Forouhi N.G., Koulman A., Sharp S.J., Imamura F., Kröger J., Schulze M.B., Crowe F.L., Huerta J.M., Guevara M., Beulens J.W., van Woudenberg G.J., Wang L., Summerhill K., Griffin J.L., Feskens E.J., Amiano P., Boeing H., Clavel-Chapelon F., Dar-tois L., Fagherazzi G., Franks P.W., Gonzalez C., Jakobsen M.U., Kaaks R., Key T.J., Khaw K.T., Kühn T., Mattiello A., Nilsson P.M., Overvad K., Pala V., Palli D., Quirós J.R., Rolandsson O., Roswall N., Sacerdote C., Sánchez M.J., Slimani N., Spijkerman A.M., Tjønneland A., Tormo M.J., Tumino R., van der A D.L., van der Schouw Y.T., Langenberg C., Riboli E., Wareham N.J. Differences in the prospective association between individual plasma phospholipid saturated fatty acids and incident type 2 diabetes: the EPIC-InterAct case-cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.*, 2014; 2 (10): 810–818. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70146-9
38. 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
39. Walle P., Takkunen M., Männistö V., Vaitinen M., Lankinen M., Kärjä V., Käkälä P., Ågren J., Tiainen M., Schwab U., Kuusisto J., Laakso M., Pihlajamäki J. Fatty acid metabolism is altered in non-alcoholic steatohepatitis independent of obesity. *Metabolism*, 2016; 65 (5): 655–666. doi: 10.1016/j.metabol.2016.01.011
40. Zhou Y., Orešič M., Leivonen M., Gopalacharyulu P., Hyysalo J., Arola J., Verrijken A., Franque S., van Gaal L., Hyötyläinen T., Yki-Järvinen H. Non-invasive 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
41. Pereira S., Breen D.M., Naassan A.E., Wang P.Y., Uchino H., Fantus I.G., Carpentier A.C., Gutierrez-Juarez R., Brindley D.N., Lam T.K., Giacca A. *In vivo* effects of polyunsaturated, monounsaturated, and saturated fatty acids on hepatic and peripheral insulin sensitivity. *Metabolism: Clin. and Exp.*, 2015; 64: 315–322. doi: 10.1016/J.Metabol.2014.10.019
42. Hudgins L.C., Hellerstein M., Seidman C., Neese R., Diakun J., Hirsch J. Human fatty acid synthesis is stimulated by a eucaloric low fat, high carbohydrate diet. *J. Clin. Invest.*, 1996; 97 (9): 2081–2091. doi: 10.1172/JCI118645
43. 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
44. Scorletti E., Byrne C.D. Omega-3 fatty acids, hepatic lipid metabolism, and nonalcoholic fatty liver disease. *Annu Rev. Nutr.*, 2013; 33: 231–248. doi: 10.1146/annurev-nutr-071812-161230
45. Nobili V., Carpino G., Alisi A., de Vito R., Franchitto A., Alpini G., Onori P., Gaudio E. Role of docosahexaenoic acid treatment in improving liver histology in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *PLoS One*, 2014; 9 (2): e88005. doi: 10.1371/journal.pone.0088005
46. Serhan C.N., Clish C.B., Brannon J., Colgan S.P., Chiang N., Gronert K. Novel functional sets of lipid-derived mediators with antiinflammatory actions generated from omega-3 fatty acids via cyclooxygenase 2-nonsteroidal antiinflammatory drugs and transcellular processing. *J. Exp. Med.*, 2000; 192 (8): 1197–1204. doi: 10.1084/jem.192.8.1197
47. Serhan C.N., Hong S., Gronert K., Colgan S.P., Devchand P.R., Mirick G., Moussignac R.L. Resolvins: a family of bioactive products of omega-3 fatty acid transformation circuits initiated by aspirin treatment that counter proinflammation signals. *J. Exp. Med.*, 2002; 196 (8): 1025–1037. doi: 10.1084/jem.20020760. PMID: 12391014
48. Serhan C.N., Chiang N., van Dyke T.E. Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. *Nat. Rev. Immunol.*, 2008; 8 (5): 349–361. doi: 10.1038/nri2294
49. Bazan N.G. Cellular and molecular events mediated by docosahexaenoic acid-derived neuroprotectin D1 signaling in photoreceptor cell survival and brain protection. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2009; 81 (2-3): 205–211. doi: 10.1016/j.plefa.2009.05.024
50. Parker H.M., Johnson N.A., Burdon C.A., Cohn J.S., O'Connor H.T., George J. Omega-3 supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *J. Hepatol.*, 2012; 56 (4): 944–951. doi: 10.1016/j.jhep.2011.08.018
51. Scorletti E., Bhatia L., McCormick K.G., Clough G.F., Nash K., Hodson L., Moyses H.E., Calder P.C., Byrne C.D.; WELCOME Study. Effects of purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids in nonalcoholic fatty liver disease: results from the Welcome* study. *Hepatology*, 2014; 60 (4): 1211–1221. doi: 10.1002/hep.27289
52. Argo C.K., Patrie J.T., Lackner C., Henry T.D., de Lange E.E., Weltman A.L., Shah N.L., Al-Osaimi A.M., Pramoonjago P., Jayakumar S., Binder L.P., Simmons-Egolf W.D., Burks S.G., Bao Y., Taylor A.G., Rodriguez J., Caldwell S.H. Effects of n-3 fish oil on metabolic and histological parameters in NASH: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J. Hepatol.*, 2015; 62 (1): 190–197. doi: 10.1016/j.jhep.2014.08.036
53. Таганович А.Д., Олецкий Э.И., Котович И.Л. Патологическая биохимия. Под общ. ред. А.Д. Тагановича. М.: Изд-во БИНОМ, 2013. 448 с. [Taganovich A.D., Oletsky E.I., Kotovich I.L. Pathological biochemistry. Under the general ed. A.D. Taganovicha. Moscow: BINOM Publishing House, 2013. 448 p. (in Russ.)].

Сведения об авторах:

Маргарита Витальевна Кручинина, д-р мед. наук, доцент, ведущий научный сотрудник, зав. лабораторией гастроэнтерологии, НИИТПМ филиал ИЦиГ СО РАН; профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней НГМУ, Новосибирск, Россия, SC: 5881-3315, AID: 155918, ORCID: 0000-0003-0077-3823, e-mail: kruchmargo@yandex.ru

Марина Владимировна Паруликова, врач-гастроэнтеролог, зав. гастроэнтерологическим центром ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Новосибирск, старший преподаватель отдела образования, НИИТПМ филиал ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия, e-mail: m_parulikova@mail.ru

Наталья Евгеньевна Першина, ординатор, Новосибирск, Россия, e-mail: 16041997nata@mail.ru

Элина Владимировна Кручинина, ординатор, Новосибирск, Россия, e-mail: elinakruch@yandex.ru

Information about the authors:

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

Marina V. Parulikova, e-mail: m_parulikova@mail.ru

Natalia E. Pershina, e-mail: 16041997nata@mail.ru

Elina V. Kruchinina, e-mail: linakruchininaaa1998@gmail.com

Статья поступила 07.11.2022

После доработки 23.11.2022

Принята к печати 04.12.2022

Received

07.11.2022

Revision received

23.11.2022

Accepted

04.12.2022

