



Жирные кислоты мембран эритроцитов и сыворотки крови как возможные предикторы развития обострения у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника

М.В. Кручинина^{1,2*}, М.Ф. Осипенко², А.И. Валуйских¹, Е.Ю. Валуйских², И.О. Светлова^{1,2}

¹ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация

Цель исследования: изучить уровни жирных кислот мембран эритроцитов и сыворотки крови у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), обследованных в динамике, в качестве возможных предикторов обострения заболевания.

Материалы и методы. В динамике в течение 6–12 месяцев обследованы 24 пациента (средний возраст — $38,2 \pm 4,4$ года) с ВЗК средней и легкой степени тяжести заболевания, из них 10 пациентов — с язвенным колитом, 10 — с болезнью Крона, 4 — с неклассифицируемым колитом: первое обследование — в стадии обострения, второе — в стадии ремиссии. У 48 дополнительно обследованных пациентов с ВЗК в стадии ремиссии (25 пациентов с язвенным колитом, 15 — с болезнью Крона, 8 — с неклассифицируемым колитом) проведен мониторинг течения заболевания в течение последующих 12 месяцев. Группу сравнения составили 53 человека, сопоставимые по возрасту с пациентами основных групп. Исследование состава жирных кислот мембран эритроцитов и сыворотки крови проведено с помощью системы газовой хромато-масс-спектрометрии на основе трех квадруполов Agilent 7000B («Agilent Technologies Inc.», США).

Результаты. В стадии обострения у пациентов с ВЗК выше суммарное содержание насыщенных жирных кислот (НЖК) в мембранах эритроцитов по сравнению с группой контроля ($p = 0,006$) и, напротив, ниже содержание ненасыщенных жирных кислот (ННЖК) ($p = 0,005$), преимущественно за счет полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) ($p = 0,026$), а именно — омега-6 ПНЖК ($p = 0,011$). Ремиссия ВЗК ассоциирована с повышением уровня ряда НЖК в сыворотке крови — маргаиновой C17:0 ($p = 0,024$), арахидовой C20:0 — в мембранах эритроцитов и сыворотке ($p = 0,0001$ и $p = 0,019$ соответственно); со снижением суммарного содержания мононенасыщенных жирных кислот в мембранах эритроцитов ($p = 0,022$); повышением суммарной концентрации ПНЖК, как за счет омега-3 ПНЖК ($p = 0,0008$), так и омега-6 ПНЖК ($p = 0,033$), в мембранах эритроцитов по сравнению с группой здоровых лиц.

Стадия обострения у пациентов с ВЗК, обследованных в динамике, ассоциирована с более высокими уровнями стеариновой жирной кислоты C18:0 ($p = 0,005$), отношений НЖК/ННЖК ($p = 0,034$), НЖК/ПНЖК ($p = 0,039$) в мембранах эритроцитов, сывороточным уровнем арахидовой жирной кислоты C20:0 ($p = 0,008$) и, напротив, более низким содержанием ННЖК в мембранах эритроцитов — эйкозапентаеновой C20:5n-3 ($p = 0,0023$), эйкозодиеновой C20:2n-6 ($p = 0,0027$), гексадекадиеновой C16:2n-6 ($p = 0,006$), докозатетраеновой C22:4n-6 ($p = 0,008$) и альфа-линоленовой C18:3n-3 ($p = 0,039$).

Комбинированная «панель» жирных кислот, включающая уровни C20:2n-6, C18:0 в мембранах эритроцитов и содержание C20:0 в сыворотке крови, обеспечила AUC 0,683 (95 % ДИ: 0,500–0,844), чувствительность 91,4 % и специфичность 68,3 %.

Уровни жирных кислот C20:5n-3, C20:2n-6, C18:0, C16:2n-6, C22:4n-6, C18:3n-3, соотношений НЖК/ННЖК, НЖК/ПНЖК в мембранах эритроцитов и содержание C20:0 в сыворотке крови, использованные как биомаркеры — предикторы развития обострения у пациентов с ВЗК, находившихся в стадии ремиссии, предсказали развитие обострения ВЗК через 2–4 месяца в случае максимально измененных уровней жирных кислот, через 6–8 месяцев — при умеренно измененных уровнях жирных кислот, сохранение ремиссии в течение 12 месяцев — при минимально измененных уровнях жирных кислот.

Заключение. Жирные кислоты мембран эритроцитов и сыворотки крови следует рассматривать как перспективные маркеры для дальнейших исследований, связанных с диагностикой и предикцией развития обострения при ВЗК.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, предикция обострения, жирные кислоты, мембраны эритроцитов, сыворотка крови

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Благодарности: авторы выражают глубокую благодарность А.В. Азгалдян, к.м.н., врачу-гастроэнтерологу, — за содействие в обследовании пациентов; А.С. Соколовой, 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 жирных кислот эритроцитов; М.В. Шашкову, к.х.н., научному сотруднику аналитической лаборатории ФГБУН «Институт катализа им. Г.К. Борескова СО РАН», — за исследование содержания жирных кислот; А.А. Шестову, к.х.н., доценту Медицинского факультета Перельмана, Университета Пенсильвании, Филадельфия, Пенсильвания (США), — за консультирование и помощь в статистической обработке данных.

Для цитирования: Кручинина М.В., Осипенко М.Ф., Валуйских А.И., Валуйских Е.Ю., Светлова И.О. Жирные кислоты мембран эритроцитов и сыворотки крови как возможные предикторы развития обострения у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(6):28–41. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-6-28-41>

Fatty Acids of Erythrocyte Membranes and Blood Serum as Possible Predictors of Exacerbation in Patients with Inflammatory Bowel Diseases

Margarita V. Kruchinina^{1,2*}, Marina F. Osipenko², Alexander I. Valuiskikh¹, Ekaterina Yu. Valuyskikh², Irina O. Svetlova^{1,2}

¹ Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

² Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

Aim: to study the levels of fatty acids in the membranes of erythrocytes and blood serum in patients with inflammatory bowel diseases (IBD) examined over time, as possible predictors of exacerbation of the disease.

Materials and methods. Over a period of 6–12 months, 24 patients (mean age — 38.2 ± 4.4 years) with IBD with of moderate and mild severity of the disease were examined, of which 10 patients had ulcerative colitis, 10 — Crohn's disease, 4 — unclassified colitis: the first examination was in the acute stage, the second was in the remission stage. In 48 additionally examined patients with IBD in remission (25 patients with ulcerative colitis, 15 — with Crohn's disease, 8 — with unclassified colitis), the course of the disease was monitored over the next 12 months. The comparison group included 53 people comparable to the main groups in age. The study of the composition of fatty acids (FAs) in the membranes of erythrocytes and blood serum was carried out using a gas chromatograph mass spectrometry system based on three quadrupoles Agilent 7000B (Agilent Technologies Inc., USA).

Results. In the acute stage, patients with IBD have a higher total content of saturated fatty acids (SFAs) in erythrocyte membranes compared to the control group ($p = 0.006$), and, on the contrary, lower levels of unsaturated fatty acids (UFAs) ($p = 0.005$), mainly due to polyunsaturated FAs (PUFAs) ($p = 0.026$), namely omega-6 PUFAs ($p = 0.011$). Remission of IBD is associated with an increase in the level of a number of SFAs in the blood serum — margaric C17:0 ($p = 0.024$), arachidic acid (C20:0) — in erythrocyte membranes and serum ($p = 0.0001$ and $p = 0.019$, respectively), with a decrease in the total content of monounsaturated FAs in erythrocyte membranes ($p = 0.022$), an increase in the total concentration of PUFAs due to both omega-3 PUFAs ($p = 0.0008$) and omega-6 PUFAs ($p = 0.033$) in erythrocyte membranes compared with a group of healthy individuals.

The exacerbation stage in patients with IBD examined over time is associated with higher levels of stearic FA C18:0 ($p = 0.005$), SFA/UFA ($p = 0.034$) and SFA/PUFA ($p = 0.039$) ratios in erythrocyte membranes, serum level of arachidic FA C20:0 ($p = 0.008$), and, on the contrary, lower content of UFAs in erythrocyte membranes — eicosapentaenoic C20:5n-3 ($p = 0.0023$), eicosadienoic C20:2n-6 ($p = 0.0027$), hexadecadienoic C16:2n-6 ($p = 0.006$), docosatetraenoic C22:4n-6 ($p = 0.008$) and alpha-linolenic C18:3n-3 ($p = 0.039$).

A combined “panel” of fatty acids, including the levels of C20:2n-6, C18:0 in erythrocyte membranes and the content of C20:0 in blood serum, provided an AUC of 0.683 (95 % CI: 0.500–0.844), sensitivity 91.4 %, specificity 68.3 %.

Levels of C20:5n-3, C20:2n-6, C18:0, C16:2n-6, C22:4n-6, C18:3n-3 fatty acids, SFA/UFA and SFA/PUFA ratios in erythrocyte membranes and content C20:0 in blood serum, used as biomarkers — predictors of the development of exacerbation in patients with IBD who were in remission, predicted the development of exacerbation of IBD after 2–4 months in the case of maximally changed levels of FAs, after 6–8 months — with moderately changed levels FAs, maintaining remission for 12 months — with minimally changed FAs levels.

Conclusion. Fatty acids of erythrocyte membranes and blood serum should be considered as promising markers for further studies related to the diagnosis and prediction of exacerbation in IBD.

Keywords: inflammatory bowel diseases, prediction of exacerbation, fatty acids, erythrocyte membranes, blood serum

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

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

Acknowledgments: the authors express their deep gratitude to A.V. Azgaldyan, Cand. Sci. (Med.), Gastroenterologist — for assistance in examining patients; A.S. Sokolova, Cand. Sci. (Chem.), Researcher at the Laboratory of Physiologically Active Substances of the N.N. Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences — for assistance in preparing samples for the study of erythrocyte fatty acids; M.V. Shashkov, Cand. Sci. (Chem.), Researcher at the Analytical Laboratory of the G.K. Boreskov Institute of Catalysis, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences — for the study of fatty acid content; and A.A. Shestov, Cand. Sci. (Chem.), Associate Professor at the Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania (USA) — for consulting and assistance in statistical data processing.

For citation: Kruchinina M.V., Osipenko M.F., Valuiskikh A.I., Valuyskikh E.Yu., Svetlova I.O. Fatty Acids of Erythrocyte Membranes and Blood Serum as Possible Predictors of Exacerbation in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(6):28–41. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-6-28-41>

Введение

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), такие как язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК), характеризуются рецидивирующим и ремиттирующим течением. Целью терапии является как индукция, так и поддержание стойкой ремиссии и предотвращение прогрессирования патологий. Вспышки активности заболеваний возникают случайным образом и в основном непредсказуемы, а постоянный воспалительный фон отрицательно влияет на физическое и психологическое благополучие пациента, социальную деятельность и трудоспособность. Несмотря на эффективную медикаментозную терапию, которая может гарантировать клиническую ремиссию, в слизистой оболочке кишечника может сохраняться некоторая степень субклинического воспаления, что повышает риск «симптоматического» рецидива, когда воспалительный процесс достигает критической интенсивности [1].

Выявление объективных маркеров, способных выявить такое субклиническое воспаление, может представлять собой важный шаг вперед в клинической практике, позволяя гастроэнтерологу отбирать пациентов и планировать индивидуальное лечение. При верификации диагноза ВЗК в клинической практике учитывают сочетание данных анамнеза, клинических симптомов, результатов лабораторных, рентгенологических исследований, эндоскопии и гистологического исследования образцов тканей для оценки активности заболевания и принятия решений о лечении [2]. Ни один из предлагаемых маркеров не является надежным в отдельности в качестве предиктора развития активного процесса при ВЗК [3]. Для повышения предсказательной способности разрабатываются «диагностические панели», интегрирующие клинические и биологические маркеры прогноза с установлением прогностических баллов [4, 5].

С точки зрения потенциальных биомаркеров перспективными представляются жирные кислоты, которые играют разнообразную роль при ВЗК, начиная от про- и противовоспалительных и иммунорегулирующих функций до модуляции микробиоты

кишечника и поддержания корректного функционирования кишечного барьера [6].

Цель работы: изучить уровни жирных кислот мембран эритроцитов и сыворотки крови у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, обследованных в динамике, в качестве возможных предикторов обострения заболевания.

Материалы и методы

В исследование включены 24 пациента (13 женщин, 11 мужчин) с ВЗК (средний возраст — $38,2 \pm 4,4$ года), которые были детально обследованы в активную стадию до начала терапии и в стадию ремиссии. Десять больных страдали язвенным колитом (ЯК), 10 — болезнью Крона (БК), 4 — неклассифицируемым колитом (НKK). Диагноз ВЗК установлен в соответствии с положениями Российских клинических рекомендаций по ЯК и БК [7, 8]. У всех больных была поражена толстая кишка, в основном имелось рецидивирующее течение ВЗК, стаж заболевания составил $5,2 \pm 3,7$ года. У 70,8 % диагностирована среднетяжелая, а у 29,2 % — легкая степень тяжести заболевания. В период обострения преобладала клиническая и эндоскопическая активность умеренной степени. Преобладающая часть пациентов с ЯК и НKK ($n = 10$, 41,7 %) имели среднюю тяжесть настоящей атаки в соответствии с индексом Мейо (6–9 баллов), у остальных четырех человек (16,7 %) установлено наличие легкой атаки (3–5 баллов). Согласно значениям индекса Беста $178,2 \pm 29,1$ балла у пациентов с БК активность настоящей атаки соответствовала легкой.

У преобладающего числа больных ($n = 16$, 66,7 %) в активную стадию заболевания диагностирована анемия различного генеза, беспокоили артралгии ($n = 10$, 41,7 %), у 5 пациентов (20,8 %) выявлены стеатоз печени и стеатогепатит.

Второе исследование уровней жирных кислот мембран эритроцитов, сыворотки крови выполнено через 6–12 месяцев, в стадию ремиссии, что подтверждено индексом Мейо при ЯК и индексом Беста при БК. Пациенты получали терапию

кортикостероидами, аминосалицилатами, иммуномодуляторами и пр., согласно российским стандартам.

Для проверки предиктивных возможностей параметров эритроцитов дополнительно были обследованы 48 пациентов (26 женщин, 22 мужчины) с ВЗК в стадии клинической и эндоскопической ремиссии (средний возраст — $39,5 \pm 4,9$ года), которая длилась от 6 до 12 месяцев. Из них 25 пациентов с ЯК, 15 — с БК, 8 — с НКК; в 28 (58,3 %) случаях — с хроническим рецидивирующим течением средней степени тяжести, в 20 (41,7 %) — легкой степени тяжести заболевания. На момент обследования неактивная стадия заболевания подтверждена данными клиники, эндоскопии, биохимии и фекальными маркерами. Течение заболевания (сохранение ремиссии, развитие обострения) в данной группе наблюдалось в течение последующего года.

Сформированная группа сравнения включала 53 человека (28 женщин и 25 мужчин; средний возраст — $43,3 \pm 11,7$ года), обследованных в профилактических целях, без вредных привычек, ведущих здоровый образ жизни, без манифестирующих заболеваний терапевтического профиля.

Концентрация жирных кислот мембран эритроцитов и сыворотки крови, а также суммарные концентрации насыщенных, ненасыщенных, полиненасыщенных, омега-3 полиненасыщенных, омега-6 полиненасыщенных жирных кислот, их соотношения оценивались с использованием газовой хроматографии/масс-спектрометрии (на основе трех квадруполов Agilent 7000B («Agilent Technologies Inc.», США)). Содержание жирных кислот выражали в относительных процентах. Подробное описание подготовки образцов, процедуры определения уровней жирных кислот приведено в работе [9].

Статистический анализ полученных результатов выполнен с применением программы SPSS, ver. 17 («SPSS Inc.», США). Использован метод Колмогорова — Смирнова. При отсутствии нормального распределения вычислялись медианы (Me) с указанием межквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля). Достоверность различия показателей оценивали по непараметрическому критерию Манна — Уитни. Критический уровень значимости нулевой гипотезы (p) принимался равным 0,05. Для установления уровней жирных кислот — потенциальных предикторов обострения проведена нормализация величин показателей. Для определения различий между уровнями жирных кислот применялся дискриминантный анализ методом наименьших квадратов (Partial Least-Squares Discriminant Analysis, PLS DA). Парным t -тестом (сопоставление уровней жирной кислоты одного и того же пациента в стадии обострения и ремиссии) и методом Volcano plot оценивали содержание жирных кислот как маркеров обострения основного заболевания. Кластерный анализ (K-means clustering) применялся для измерения предиктивных возможностей выявленного перечня жирных кислот. В работе использована система методов машинного обучения — Random Forest

с программным обеспечением MATLAB (R2019a, «MathWorks», США), языка программирования R с применением стандартных библиотек обучающих классификаций и наборов инструментов статистики [10]. Для оценки диагностической точности показателей применен ROC-анализ.

Работа одобрена Комитетом биомедицинской этики Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» (протокол № 120 от 17.12.2018). Все лица, включенные в исследование, подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты

На первом этапе было проанализировано содержание разных классов жирных кислот (ЖК) у пациентов с ВЗК и в группе сравнения. При обострении заболевания у пациентов с ВЗК по сравнению со здоровыми лицами наблюдались более высокие суммарное содержание насыщенных жирных кислот (НЖК) в мембранах эритроцитов (пальмитиновой C16:0, стеариновой C18:0, арахидиновой C20:0) и в сыворотке крови ($p = 0,0000006-0,05$). Концентрация двух НЖК в мембранах эритроцитов имела тенденцию к снижению при обострении заболевания — пентадекановой C15:0 ($p = 0,075$) и маргариновой C17:0 ($p = 0,052$). Вне обострения отмечено большее, чем в контроле, содержание маргариновой (C17:0) ЖК в сыворотке крови ($p = 0,024$), арахидиновой (C20:0) — в мембранах эритроцитов ($p = 0,0001$) и сыворотке ($p = 0,019$), а также выявлен более низкий уровень стеариновой (C18:0) ЖК в сыворотке крови ($p = 0,05$) и тренд к уменьшению сывороточного суммарного содержания НЖК.

При обострении основного заболевания наблюдались более низкие суммарные уровни мононенасыщенных ЖК по сравнению с группой контроля как в мембранах эритроцитов ($p = 0,001$), так и в сыворотке крови ($p = 0,02$). Содержание отдельных мононенасыщенных ЖК в мембранах эритроцитов было статистически значимо ниже или имело тенденцию к снижению при активных ВЗК: C16:1;7 ($p = 0,079$), C16:1;9 ($p = 0,001$), C18:1;9 ($p = 0,011$), C18:1;11 ($p = 0,018$). Стадия ремиссии ВЗК также оказалась ассоциированной с более низкими уровнями суммарного содержания мононенасыщенных ЖК ($p = 0,022$), в большей степени — за счет C16:1;9 ($p = 0,0001$), отчасти — C16:1;7 ($p = 0,068$).

Мембраны эритроцитов у пациентов с ВЗК в стадии обострения характеризовались более низким суммарным содержанием ненасыщенных жирных кислот (ННЖК) ($p = 0,005$), в большей степени из-за сниженного уровня полиненасыщенных ЖК (ПНЖК) ($p = 0,02$), особенно омега-6 ПНЖК ($p = 0,01$), по сравнению с группой контроля. Соотношения НЖК/ННЖК и НЖК/ПНЖК были выше в активной фазе ВЗК как в мембранах

эритроцитов ($p = 0,017$ и $p = 0,041$ соответственно), так и в сыворотке крови ($p = 0,03$ и $p = 0,02$ соответственно). При обострении ВЗК в мембранах эритроцитов отмечен более низкий уровень линолевой кислоты C18:2n-6, чем у здоровых лиц ($p = 0,0009$). В сыворотке крови, напротив, содержание C20:2n-6 и C22:4n-6 при активных ВЗК было выше, чем в контроле ($p = 0,051$ и $p = 0,027$ соответственно). Из омега-3 ПНЖК только уровень C22:5n-3 в сыворотке крови оказался выше

у пациентов с ВЗК в стадии обострения ($p = 0,05$), чем у здоровых лиц, в то время как отношение омега-6 ПНЖК/омега-3 ПНЖК было ниже ($p = 0,03$).

В стадии ремиссии ВЗК суммарная концентрация ПНЖК оказалась выше в мембранах эритроцитов пациентов с ВЗК ($p = 0,005$), чем в группе сравнения, как за счет омега-3 ПНЖК ($p = 0,0008$) (включая сумму C20:5n-3 + C22:6n-3; $p = 0,0018$), так и за счет омега-6 ПНЖК ($p = 0,033$). Отношение НЖК/ПНЖК в мембранах эритроцитов в стадии ремиссии

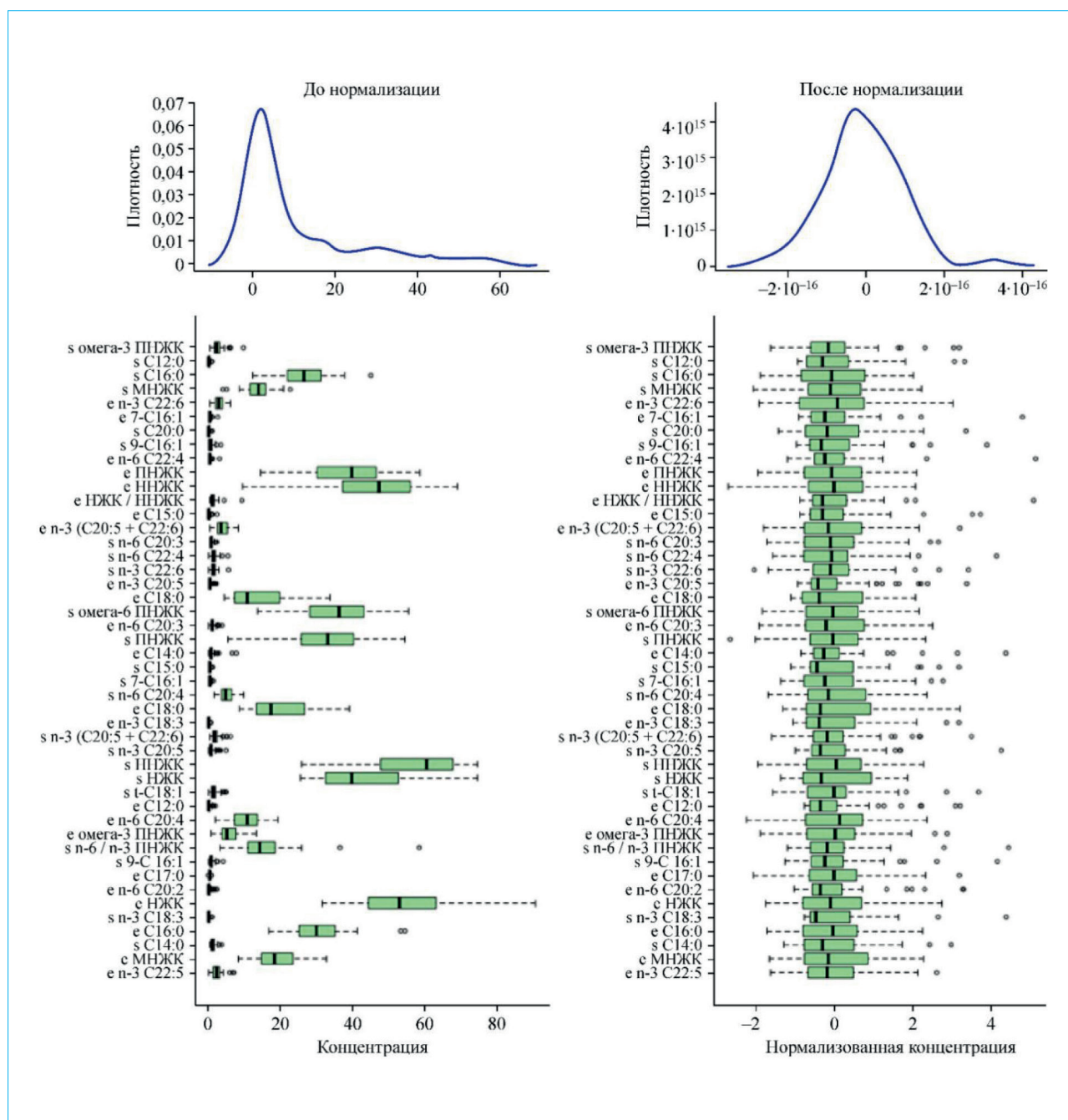


Рисунок 1. Нормализация уровней жирных кислот мембран эритроцитов и сыворотки крови у пациентов с ВЗК, обследованных в динамике (слева — параметры до нормализации, справа — после нормализации)

Figure 1. Normalization of fatty acid levels in erythrocyte membranes and blood serum in patients with IBD, examined dynamically (left — parameters before normalization, right — after normalization)

оказалось ниже ($p = 0,039$), а в сыворотке крови — выше ($p = 0,04$), чем в контроле. Относительно группы сравнения пациенты с ВЗК в неактивной стадии имели более высокие уровни отдельных омега-6 ПНЖК как в мембранах эритроцитов (C16:2n-6 — $p = 0,000003$; C20:2n-6 — $p = 0,000006$; C20:3n-6 — $p = 0,0005$), так и в сыворотке крови (C20:4n-6 — $p = 0,036$; C22:4n-6 — $p = 0,001$). Отдельные омега-3 ПНЖК также преобладали в мембранах эритроцитов пациентов с неактивной ВЗК по сравнению со здоровыми лицами: C18:3n-3 — $p = 0,00006$; C20:5n-3 — $p = 0,000001$; C22:5n-3 — $p = 0,0006$; C22:6n-3 — $p = 0,033$. Но суммарно содержание омега-3 ПНЖК оказалось большим по сравнению с омега-6 ПНЖК в мембранах эритроцитов пациентов с ВЗК в стадии ремиссии, поэтому отношение омега-3 ПНЖК/омега-6 ПНЖК было выше, чем у лиц группы сравнения ($p = 0,05$).

Анализ изменения уровней жирных кислот пациентов с ВЗК в динамике наблюдения (обострение против ремиссии) показал большую информативность мембран эритроцитов по сравнению с сывороткой. Преобладание суммы насыщенных ЖК над ненасыщенными в мембранах эритроцитов пациентов с ВЗК в стадии обострения ($p = 0,0019$) сказалось на больших величинах соотношений НЖК/ННЖК

($p = 0,01$) и НЖК/ПНЖК ($p = 0,02$) по сравнению с лицами в стадии ремиссии. Большая доля насыщенных ЖК в мембранах эритроцитов оказалась связана с большим содержанием пальмитиновой C16:0 ($p = 0,015$) и стеариновой C18:0 ($p = 0,0005$) ЖК, массовая доля которых была более высокой по сравнению с другими НЖК. В сыворотке крови установлен больший уровень C20:0 ($p = 0,01$) при обострении. Уровни целого перечня НЖК, процентное содержание которых в мембранах эритроцитов невысоко, оказались выше в стадии ремиссии: C12:0 ($p = 0,047$), C14:0 ($p = 0,057$), C15:0 ($p = 0,041$), C17:0 ($p = 0,021$).

Суммарное содержание ННЖК оказалось выше в стадию ремиссии, чем в обострении ВЗК, в том числе за счет полиненасыщенных как омега-3, так и омега-6 жирных кислот: ННЖК — $p = 0,001$; ПНЖК — $p = 0,0009$; омега-3 ПНЖК — $p = 0,004$; омега-6 ПНЖК — $p = 0,0009$.

Следует заметить, что уровни отдельных омега-6 ПНЖК были статистически значимо выше в стадии ремиссии по сравнению с обострением: C16:2n-6 ($p = 0,002$), C18:2n-6 ($p = 0,0001$), C20:2n-6 ($p = 0,002$), C20:3n-6 ($p = 0,004$), C20:4n-6 ($p = 0,064$), C22:4n-6 ($p = 0,001$).

На втором этапе для определения уровней жирных кислот мембран эритроцитов и сыворотки крови — потенциальных предикторов обострения концентрации показателей были нормализованы по их сумме (рис. 1).

Дискриминантный анализ (PLS DA) позволил установить наличие отличающихся уровней жирных кислот мембран эритроцитов и сыворотки крови в стадии обострения и ремиссии (рис. 2).

В последующем анализе применен метод Volcano plot, представляющий собой комбинацию кратных изменений и t -тестов (рис. 3). Из данного рисунка видны десять жирных кислот (красные и розовые точки), уровни которых статистически значимо различались в активной и неактивной стадиях заболевания.

В таблице представлены данные по жирным кислотам мембран эритроцитов и сыворотки крови — потенциальным предикторам обострения у пациентов с ВЗК.

Из данных таблицы следует, что стадия обострения у пациентов с ВЗК, обследованных в динамике, ассоциирована с более высокими уровнями стеариновой C18:0 ЖК ($p = 0,005$), соотношений НЖК/ННЖК ($p = 0,034$) и НЖК/ПНЖК ($p = 0,039$) в мембранах эритроцитов, сывороточным уровнем арахидиновой C20:0 ЖК ($p = 0,008$) и, напротив, более низким содержанием ННЖК в мембранах эритроцитов — эйкозапентаеновой C20:5n-3 ($p = 0,0023$), эйкозациеновой C20:2n-6 ($p = 0,0027$), гексадекадиеновой C16:2n-6 ($p = 0,006$), докозатраеновой C22:4n-6 ($p = 0,008$) и альфа-линоленовой C18:3n-3 ($p = 0,039$).

На рисунке 4 представлено распределение ЖК мембран эритроцитов и сыворотки крови по их

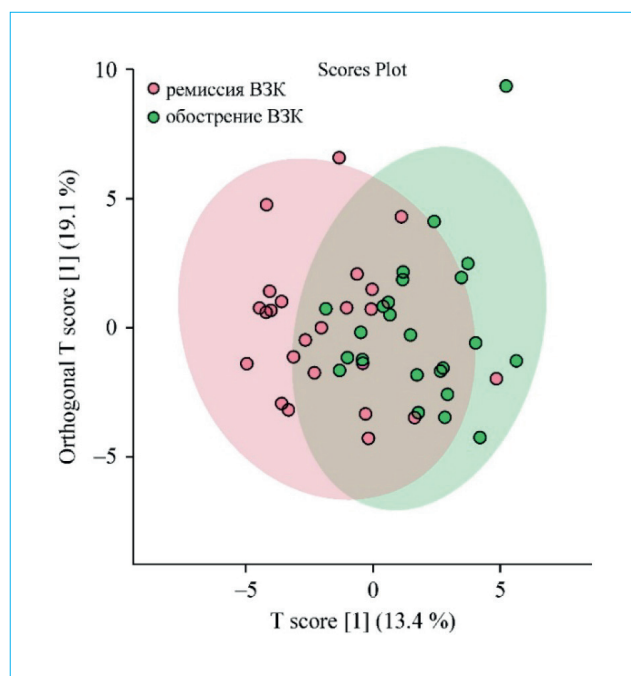


Рисунок 2. Метод PLS DA при анализе уровней жирных кислот мембран эритроцитов и сыворотки крови у пациентов с ВЗК, обследованных в динамике: зеленое облако, зеленые точки — в стадии обострения; розовое облако, розовые точки — в стадии ремиссии

Figure 2. PLS DA method in the analysis of fatty acids in erythrocyte membrane and blood serum in patients with IBD, examined in dynamics: green cloud, green dots — in the acute stage; pink cloud, pink dots — in remission

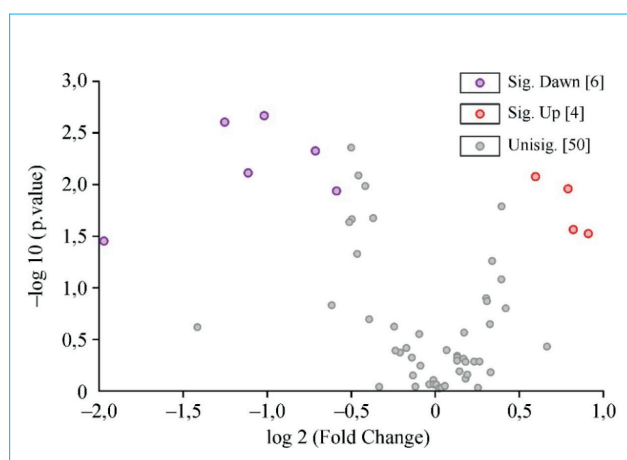


Рисунок 3. Volcano plot (парная статистика) жирных кислот мембран эритроцитов и сыворотки крови в выявлении маркеров — предикторов обострения

Figure 3. Volcano plot (paired statistics) of fatty acids of erythrocyte membranes and blood serum in the identification of markers-predictors of exacerbation

Таблица. Показатели жирных кислот мембран эритроцитов и сыворотки крови и их соотношения — потенциальные предикторы обострения у пациентов с ВЗК (обострение против ремиссии); данные получены при использовании Volcano plot (парная статистика)

Table. Indicators of fatty acids of erythrocyte membranes and blood serum and their ratios — potential predictors of exacerbation in patients with IBD (exacerbation vs. remission); data obtained using Volcano plot (paired statistics)

Жирные кислоты / <i>Fatty acids</i>	Кратность изменений <i>Frequency of changes (FC)</i>	log2(FC)	Значения <i>p</i> <i>p value (raw.p val.)</i>	−log10(<i>p</i>)
Эритроцитарная эйкозапентаеновая кислота <i>Erythrocyte eicosapentaenoic acid</i> C20:5n-3	0,50912	−0,97391	0,002327	2,6332
Эритроцитарная эйкозодиеновая кислота <i>Erythrocyte eicosadienoic acid</i> C20:2n-6	0,43428	−1,2033	0,002768	2,5578
Эритроцитарная стеариновая кислота <i>Erythrocyte stearic acid</i> C18:0	1,5551	0,63699	0,005021	2,2992
Эритроцитарная гексадекадиеновая кислота <i>Erythrocyte octadecadienic acid</i> C16:2n-6	0,48007	−1,0587	0,006332	2,1985
Сывороточная арахидовая кислота <i>Serum arachidic acid</i> C20:0	1,7652	0,81986	0,00819	2,0867
Эритроцитарная докозатетраеновая кислота <i>Erythrocyte docosatetraenoic acid</i> C22:4n-6	0,63131	−0,66357	0,008351	2,0783
Эритроцитарное соотношение НЖК/ННЖК <i>Erythrocyte SFA/UFA ratio</i>	1,8178	0,86223	0,034264	1,4652
Эритроцитарная альфа-линоленовая кислота <i>Erythrocyte alpha-linolenic acid</i> C18:3n-3	0,26412	−1,9207	0,039344	1,4051
Эритроцитарное соотношение НЖК/ПНЖК <i>Erythrocyte SFA/PUFA ratio</i>	1,9341	0,95165	0,03984	1,3997

Примечание: НЖК — насыщенные жирные кислоты, ННЖК — ненасыщенные жирные кислоты, ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты.

Note: SFA — saturated fatty acids, UFA — unsaturated fatty acids, PUFA — polyunsaturated fatty acids.

вклада в различии обострения и ремиссии у пациентов с ВЗК, обследованных в динамике.

Проведенный ROC-анализ выявил достаточные уровни диагностической точности при использовании уровней отдельных жирных кислот с большими значениями либо чувствительности, либо специфичности для дифференцирования стадий обострения и ремиссии ВЗК (рис. 5). Так, содержание эритроцитарной эйкозодиеновой кислоты C20:2n-6 обеспечило AUC 0,774 (95%-ный доверительный интервал (95% ДИ): 0,621–0,878) с чувствительностью 66,7 % и специфичностью 79,2 %; эритроцитарной стеариновой кислоты C18:0 — AUC 0,767 (95% ДИ: 0,61–0,878), чувствительность — 70,8 %, специфичность — 70,8 %; эритроцитарной альфа-линоленовой кислоты C18:3n-3 — AUC 0,766 (95% ДИ: 0,606–0,899), чувствительность — 66,7 %, специфичность — 75,1 %; арахидовой кислоты сыворотки крови C20:0 — AUC 0,727 (95% ДИ: 0,569–0,859), чувствительность — 66,7 %, специфичность — 75,1 %. Комбинированная

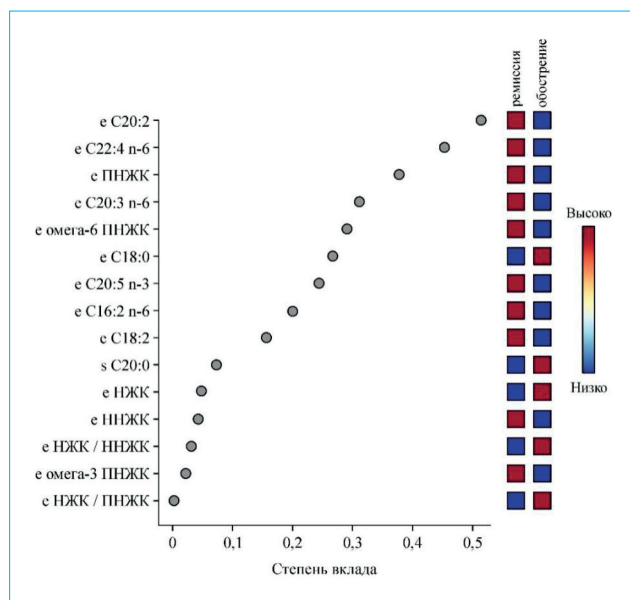


Рисунок 4. Распределение жирных кислот мембран эритроцитов и сыворотки крови по их степени вклада в различие стадии обострения и ремиссии у пациентов с ВЗК, обследованных в динамике

Figure 4. Distribution of fatty acids of erythrocyte membranes and blood serum according to their degree of contribution to distinguishing the stage of exacerbation and remission in patients with IBD examined dynamically

модель жирных кислот, состоящая из концентраций C20:2n-6 и C18:0 в мембранах эритроцитов и C20:0 в сыворотке крови, обеспечила более низкую AUC 0,683 (95% ДИ: 0,500–0,844), однако более высокую чувствительность — 91,4 %.

На последующем этапе статистической обработки уровни вышеописанных жирных кислот (C20:5n-3, C20:2n-6, C18:0, C16:2n-6, C22:4n-6, C18:3n-3), соотношения НЖК/ННЖК и НЖК/ПНЖК в мембранах эритроцитов и содержание C20:0 в сыворотке крови использовали как биомаркеры при проведении кластерного анализа 48 пациентов с ВЗК, находившихся в стадии ремиссии. Большая часть пациентов с разными нозологическими формами ВЗК оказалась в пределах одного из трех кластеров (рис. 6).

Наблюдение за состоянием пациентов в течение последующего года позволило выявить некоторые закономерности. У пациентов с ВЗК, находившихся в пределах кластера с минимально измененными уровнями ЖК, отмечено сохранение ремиссии в течение 12 месяцев наблюдения. Большая часть лиц с ВЗК, оказавшихся в пределах кластера с умеренно измененным содержанием ЖК, имели обострение от 6 до 8 месяцев от начала мониторинга. Самые короткие сроки до наступления активной стадии заболевания оказались у пациентов с максимально отклоненными значениями ЖК — 2–4 месяца.

Пациенты, находившиеся в зонах пересечения кластеров, оказались в стадии обострения в промежуточные сроки по сравнению с вышеописанными. Таким образом, уровни жирных кислот обладают потенциалом предсказывать обострение ВЗК и стратифицировать риск развития активности заболевания.

Обсуждение

Проблема поиска биомаркеров — предикторов развития обострения у пациентов с ВЗК остается актуальной. С точки зрения доступности и малоинвазивности исследование жирных кислот мембран эритроцитов и сыворотки крови имеет определенные преимущества. Жирные кислоты, являясь незаменимыми компонентами пищевых липидов, играют разнообразную роль при ВЗК, начиная от про-/противовоспалительных и иммунорегулирующих функций до модуляции микробиоты кишечника и поддержания функционирования кишечного барьера. Короткоцепочечные жирные кислоты, продукты ферментации пищевых волокон, не перевариваемых микробиотой кишечника, обладают выраженными противовоспалительными свойствами и рассматриваются как ключевые факторы защиты при ВЗК. Среди длинноцепочечных жирных кислот насыщенные жирные кислоты, трансизомеры жирных кислот и омега-6 ПНЖК оказывают провоспалительное действие, в то время как олеиновая кислота и омега-3 ПНЖК проявляют противовоспалительный эффект. Липидные медиаторы, производные ПНЖК, являются биоактивными молекулами, влияющими на функции иммунных клеток и оказывающими как про-, так и противовоспалительное действие. Недавние исследования выявили потенциал жирных кислот со средней и очень длинной цепью в модулировании воспаления, барьеров слизистой оболочки и кишечной микробиоты при ВЗК [6]. Таким образом, рассмотрение уровней жирных кислот мембран эритроцитов и сыворотки крови как потенциальных биомаркеров предикции обострения при ВЗК патогенетически обосновано.

В настоящей работе наиболее информативными оказались жирные кислоты мембран эритроцитов, что неудивительно, поскольку они в большей степени отражают метаболический профиль по сравнению с жирными кислотами сыворотки, более зависимыми от диетических особенностей [11]. Общим выявленным трендом оказалось повышенное содержание НЖК, как суммарного, так и уровней отдельных кислот (стеариновой, арахидоновой), и сниженное — ненасыщенных, в том числе полиненасыщенных.

Реализация провоспалительных эффектов НЖК осуществляется посредством воздействия на рецептор, активируемый пероксисомным пролифератором гамма (PPAR-γ), и ретиноидные X-рецепторы (RXR) [12]. Ранее было показано, что суммарное

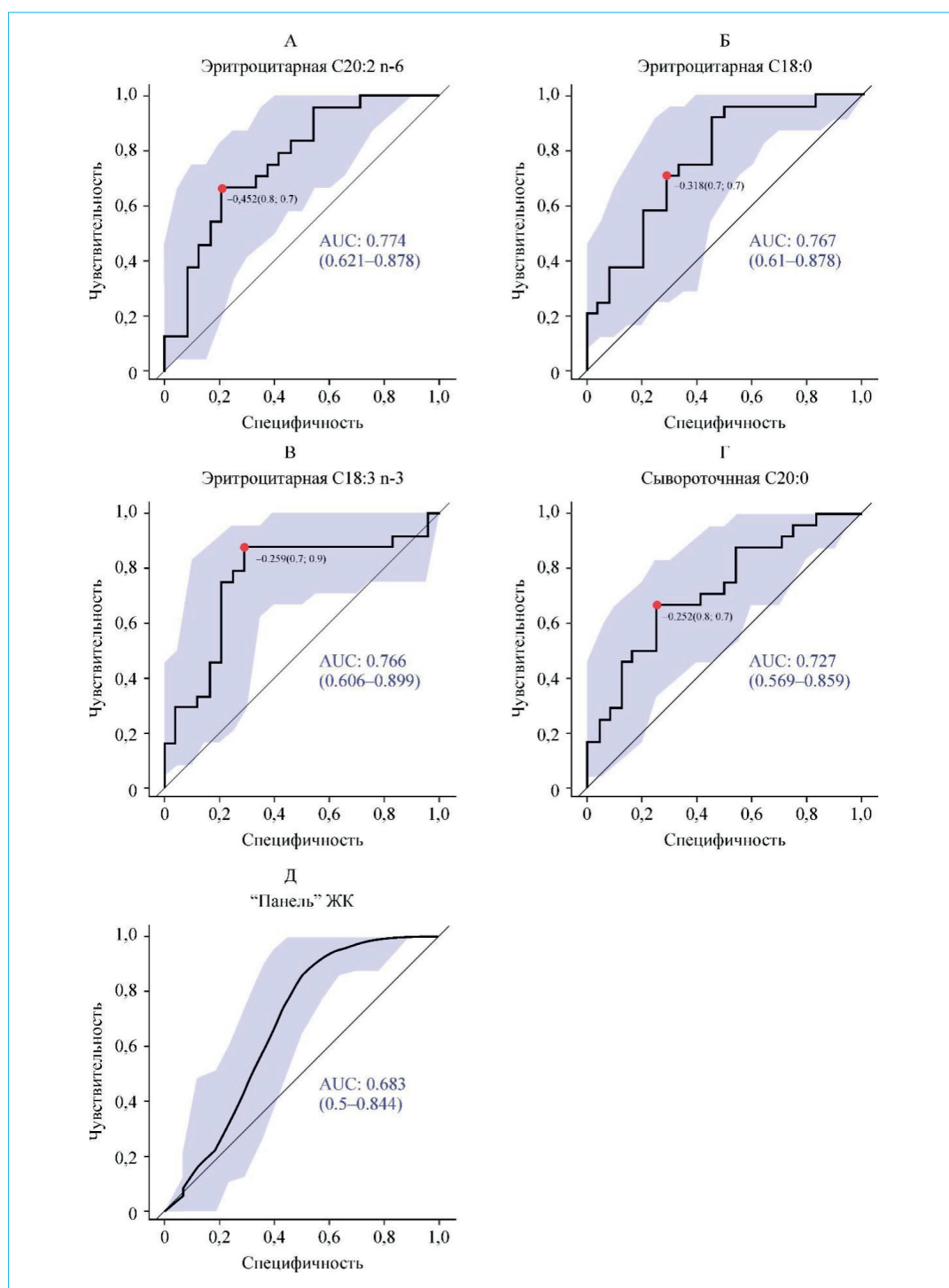


Рисунок 5. ROC-кривые с включением уровней жирных кислот для различения обострения и ремиссии ВЗК у пациентов, обследованных в динамике: А — эритроцитарная эйкозодиеновая кислота C20:2n-6 (AUC 0,774; 95 % ДИ: 0,621–0,878); Б — эритроцитарная стеариновая кислота C18:0 (AUC 0,767; 95% ДИ: 0,61–0,878); В — эритроцитарная альфа-линоленовая кислота C18:3n-3 (AUC 0,766; 95% ДИ: 0,606–0,899); Г — сывороточная арахидовая C20:0 (AUC 0,727; 95% ДИ: 0,569–0,859); Д — «панель» жирных кислот (эрC20:2n-6, эрC18:0, сывC20:0) (AUC 0,683; 95% ДИ: 0,500–0,844)

Figure 5. ROC curves including fatty acid levels to distinguish between exacerbation and remission of IBD in patients examined dynamically: А — erythrocyte eicosadienoic acid C20:2n-6 (AUC 0.774; 95 % CI: 0.621–0.878); Б — erythrocyte stearic acid C18:0 (AUC 0.767; 95 % CI: 0.61–0.878); В — erythrocyte alpha-linolenic acid C18:3n-3 (AUC 0.766; 95 % CI: 0.606–0.899); Г — serum arachidic C20:0 (AUC 0.727; 95 % CI: 0.569–0.859); Д — “panel” of fatty acids (erC20:2n-6, erC18:0, serumC20:0) (AUC 0.683; 95 % CI: 0.500–0.844)

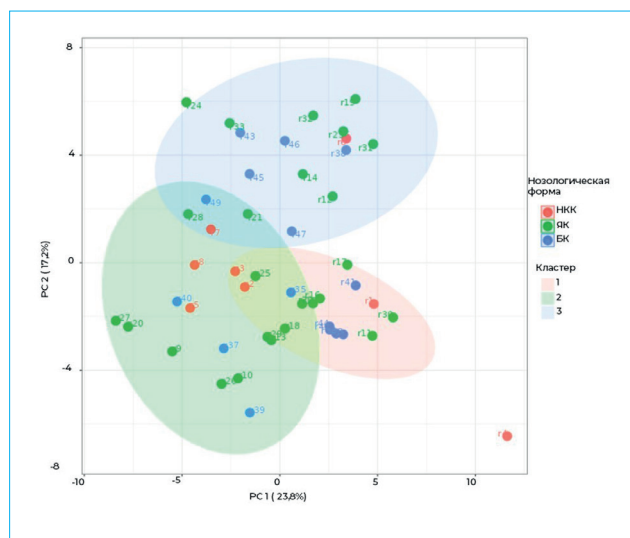


Рисунок 6. Кластерный анализ с использованием уровней ЖК мембран эритроцитов и сыворотки крови — потенциальных предикторов обострения ВЗК у группы пациентов в стадии ремиссии ($n = 48$). Голубое облако — кластер пациентов с минимально измененными уровнями ЖК; зеленое — кластер пациентов с умеренно измененными уровнями ЖК; розовое — кластер пациентов с максимально измененными уровнями ЖК. Красные точки — пациенты с неклассифицируемым колитом, зеленые — пациенты с язвенным колитом, синие — пациенты с болезнью Крона

Figure 6. Cluster analysis using fatty acid levels of erythrocytes membranes and blood serum — potential predictors of IBD exacerbation in a group of patients in remission ($n = 48$). Blue cloud — cluster of patients with minimally altered FAs levels; green — cluster of patients with moderately altered FAs levels; pink — cluster of patients with maximally altered FAs levels. Red dots — patients with unclassifiable colitis, green — patients with ulcerative colitis, blue — patients with Crohn's disease

содержание НЖК, а также уровни отдельных НЖК — пальмитиновой, стеариновой и арахидоновой — прямо ассоциировали с уровнями маркеров воспаления, в том числе с количеством лейкоцитов, СОЭ, С-реактивного белка, фибриногена, фекального кальпротектина [13]. Показана связь НЖК с макрофагальным воспалением и липотоксичностью [14], обусловленная их менее эффективной этерификацией в триглицериды. Накопление пальмитиновой кислоты в макрофагах стимулирует их к повышенному выделению воспалительных цитокинов в слизистой оболочке кишечника, поддерживая воспаление [15]. Исследования метаболитов плазмы показали, что пальмитиновая кислота является потенциальным диагностическим маркером для ВЗК [16]. Она способствует воспалению, повышая проницаемость эпителия кишечника [17], активируя путь NF-κB и цитокины [18], вызывая

стресс эндоплазматического ретикулума, приводящий к липотоксичности эпителиальных клеток кишечника [19]. Провоспалительный потенциал НЖК косвенно подтверждают прямые ассоциации их уровней в сыворотке крови с концентрациями тканевых цитокинов у пациентов с язвенным колитом [20].

Результатами ряда экспериментальных исследований показано существенное изменение метаболизма жирных кислот в условиях гипоксии, ассоциированной с воспалением и канцерогенезом, через HIF1α-зависимые и независимые механизмы [21, 22]. Активация синтазы жирных кислот, фермента липогенеза *de novo*, при ВЗК может модулировать проницаемость кишечного барьера посредством ковалентного присоединения пальмитиновой кислоты к муцину-2, ключевому гликопротеину кишечника [23, 24].

Снижение уровня ненасыщенных жирных кислот, включая полиненасыщенные, оказалось другим важным трендом, выявленным в настоящем исследовании. Предикторами развития обострения оказались сниженные уровни как омега-3 (эйкозапентаеновой, альфа-линоленовой кислот), так и омега-6 ПНЖК (эйкозадиеновой, гексадекадиеновой, докозатетраеновой).

ПНЖК могут влиять на течение ВЗК, воздействуя на воспаление в кишечной стенке. Установлены ассоциации повышенного содержания арахидоновой кислоты [25, 26] и сниженного — эйкозапентаеновой [27, 28] с воспалением в слизистой оболочке толстой кишки пациентов с язвенным колитом. ПНЖК могут модулировать противовоспалительные сигнальные пути и поддерживать целостность кишечного барьера путем взаимодействия с рецептором 120, связанным с G-белком (GPR120) [29, 30]. Противовоспалительное действие омега-3 ПНЖК связано со снижением уровня простагландина E_2 (PGE_2), активацией щелочной фосфатазы [25], NF-κB, уровней ФНО-α, индуцируемой синтазы оксида азота и интерлейкина 1 бета [31], а также повышением активности PPAR-γ [32]. Альфа-линоленовая кислота может снижать активность ионизированных кальций-связывающих адапторных молекул 1-позитивных макрофагов [33] и снижать экспрессию провоспалительных генов IL-8, циклооксигеназы-2 (COX2) и индуцируемой синтазы оксида азота со снижением воспаления в кишке [34]. Эйкозапентаеновая кислота замедляла воспалительные пути трансформирующего фактора роста бета-1/рецептора эпидермального фактора роста P-EGFR и NF-κB, модулировала окислительно-восстановительный баланс и смягчала прогрессирование ЯК в эксперименте на крысах [35]. В исследованиях показано, что докозагексаеновая и эйкозапентаеновая кислоты снижали выраженность стресса эндоплазматического ретикулума в бокаловидных клетках, влияя на синтез и секрецию защитных муциновых барьеров муцина-2 (Muc2) [19].

Е. Scaiola et al. оценили способность формы свободной эйкозапентаеновой кислоты (ЭПК-СЖК) уменьшать воспаление кишечника у пациентов с ЯК и использовали фекальный уровень кальпротектина в качестве маркера [27]. Исследование показало, что соединения, полученные из омега-3 ПНЖК, могут не только индуцировать, но и поддерживать клиническую ремиссию в течение как минимум шести месяцев. А. Prossomariti et al. показали, что добавка с ЭПК-СЖК уменьшает воспаление слизистой оболочки кишки, способствует дифференцированию бокаловидных клеток и изменяет состав микробиоты кишечника у пациентов с ЯК [36].

К. Uchiyama et al. также исследовали влияние диетотерапии с использованием «обменного стола ПНЖК омега-3» (ω 3DP) на состав мембран эритроцитов пациентов с БК и ЯК и их ремиссию. Можно предположить, что ω 3DP изменяет состав клеточных мембран ЖК и влияет на клиническую активность больных ВЗК [37].

По данным настоящего исследования, значимость сниженных уровней ряда омега-3 ПНЖК как предикторов развития обострения может быть связана с перечисленными выше эффектами данных метаболитов.

Ж. Diab et al. установили потенциал повышенных уровней перечня производных арахидоновой кислоты (простагландинов E_2 и D_2 , тромбксана B_2 , гидропероксиэкозатетраеновых кислот) в ткани толстой кишки в прогнозировании развития активного воспаления при язвенном колите [38].

По данным настоящей работы, сниженный уровень омега-6 ПНЖК — эйкозодиеновой кислоты ($C_{20:2n-6}$) — оказался предиктором развития обострения у пациентов с ВЗК. Концентрации данной кислоты в тканях и биологических жидкостях организма существенно ниже, чем линолевой и арахидоновой кислот [39, 40]. Концентрация $C_{20:2n-6}$ в крови косвенно отражает уровень других омега-6 ПНЖК и, вероятно, может зависеть как от уровня ее предшественника — линолевой кислоты ($C_{18:2n-6}$), так и от степени активности эндогенного синтеза арахидоновой кислоты, являющейся производной $C_{20:2n-6}$ [41].

Анализ влияния эйкозодиеновой ЖК на воспалительные процессы выявил противоположные эффекты. Показан противовоспалительный характер воздействия $C_{20:2n-6}$ у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в крупномасштабном европейском исследовании [42, 43], при аутоиммунных заболеваниях (полимиозит, дерматомиозит) [44]. Повышенная активность $\Delta 6$ -десатуразы ($D6D$, ген *FADS2*), определяющая высокие уровни $C_{20:2n-6}$, $C_{20:4n-6}$ и ряда других ПНЖК в плазме крови, может быть ассоциирована с полиморфизмом rs174537 в кластере генов *FADS*, влияющим на концентрации липопротеинов низкой плотности и общего холестерина [45–47]. Результаты экспериментальных и клинических исследований позволяют предположить, что эйкозодиеновая

кислота является, скорее, противо-, а не провоспалительным метаболитом [48, 49]. В исследовании S. Sitkin et al. предложен новый метаболомный индекс — отношение уровня арахидоновой кислоты к уровню эйкозодиеновой кислоты ($C_{20:4n-6}/C_{20:2n-6}$), отражающий баланс между провоспалительными и противовоспалительными компонентами пула омега-6 ПНЖК [50].

Поскольку синтез докозатетраеновой кислоты $C_{22:4n-6}$ происходит при воздействии энон-газ на арахидоновую $C_{20:4n-6}$, расход последней в арахидоновом каскаде при развитии воспаления приводит к снижению докозатетраеновой кислоты из-за низкого уровня субстрата для ее образования [6].

Для подтверждения наших результатов требуется более крупная когорта с включением пациентов с ВЗК различной тяжести, более продолжительные сроки наблюдения; это может улучшить качество прогностической модели.

Заключение

Таким образом, в ходе проведенного исследования выявлены особенности жирно-кислотного профиля мембран эритроцитов и сыворотки крови пациентов с ВЗК, обследованных в динамике. В стадии обострения ВЗК выявлены более высокие уровни стеариновой ЖК $C_{18:0}$ ($p = 0,005$), отношений НЖК/ННЖК ($p = 0,034$), НЖК/ПНЖК ($p = 0,039$) в мембранах эритроцитов, арахидоновой ЖК $C_{20:0}$ ($p = 0,008$) в сыворотке крови и, напротив, более низкие концентрации ННЖК в мембранах эритроцитов: эйкозапентаеновой $C_{20:5n-3}$ ($p = 0,0023$), эйкозодиеновой $C_{20:2n-6}$ ($p = 0,0027$), гексадекадиеновой $C_{16:2n-6}$ ($p = 0,006$), докозатетраеновой $C_{22:4n-6}$ ($p = 0,008$) и альфа-линоленовой $C_{18:3n-3}$ ($p = 0,039$).

Использование уровней отдельных жирных кислот сыворотки крови и мембран эритроцитов обеспечило достаточные уровни диагностической точности в различении обострения и ремиссии у пациентов с ВЗК, обследованных в динамике. Комбинированная «панель» жирных кислот, включающая уровни $C_{20:2n-6}$ и $C_{18:0}$ в мембранах эритроцитов и содержание $C_{20:0}$ в сыворотке крови, показала AUC 0,683 (95% ДИ: 0,500–0,844) с более высокой чувствительностью (91,4 %) при невысоких значениях специфичности (68,3 %).

Уровни жирных кислот $C_{20:5n-3}$, $C_{20:2n-6}$, $C_{18:0}$, $C_{16:2n-6}$, $C_{22:4n-6}$, $C_{18:3n-3}$, соотношения НЖК/ННЖК и НЖК/ПНЖК в мембранах эритроцитов и содержание $C_{20:0}$ в сыворотке крови, использованные как биомаркеры — предикторы развития обострения у пациентов с ВЗК, находившихся в стадии ремиссии, предсказали развитие обострения ВЗК через 2–4 месяца в случае максимально измененных уровней ЖК, через 6–8 месяцев — при умеренно измененных уровнях ЖК, сохранение ремиссии в течение 12 месяцев — при минимально измененных уровнях ЖК.

Литература / References

1. Князев О.В., Шкурко Т.В., Каграманова А.В., Веселов А.В., Никонов Е.Л. Эпидемиология воспалительных заболеваний кишечника. Современное состояние проблемы (обзор литературы). *Доказательная гастроэнтерология*. 2020;9(2):66–73. [Kniazev O.V., Shkurko T.V., Kagramanova A.V., Veselov A.V., Nikonov E.L. Epidemiology of inflammatory bowel disease. State of the problem (review). *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2020;9(2):66–73. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/dokgastro2020902166
2. Cushing K., Higgins P.D.R. Management of Crohn disease: A review. *JAMA*. 2021;325(1):69–80. DOI: 10.1001/jama.2020.18936
3. Liverani E., Scafoli E., Digby R.J., Bellanova M., Belluzzi A. How to predict clinical relapse in inflammatory bowel disease patients. *World J Gastroenterol*. 2016;22(3):1017–33. DOI: 10.3748/wjg.v22.i3.1017
4. Li M., Tao Y., Sun Y., Wu J., Zhang F., Wen Y., et al. Constructing a prediction model of inflammatory bowel disease recurrence based on factors affecting the quality of life. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1041505. DOI: 10.3389/fmed.2023.1041505
5. Chen P., Zhou G., Lin J., Li L., Zeng Z., Chen M., et al. Serum biomarkers for inflammatory bowel disease. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:123. DOI: 10.3389/fmed.2020.00123
6. Yan D., Ye S., He Y., Wang S., Xiao Y., Xiang X., et al. Fatty acids and lipid mediators in inflammatory bowel disease: From mechanism to treatment. *Front Immunol*. 2023;14:1286667. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1286667
7. Шельгин Ю.А., Ивашкин В.Т., Ачкасов С.И., Решетов И.В., Маев И.В., Белоусова Е.А. и др. Клинические рекомендации. Болезнь Крона (K50), взрослые. *Колопроктология*. 2023;22(3):10–49. [Shelygin Yu.A., Ivashkin V.T., Achkasov S.I., Reshetov I.V., Maev I.V., Belousova E.A., et al. Clinical guidelines. Crohn's Disease (K50), Adults. *Koloproktologia*. 2023;22(3):10–49. (In Russ.)]. DOI: 10.33878/2073-7556-2023-22-3-10-49
8. Российская гастроэнтерологическая ассоциация; Ассоциация колопроктологов России. Язвенный колит. Клинические рекомендации. М., 2020. [Russian Gastroenterological Association; Association of Coloproctologists of Russia. Ulcerative colitis. Clinical guidelines. Moscow, 2020. (In Russ.)]. URL: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-iazvennyi-kolit-utv-minzdravom-rossii/>
9. Кручинина М.В., Кручинин В.Н., Прудникова Я.И., Громов А.А., Шапков 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. [Kruchinina M.V., Kruchinin V.N., Prudnikova Ya.I., Gromov A.A., Shashkov M.V., Sokolova A.S. Study of the level of fatty acids in erythrocyte membranes and blood serum in patients with colorectal cancer in Novosibirsk. *Advances in Molecular Oncology*. 2018;5(2):50–61. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2313-805X-2018-5-2-50-61
10. Breiman L. Random forests. *Machine learning*. 2001;45:5–32. DOI: 10.1023/A:1010933404324
11. Clarke E.D., Stanford J., Ferguson J.J.A., Wood L.G., Collins C.E. Red blood cell membrane fatty acid composition, dietary fatty acid intake and diet quality as predictors of inflammation in a group of Australian adults. *Nutrients*. 2023;15(10):2405. DOI: 10.3390/nu15102405
12. Lechner K., Bock M., von Schacky C., Scherr J., Lorenz E., Lechner B., et al. Trans-fatty acid blood levels of industrial but not natural origin are associated with cardiovascular risk factors in patients with HFpEF: A secondary analysis of the Aldo-DHF trial. *Clin Res Cardiol*. 2023;112(11):1541–54. DOI: 10.1007/s00392-022-02143-7
13. Кручинина М.В., Светлова И.О., Азгалдян А.В., Осипенко М.Ф., Валуysких Е.Ю., Шапков М.В. и др. Профиль жирных кислот мембран эритроцитов и сыворотки крови у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в зависимости от стадии заболевания. *Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки*. 2021;5:161–84. [Kruchinina M.V., Svetlova I.O., Azgaldyan A.V., Osipenko M.F., Valuysskikh E.Yu., Shashkov M.V., et al. Fatty acid profile of erythrocyte membranes and blood serum in patients with inflammatory bowel diseases depending on the stage of the disease. *Modern Science: Actual Problems of Theory And Practice. Series: Natural and Technical Sciences*. 2021;5:161–84. (In Russ.)]. DOI: 10.37882/2223–2966.2021.05.18
14. Rosa Neto J.C., Calder P.C., Curi R., Newsholme P., Sethi J.K., Silveira L.S. The immunometabolic roles of various fatty acids in macrophages and lymphocytes. *Int J Mol Sci*. 2021;22(16):8460. DOI: 10.3390/ijms22168460
15. Korbecki J., Bajdak-Rusinek K. The effect of palmitic acid on inflammatory response in macrophages: An overview of molecular mechanisms. *Inflamm Res*. 2019;68(11):915–32. DOI: 10.1007/s00011-019-01273-5
16. Guan S., Jia B., Chao K., Zhu X., Tang J., Li M., et al. UPLC-QTOF-MS-based plasma lipidomic profiling reveals biomarkers for inflammatory bowel disease diagnosis. *J Proteome Res*. 2020;19(2):600–9. DOI: 10.1021/acs.jproteome.9b00440
17. Gori M., Altomare A., Cocca S., Solida E., Ribolsi M., Carotti S., et al. Palmitic acid affects intestinal epithelial barrier integrity and permeability *in vitro*. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(5):417. DOI: 10.3390/antiox9050417
18. Bashllari R., Molonia M.S., Muscarà C., Speciale A., Wilde P.J., Saija A., et al. Cyanidin-3-O-glucoside protects intestinal epithelial cells from palmitate-induced lipotoxicity. *Arch Physiol Biochem*. 2023;129(2):379–86. DOI: 10.1080/13813455.2020.1828480
19. Escoula Q., Bellenger S., Narce M., Bellenger J. Docosa-hexaenoic and eicosapentaenoic acids prevent altered-Muc2 secretion induced by palmitic acid by alleviating endoplasmic reticulum stress in LS174T goblet cells. *Nutrients*. 2019;11(9):2179. DOI: 10.3390/nu11092179
20. Wiese D.M., Horst S.N., Brown C.T., Allaman M.M., Hodges M.E., Slaughter J.C., et al. Serum fatty acids are correlated with inflammatory cytokines in ulcerative colitis. *PLoS One*. 2016;11(5):e0156387. DOI: 10.1371/journal.pone.0156387
21. Matsuzaka T. Role of fatty acid elongase Elovl6 in the regulation of energy metabolism and pathophysiological significance in diabetes. *Diabetol Int*. 2020;12(1):68–73. DOI: 10.1007/s13340-020-00481-3
22. Valli A., Rodriguez M., Moutsianas L., Fischer R., Fedele V., Huang H.L., et al. Hypoxia induces a lipogenic cancer cell phenotype via HIF1 α -dependent and -independent pathways. *Oncotarget*. 2015;6(4):1920–41. DOI: 10.18632/oncotarget.3058
23. Jergens A.E., Parvinroo S., Kopper J., Wannemuehler M.J. Rules of engagement: Epithelial-microbe interactions and inflammatory bowel disease. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:669913. DOI: 10.3389/fmed.2021.669913
24. Li S., Chen M., Wang Z., Abudouexiti W., Zhang L., Ding C., et al. Ant may well destroy a whole dam: Glycans of colonic mucus barrier disintegrated by gut bacteria. *Microbiol Res*. 2024;281:127599. DOI: 10.1016/j.micres.2023.127599
25. Smyth M., Lunken G., Jacobson K. Insights into inflammatory bowel disease and effects of dietary fatty acid intake with a focus on polyunsaturated fatty acids using preclinical models. *J Can Assoc Gastroenterol*. 2023;7(1):104–14. DOI: 10.1093/jcag/gwad058
26. Diab J., Hansen T., Goll R., Stenlund H., Jensen E., Moritz T., et al. Mucosal metabolomic profiling and pathway analysis reveal the metabolic signature of ulcerative colitis. *Metabolites*. 2019;9(12):291. DOI: 10.3390/metabo9120291
27. Scafoli E., Liverani E., Belluzzi A. The imbalance between n-6/n-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory bowel disease: A comprehensive review and future

- therapeutic perspectives. *Int J Mol Sci.* 2017;18(12):2619. DOI: 10.3390/ijms18122619
28. Serhan C.N., Chiang N., Dalli J. New pro-resolving n-3 mediators bridge resolution of infectious inflammation to tissue regeneration. *Mol Aspects Med.* 2018;64:1–17. DOI: 10.1016/j.mam.2017.08.002
 29. Rubbino F., Garlatti V., Garzarelli V., Massimino L., Spanò S., Iadarola P., et al. GPR120 prevents colorectal adenocarcinoma progression by sustaining the mucosal barrier integrity. *Sci Rep.* 2022;12(1):381. DOI: 10.1038/s41598-021-03787-7
 30. Hong S.W., Lee J., Moon S.J., Kwon H., Park S.E., Rhee E.J., et al. Docosahexaenoic acid attenuates palmitate-induced apoptosis by autophagy upregulation via GPR120/mTOR axis in insulin-secreting cells. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2024;39(2):353–63. DOI: 10.3803/EnM.2023.1809
 31. Rohwer N., Chiu C.Y., Huang D., Smyl C., Rothe M., Rund K.M., et al. Omega-3 fatty acids protect from colitis via an Alox15-derived eicosanoid. *FASEB J.* 2021;35(4):e21491. DOI: 10.1096/fj.202002340RR
 32. Yao J., Lu Y., Zhi M., Hu P., Wu W., Gao X. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids ameliorate Crohn's disease in rats by modulating the expression of PPAR- γ /NFAT. *Mol Med Rep.* 2017;16(6):8315–22. DOI: 10.3892/mmr.2017.7673
 33. Kim J., Ahn M., Choi Y., Kang T., Kim J., Lee N.H., et al. Alpha-linolenic acid alleviates dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis in mice. *Inflammation.* 2020;43(5):1876–83. DOI: 10.1007/s10753-020-01260-7
 34. Wang X., Yue H., Zhang H., Wan L., Ji S., Geng C. Preventive effects of long-term intake of plant oils with different linoleic acid/alpha-linolenic acid ratios on acute colitis mouse model. *Front Nutr.* 2022;9:788775. DOI: 10.3389/fnut.2022.788775
 35. El Mahdy R.N., Nader M.A., Helal M.G., Abu-Risha S.E., Abdelmageed M.E. Eicosapentaenoic acid mitigates ulcerative colitis-induced by acetic acid through modulation of NF- κ B and TGF- β /EGFR signaling pathways. *Life Sci.* 2023;327:121820. DOI: 10.1016/j.lfs.2023.121820
 36. Prossomariti A., Scafoli E., Piazzini G., Fazio C., Bellanova M., Biagi E., et al. Short-term treatment with eicosapentaenoic acid improves inflammation and affects colonic differentiation markers and microbiota in patients with ulcerative colitis. *Sci Rep.* 2017;7(1):7458. DOI: 10.1038/s41598-017-07992-1
 37. Uchiyama K., Nakamura M., Odahara S., Koido S., Katakura K., Shirahashi H., et al. N-3 polyunsaturated fatty acid diet therapy for patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16(10):1696–707. DOI: 10.1002/ibd.21251
 38. Diab J., Hansen T., Goll R., Stenlund H., Ahnlund M., Jensen E., et al. Lipidomics in ulcerative colitis reveal alteration in mucosal lipid composition associated with the disease state. *Inflamm Bowel Dis.* 2019;25(11):1780–7. DOI: 10.1093/ibd/izz098
 39. Edwards B.R. Lipid biogeochemistry and modern lipidomic techniques. *Ann Rev Mar Sci.* 2023;15:485–508. DOI: 10.1146/annurev-marine-040422-094104
 40. Tanaka T., Uozumi S., Morito K., Osumi T., Tokumura A. Metabolic conversion of C20 polymethylene-interrupted polyunsaturated fatty acids to essential fatty acids. *Lipids.* 2014;49(5):423–9. DOI: 10.1007/s11745-014-3896-5
 41. Liou Y.A., Innis S.M. Dietary linoleic acid has no effect on arachidonic acid, but increases n-6 eicosadienoic acid, and lowers dihomo-gamma-linolenic and eicosapentaenoic acid in plasma of adult men. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2009;80(4):201–6. DOI: 10.1016/j.plefa.2009.02.003
 42. Prada M., Eichelmann F., Wittenbecher C., Kuxhaus O., Schulze M.B. Plasma lipidomic n-6 polyunsaturated fatty acids and type 2 diabetes risk in the EPIC-Potsdam prospective cohort study. *Diabetes Care.* 2023;46(4):836–44. DOI: 10.2337/dc22-1435
 43. Duan J., Song Y., Zhang X., Wang C. Effect of ω -3 polyunsaturated fatty acids-derived bioactive lipids on metabolic disorders. *Front Physiol.* 2021;12:646491. DOI: 10.3389/fphys.2021.646491
 44. Zhao Q., Hu Q., Meng S., Zhang Q., Wang T., Liu C., et al. Metabolic profiling of patients with different idiopathic inflammatory myopathy subtypes reveals potential biomarkers in plasma. *Clin Exp Med.* 2023;23(7):3417–29. DOI: 10.1007/s10238-023-01073-6
 45. Payab M., Tayanloo-Beik A., Falahzadeh K., Mousavi M., Salehi S., Djalalinia S., et al. Metabolomics prospect of obesity and metabolic syndrome; a systematic review. *J Diabetes Metab Disord.* 2021;21(1):889–917. DOI: 10.1007/s40200-021-00917-w
 46. Coltell O., Sorli J.V., Asensio E.M., Barragán R., González J.I., Giménez-Alba I.M., et al. Genome-wide association study for serum omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids: Exploratory analysis of the sex-specific effects and dietary modulation in Mediterranean subjects with metabolic syndrome. *Nutrients.* 2020;12(2):310. DOI: 10.3390/nu12020310
 47. Huang P.C., Cheng H., Su Y.T., Huang M.C., Hsu C.C., Hwang S.J., et al. Interaction among dietary n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acid intake, fatty acid desaturase 2 genetic variants, and low-density lipoprotein cholesterol levels in type 2 diabetes patients. *J Diabetes Investig.* 2023;14(2):297–308. DOI: 10.1111/jdi.13944
 48. Chaaba R., Bouaziz A., Ben Amor A., Mnif W., Hammami M., Mehri S. Fatty acid profile and genetic variants of proteins involved in fatty acid metabolism could be considered as disease predictor. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(5):979. DOI: 10.3390/diagnostics13050979
 49. Coniglio S., Shumskaya M., Vassiliou E. Unsaturated fatty acids and their immunomodulatory properties. *Biology (Basel).* 2023;12(2):279. DOI: 10.3390/biology12020279
 50. Sitkin S., Pokrotnieks J. Alterations in polyunsaturated fatty acid metabolism and reduced serum eicosadienoic acid level in ulcerative colitis: Is there a place for metabolomic fatty acid biomarkers in IBD? *Dig Dis Sci.* 2018;63(9):2480–1. DOI: 10.1007/s10620-018-5182-5

Сведения об авторах

Кручинина Маргарита Витальевна* — доктор медицинских наук, доцент, заведующая лабораторией гастроэнтерологии, ведущий научный сотрудник лаборатории гастроэнтерологии, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН»; профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Information about the authors

Margarita V. Kruchinina* — Dr. Sci. (Med.), Docent, Head of the Gastroenterology Laboratory, Leading Researcher of the Gastroenterology Laboratory, Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Novosibirsk State Medical University.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Контактная информация: kruchmargo@yandex.ru;
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0077-3823>

Осипенко Марина Федоровна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Контактная информация: ngma@bk.ru;
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5156-2842>

Валуиких Александр Игоревич — ординатор, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН».
Контактная информация: valuisikh99@mail.ru;
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-6776-7583>

Валуиких Екатерина Юрьевна — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии факультета повышения квалификации и переподготовки врачей, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: valuisikh@mail.ru;
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-1286-8273>

Светлова Ирина Олеговна — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии факультета повышения квалификации и переподготовки врачей, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-гастроэнтеролог, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН».
Контактная информация: iosvetlova@yandex.ru;
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-9744-6144>

Contact information: kruchmargo@yandex.ru;
630089, Novosibirsk, Borisa Bogatkova str., 175/1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0077-3823>

Marina F. Osipenko — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Novosibirsk State Medical University.
Contact information: ngma@bk.ru;
630091, Novosibirsk, Krasny Ave., 52.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5156-2842>

Alexander I. Valuisikh — Resident, Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences.
Contact information: valuisikh99@mail.ru;
630089, Novosibirsk, Borisa Bogatkova str., 175/1.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-6776-7583>

Ekaterina Yu. Valuisikh — Cand. Sci. (Med.), Docent, Associate Professor at the Department of Therapy, Hematology and Transfusiology of the Faculty of Continuing Education and Retraining of Physicians, Novosibirsk State Medical University.
Contact information: valuisikh@mail.ru;
630091, Novosibirsk, Krasny Ave., 52.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-1286-8273>

Irina O. Svetlova — Cand. Sci. (Med.), Docent, Associate Professor at the Department of Therapy, Hematology and Transfusiology of the Faculty of Continuing Education and Retraining of Physicians, Novosibirsk State Medical University; Gastroenterologist, Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences.
Contact information: iosvetlova@yandex.ru;
630091, Novosibirsk, Krasny Ave., 52.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-9744-6144>

Поступила: 11.07.2024 Принята: 21.09.2024 Опубликовано: 30.12.2024
Submitted: 11.07.2024 Accepted: 21.09.2024 Published: 30.12.2024