



# Метаболические и генетические детерминанты нарушения липидного обмена при неалкогольной жировой болезни печени

О.Ю. Кытикова\*, Т.П. Новгородцева, Ю.К. Денисенко, Д.А. Ковалевский

*Владивостокский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» — Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, Владивосток, Российская Федерация*

**Цель** — представить данные литературы о метаболических и генетических механизмах нарушения синтеза жирных кислот (ЖК) в развитии и прогрессировании неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП).

**Основное содержание.** НАЖБП — широко распространенное заболевание, прогрессирующее от стеатоза до неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), которое увеличивает риск развития цирроза, печеночной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциномы. Прогрессирование НАЖБП и развитие НАСГ тесно связаны с нарушениями липидного метаболизма, обусловленными не только недостаточным алиментарным поступлением жирных кислот, но и снижением эффективности процесса их эндогенной переработки. В регуляции метаболизма жирных кислот участвуют ферменты десатуразы (FADS1, FADS2) и элонгазы (ELOVL2 и ELOVL5) жирных кислот. Десатуразы кодируются генами десатураз жирных кислот *FADS1* и *FADS2*. Полиморфизм в генах десатураз жирных кислот определяет эффективность эндогенной переработки ПНЖК. Нарушения активности *FADS1* и *FADS2* и их генов сопровождаются дерегуляцией метаболического пути, участвующего в биосинтезе жирных кислот, и приводят к повреждению клеточных мембран, в которых фосфолипиды являются основными компонентами. Прогрессирование НАЖБП связывают с мощной токсичностью липидов, высвобождаемых в паренхиме печени при потере целостности биомембран клеток.

**Заключение.** Дальнейшее изучение генетических механизмов НАЖБП, вовлеченных в регуляцию метаболизма жирных кислот, позволит глубже понять патогенез данного многофакторного заболевания.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, жирные кислоты, десатуразы жирных кислот, гены десатураз жирных кислот

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Кытикова О.Ю., Новгородцева Т.П., Денисенко Ю.К., Ковалевский Д.А. Метаболические и генетические детерминанты нарушения липидного обмена при неалкогольной жировой болезни печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(2):15–25. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-2-15-25>

## Metabolic and Genetic Determinants of Lipid Metabolism Disruption in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

Oksana Yu. Kytikova\*, Tatyana P. Novgorodtseva, Yulia K. Denisenko, Daniil A. Kovalevsky

*Far Eastern Scientific Centre for Physiology and Respiratory Pathology, Vladivostok Branch, Research Institute of Medical Climatology and Reconstructive Treatment, Vladivostok, Russian Federation*

**Aim.** To present literature data on the metabolic and genetic mechanisms of impaired fatty acid (FA) synthesis in the development and progression of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

**General findings.** NAFLD is a widespread disease progressing from steatosis to non-alcoholic steatohepatitis (NASH), increasing the risk of cirrhosis, liver failure and hepatocellular carcinoma. Progression of NAFLD and the development of NASH are closely related to lipid metabolism disorders caused not only by insufficient alimentary intake of fatty acids, but also by a decrease in the efficiency of their endogenous processing. The regulation of fatty acid metabolism involves enzymes desaturase (FADS1, FADS2) and elongase (ELOVL2 and ELOVL5) fatty acids. Desaturases are encoded by the *FADS1* and *FADS2* genes for fatty acid desaturases. Polymorphisms in the genes of fatty acid desaturases determine the effectiveness of PUFA endogenous processing. Violations in the activity of *FADS1* and *FADS2* and their genes are accompanied by dysregulation of the metabolic pathway involved in the biosynthesis of fatty acids. This leads to the damage of cell membranes, whose main components are represented by phospholipids. The progression of NAFLD is associated with the powerful toxicity of lipids released in the liver parenchyma upon the loss of the cell biomembrane integrity.

**Conclusions.** Further research into the NAFLD genetic mechanisms regulating the metabolism of fatty acids appears to be promising for a deeper understanding of the pathogenesis of this multifactorial disease.

**Keywords:** non-alcoholic fatty liver disease, fatty acids, fatty acid desaturase, fatty acid desaturase genes

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

**For citation:** Kytikova O.Yu., Novgorodtseva T.P., Denisenko Yu.K., Kovalevsky D.A. Metabolic and Genetic Determinants of Lipid Metabolism Disruption in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2020;30(2):15–25. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-2-15-25>

## Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) охватывает широкий спектр поражений данного органа, начиная от стеатоза и заканчивая развитием неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), фиброза и цирроза [1]. Данная патология поражает приблизительно 24 % населения мира [2]. В то же время НАЖБП характеризуется различной распространенностью в зависимости от географического района, возраста и наличия других факторов риска, таких как диабет [3, 4]. Например, ее распространенность в США составляет 33,6 % среди взрослого населения и 10–20 % среди детей, в Европе и в Азии – 25 % [5]. Стоит отметить, что в связи с высокой распространенностью НАЖБП и ее ассоциацией с ожирением, инсулинорезистентностью, сахарным диабетом II типа (СД II), метаболическим синдромом, дислипидемией это заболевание также является основным фактором сердечно-сосудистого риска в популяции [6]. Кроме того, НАЖБП может быть обнаружена у лиц, не страдающих ожирением, а ее распространенность в этой группе может варьировать от 3,5 до 27 % [7, 8]. НАЖБП также увеличивает тяжесть и прогрессирование других заболеваний печени, таких как гепатит С, гемохроматоз. Считается, что заболеваемость НАЖБП превалирует среди мужчин, однако достаточно часто поражает и женщин [9]. Гендерный фактор развития НАЖБП нуждается в дальнейшем изучении, несмотря на разнообразие причин, определяющих гендерно-специфические реакции на диету с высоким содержанием жиров (гормональный статус, возраст и др.) [10]. Неалкогольная жировая болезнь печени является наиболее распространенным хроническим заболеванием печени не только у взрослых, но и у детей (от 8–17 до 38 % среди тучных детей) [6, 11].

Если простой стеатоз (избыточное накопление жира в форме триглицеридов в печени), наблюдаемый при НАЖБП, имеет доброкачественный характер течения, то прогрессирование заболевания до НАСГ увеличивает риск развития фиброза, цирроза, печеночной недостаточности, гепатоцеллюлярной карциномы и, соответственно, повышает риск смерти [2]. Ожидается, что к 2030 году НАЖБП и ее прогрессирующая форма НАСГ будут главным показанием к трансплантации печени [12]. Известно, что НАСГ, в дополнение к стеатозу, характеризуется повреждением гепатоцитов и вос-

палением, представляя собой наиболее тяжелую форму НАЖБП [13]. Исследования, описанные в литературе о смертности от НАЖБП и НАСГ, не являются окончательными из-за неопределенности и противоречивости имеющихся данных [13]. Достоверно установлено, что самый высокий риск смерти обнаруживается у пациентов с НАСГ, имеющих прогрессирующий фиброз [14]. Учитывая быстрый рост числа больных НАЖБП и НАСГ и сопутствующих им метаболических заболеваний у детей и взрослых, формирующих тяжелое экономическое бремя для мировой экономики, существует настоятельная необходимость в детальном выяснении этиопатогенеза основного заболевания для поиска методов лечения [15].

В патогенезе НАЖБП и НАСГ участвуют многие составляющие, в частности нарушение питания (высококалорийная диета, избыток насыщенных жиров, рафинированных углеводов) [16, 17], малоподвижный образ жизни, факторы окружающей среды [18]. Важную роль играет микробиом кишечника [19, 20], адаптивный иммунитет [21], инсулинорезистентность [8], гормоны жировой ткани [14] и эпигенетические факторы [22].

Клинические и доклинические исследования показали, что НАЖБП ассоциируется со значительными изменениями в соотношении классов липидов печени. При увеличении содержания насыщенных и мононенасыщенных жирных кислот (ЖК) уменьшается содержание омега 3 ( $\omega 3$  или n-3) и омега 6 ( $\omega 6$  или n-6) длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) и нарушается их соотношение в пользу  $\omega 6$  ПНЖК. Известно, что  $\omega 3$  и  $\omega 6$  ПНЖК относятся к ключевым липидным компонентам, необходимым для роста и развития организма, которые поступают с пищей [23]. Данные ПНЖК являются биоактивными молекулами мембранных фосфолипидов, субстратами для синтеза эйкозаноидов и проразрешающих липидных медиаторов, играющими ключевую роль в воспалительных процессах, а также модуляторами экспрессии генов [24]. Гипотриглицеридемический, инсулинсенбилизирующий и противовоспалительный эффекты  $\omega 3$  ПНЖК активно изучают при терапии различных заболеваний, в частности НАЖБП и НАСГ.

Несмотря на тесную ассоциативную связь НАЖБП и НАСГ с инсулинорезистентностью, ожирением и метаболическим синдромом, не каждый пациент с этой патологией имеет НАЖБП и НАСГ, и не все больные с НАЖБП и НАСГ имеют эти факторы риска. Известно, что на риск

развития НАЖБП и НАСГ влияют не только особенности образа жизни, связанные с липидным обменом, но и генетическая предрасположенность, определяющая индивидуальную восприимчивость к развитию данных и сопутствующих им заболеваний, а также ответу на лечение [25]. В то же время генетическая регуляция эндогенного липидного метаболизма слабо изучена.

Метаболизм  $\omega 6$  и  $\omega 3$  ПНЖК контролируется элонгазами жирных кислот 2 и 5 (ELOVL2, ELOVL5) и десатуразами жирных кислот —  $\Delta 5$  десатуразой (delta-5 desaturase (D5D) либо FADS1) и  $\Delta 6$  десатуразой жирных кислот (delta-6 desaturase (D6D) либо FADS2) [26, 27]. Данные десатуразы кодируются соответствующими генами десатураз жирных кислот 1 и 2 (FADS1, FADS2) [28]. Полиморфизм в генах десатураз жирных кислот определяет эффективность эндогенной переработки ПНЖК. В этой связи изучение взаимосвязи нарушений липидного метаболизма и генетических факторов, контролирующих метаболизм жирных кислот, может являться крайне важным направлением для разработки эффективного лечения больных с НАЖБП и НАСГ.

В обзоре систематизированы данные литературы о метаболических и генетических механизмах нарушения синтеза ЖК в развитии и прогрессировании НАЖБП. В базах данных PubMed и Elibrary проводился поиск информации за последние пять лет по выбранным критериям включения. Информационные запросы включали следующую совокупность ключевых слов: «неалкогольная жировая болезнь печени, жирные кислоты, десатуразы жирных кислот, гены десатураз жирных кислот».

### Метаболизм жирных кислот

Полиненасыщенные жирные кислоты считают важными регуляторами здоровья и развития человека, а десатуразы ЖК играют ключевую роль в их синтезе [17]. Многие исследования десатураз жирных кислот показали, что гены десатураз жирных кислот тесно связаны с различными физиологическими и патологическими состояниями человека [18]. Таким образом, понимание функций и регулирования метаболизма ПНЖК является крайне важным направлением современных исследований.

Наблюдаемый среди мирового населения высокий уровень потребления  $\omega 6$  и недостаточная обеспеченность  $\omega 3$  ПНЖК привели к их неблагоприятному соотношению в пользу  $\omega 6$  ПНЖК, обладающих провоспалительными свойствами. Эндогенный синтез  $\omega 6$  и  $\omega 3$  ПНЖК осуществляется последовательными стадиями элонгации и десатурации незаменимых жирных кислот и их производных. Незаменимыми, или эссенциальными, жирными кислотами, которые должны быть получены из ежедневного рациона, являются  $\alpha$ -линоленовая (18:3 $\omega 3$ ) и линолевая (18:2 $\omega 6$ ) [29]. Млекопита-

ющие не могут синтезировать данные кислоты ввиду отсутствия ферментов, катализирующих введение двойных связей в цепь жирной кислоты далее 9-го углеродного атома [18, 30]. Линолевая и  $\alpha$ -линоленовая кислоты превращаются в ЖК с более длинной цепочкой путем элонгации углеродной цепи жирных кислот и десатурации. Поступающая с пищей линолевая кислота преобразуется последовательно в  $\gamma$ -линоленовую (18:3 $\omega 6$ ), дигомо- $\gamma$ -линоленовую (20:3 $\omega 6$ ), арахидоновую (20:4 $\omega 6$ ), адреновую (докозотетраеновую) (22:4 $\omega 6$ ), тетракозатетраеновую (24:4 $\omega 6$ ), тетракозапентаеновую (24:5 $\omega 6$ ) и  $\omega 6$  докозапентаеновую (22:5 $\omega 6$ ) кислоты. В свою очередь,  $\alpha$ -линоленовая кислота преобразуется в жирные кислоты  $\omega 3$  семейства: стериновую (18:4 $\omega 3$ ), эйкозатетраеновую (20:4 $\omega 3$ ), эйкозапентаеновую (20:5 $\omega 3$ ),  $\omega 3$  докозапентаеновую (22:5 $\omega 3$ ), тетракозапентаеновую (24:5 $\omega 3$ ), тетракозагексаеновую (24:6 $\omega 3$ ) и докозагексаеновую кислоты (22:6 $\omega 3$ ) (табл. 1).

Основные метаболические пути, контролирующие метаболизм липидов в печени, включают липогенез *de novo*, окисление жирных кислот, образование липопротеинов очень низкой плотности, катаболизм триглицеридов и поглощение неэтерифицированных жирных кислот, мобилизованных из жировых запасов [30, 31].

Жирнокислотный состав липидов и тканей крови изменяется в зависимости от питания, но чрезвычайно важную роль в поддержании гомеостаза организма играет эндогенный метаболизм жирных кислот, который регулируется генетически [28].

Метаболизм  $\omega 6$  и  $\omega 3$  ПНЖК контролируется ферментами, расположенными в эндоплазматическом ретикулуме клетки. К ним относятся ELOVL2, ELOVL5, D5D (FADS1) и D6D (FADS2) [26, 27].

Схема биосинтеза незаменимых жирных кислот  $\omega 6$  и  $\omega 3$  семейств представлена на рисунке 1.

При участии FADS2 из 18:3 $\omega 3$  образуется 18:4 $\omega 3$ , которая под действием ELOVL5 превращается в 20:4 $\omega 3$ . Далее при участии  $\Delta 5$ -десатуразы образуется 20:5 $\omega 3$ . Ранее считалось, что дальнейший путь метаболических превращений жирных кислот проходит при участии  $\Delta 4$ -десатуразы и 22:6 $\omega 3$  является продукцией данного фермента. Однако позже был описан биосинтез докозагексаеновой кислоты через  $\Delta 6$  десатуразный путь, который включает микросомальное элонгирование цепи 22:5 $\omega 3$  до 24:5 $\omega 3$  с последующей десатурацией в позиции 6 до 24:6 $\omega 3$ . Далее этот продукт метаболизирует через  $\beta$ -окисление до 22:6 $\omega 3$  в пероксисомах. В соответствии с новым взглядом на биосинтез данной кислоты в клетках печени стало очевидно, что как 18:3 $\omega 3$ , так и 24:5 $\omega 3$  могут быть субстратом для десатурации 6-й позиции жирной кислоты [32].

Аналогичный путь через стадию образования 24-углеродного интермедиатора доказан и при биосинтезе  $\omega 6$  докозапентаеновой кислоты (22:5 $\omega 6$ ) в гепатоцитах. На первом этапе при участии FADS2

Таблица 1. Жирные кислоты  $\omega 3$  и  $\omega 6$  семейств, синтезируемые из  $\alpha$ -линоленовой и линолевой кислот  
 Table 1. Fatty acids of the  $\omega 3$  and  $\omega 6$  families synthesised from  $\alpha$ -linolenic and linoleic acids

Жирные кислоты $\omega 6$ семейства, синтезируемые из 18:2 $\omega 6$ $\omega 6$ fatty acids synthesised from 18:2 $\omega 6$		Жирные кислоты $\omega 3$ семейства, синтезируемые из 18:3 $\omega 3$ $\omega 3$ fatty acids synthesised from 18:3 $\omega 3$	
Название Name	Липидная формула Lipid formula	Название Name	Липидная формула Lipid formula
$\gamma$ -линоленовая $\gamma$ -linolenic	18:3 $\omega 6$	стиридовая stioride	18:4 $\omega 3$
дигомо- $\gamma$ -линоленовая digomo- $\gamma$ -linolenic	20:3 $\omega 6$	эйкозатетраеновая eicosatetraenic	20:4 $\omega 3$
арахидоновая arachidonic	20:4 $\omega 6$	эйкозапентаеновая eicosapentaenic	20:5 $\omega 3$
адреновая (докозотетраеновая) adrenal (docosotetraenic)	22:4 $\omega 6$	$\omega 3$ докозапентаеновая $\omega 3$ docosapentaenoic	22:5 $\omega 3$
тетракозатетраеновая tetracosatetraenic	24:4 $\omega 6$	тетракозапентаеновая tetracosapentaenoic	24:5 $\omega 3$
тетракозапентаеновая tetracosapentaenoic	24:5 $\omega 6$	тетракозагексаеновая tetracosahexaenoic	24:6 $\omega 3$
$\omega 6$ докозапентаеновая $\omega 6$ docosapentaenoic	22:5 $\omega 6$	докозагексаеновая docosahexaenoic	22:6 $\omega 3$

из 18:2 $\omega 6$  образуется 18:3 $\omega 6$ , которая с последующей элонгацией цепи (ELOVL5) метаболизирует в 20:3 $\omega 6$ . Далее под действием FADS1 происходит

образование 20:4 $\omega 6$ . Дальнейшая элонгация арахидоновой кислоты (ELOVL5 и ELOVL2) в присутствии малонил-СоА и НАДФН приводит к образованию 22:4 $\omega 6$  и 24:4 $\omega 6$ . Именно на данном этапе вновь подключается  $\Delta 6$  десатураза и 24:4 $\omega 6$  превращается в 24:5 $\omega 6$ , а затем в результате  $\beta$ -окисления синтезируется 22:5 $\omega 6$ . Итак, 22:4 $\omega 6$  является предшественником 22:5 $\omega 6$ , однако данный путь не зависит от ацил-СоА-зависимой  $\Delta 4$  десатуразы и требует межклеточного перемещения между эндоплазматическим ретикуломом и центром  $\beta$ -окисления.

На основании представленных данных общепринятое положение о том, что 22:4 $\omega 6$  и 22:5 $\omega 3$  десатурируются в позиции 4 жирной кислоты митохондриальной ацил-СоА-независимой десатуразой было опровергнуто. Синтез 22:6 $\omega 3$  и 22:5 $\omega 6$  включает образование в эндоплазматическом ретикулуме жирных кислот с 24 атомами и их дальнейшее перемещение в центр для  $\beta$ -окисления. Учитывая, что ЖК могут быть субстратом для пероксисомального окисления, они вовлечены в регуляцию состава жирных кислот липидов мембран.

Десатуразы кодируются соответствующими генами десатураз жирных кислот (*FADS1*, *FADS2* и *FADS3*) [28]. Гены *FADS1* и *FADS2* расположены на длинном плече 11-й хромосомы человека и в 19-й хромосоме — у мышей. Со времени разработки методов клонирования было зарегистрировано и клонировано много генов десатураз из разных видов.

Таким образом, для нормального функционирования организма необходимо не только поддержание алиментарного баланса  $\omega 3$  и  $\omega 6$  ПНЖК, но и эффективность процесса их эндогенной переработки при участии десатураз и генов, их кодирующих. Экспериментальные исследования под-

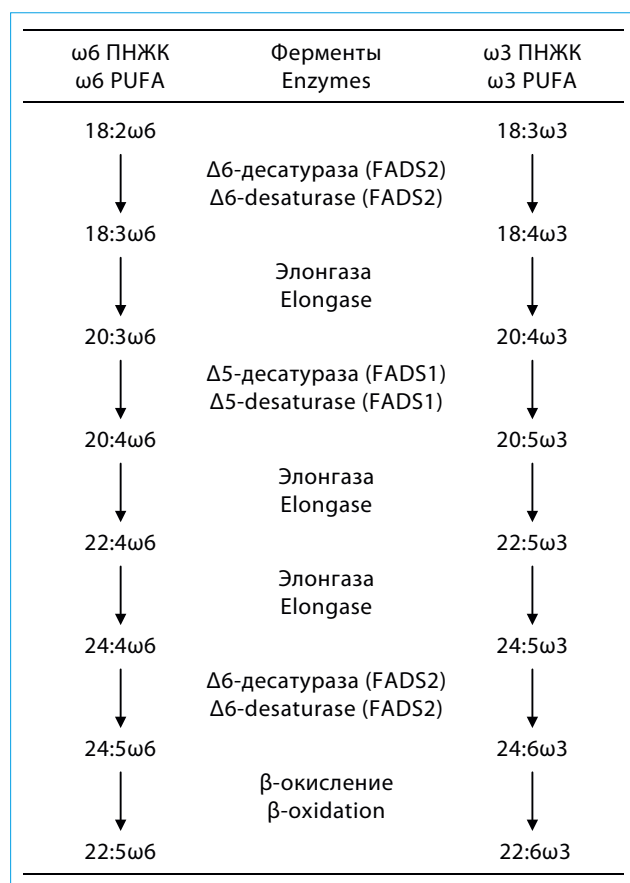


Рис. 1. Схема биосинтеза незаменимых жирных кислот  $\omega 6$  и  $\omega 3$  семейств

Fig. 1. The biosynthesis of  $\omega 6$  and  $\omega 3$  essential fatty acids

черкуют их значимость не только для здорового развития организма, но и указывают на вовлеченность в патогенез многих распространенных заболеваний, в частности НАЖБП и НАСГ, с которыми они ассоциированы [26, 33–36]. В этой связи изучение нарушений метаболизма жирных кислот при НАЖБП и НАСГ может являться перспективным направлением для разработки методов эффективного лечения данных заболеваний.

### Нарушение метаболизма жирных кислот при неалкогольной жировой болезни печени

Нарушение гомеостатических механизмов, контролирующих липидный обмен, приводит к накоплению жира в печени и развитию патологических процессов в данном органе. Высокожировая диета крыс приводила к снижению уровня ПНЖК в тканях печени [37]. При НАЖБП и НАСГ наблюдались как накопление нейтральных липидов в клетках печени (триглицеридов, эфиров холестерина), так и изменения в гомеостазе длинноцепочечных жирных кислот [35, 38]. Уровни ПНЖК — эйкозапентаеновой, докозагексаеновой и арахидоновой в общих липидах печени были существенно ниже при прогрессировании НАЖБП, чем при простом стеатозе [39]. В нескольких исследованиях продемонстрирован не только дефицит  $\omega 3$  ПНЖК, но и высокое соотношение  $\omega 6/\omega 3$  при НАЖБП и НАСГ в липидах печени [20, 34].

Известно, что  $\omega 6$  ПНЖК индуцируют развитие воспаления, в то время как  $\omega 3$  ПНЖК обладают способностью модулировать его активность [23]. Именно соотношение  $\omega 3/\omega 6$  ПНЖК имеет важное значение для реализации противовоспалительных функций  $\omega 3$  ПНЖК. Эффекты ПНЖК опосредуются биологически активными липидными медиаторами. Как арахидоновая кислота, так и докозагексаеновая и эйкозапентаеновая жирные кислоты могут выступать в качестве прекурсоров производства эндогенных специализированных про разрешающих медиаторов (specialized pro-resolving mediators, SPM), участвующих в разрешении воспаления [40]. Соответственно при нарушении метаболизма  $\omega 6$  и  $\omega 3$  ПНЖК не только активируется синтез провоспалительных липидных медиаторов, к которым относят эйкозаноиды (простагландин, циклопентенон, тромбоксан А<sub>2</sub>, лейкотриены), но и нарушается процесс переключения синтеза эйкозаноидов на образование SPM (резольвины, протектины, марезины и липоксины), участвующих в разрешении воспаления [24]. В этой связи нарушение соотношения  $\omega 6/\omega 3$  ПНЖК обуславливает не только инициацию, но и хронизацию воспаления, влияя на профиль биоактивных липидных медиаторов и доступность жирных кислот в тканях.

Поскольку патогенез НАЖБП начинается с накопления липидов в печени и развития воспаления, прогрессирующего до развития фиброза, считалось, что увеличение уровня эндогенных  $\omega 3$  ПНЖК может служить эффективной терапевтической страте-

гией, направленной на купирование воспалительного процесса и облегчение течения НАЖБП, а также предотвращение его прогрессирования до НАСГ [41]. В то же время в литературе существуют довольно противоречивые результаты исследований в отношении терапевтической эффективности  $\omega 3$  ПНЖК при стеатозе, НАЖБП и НАСГ. Наряду с сильными сторонами использования добавок  $\omega 3$  ПНЖК при данных заболеваниях существует и ряд ограничений, которые необходимо учитывать [31]. Гипотриглицеридемический и противовоспалительный эффекты  $\omega 3$  ПНЖК активно изучаются в терапии НАЖБП и НАСГ. Было показано, что  $\omega 3$  ПНЖК также оказывают влияние на рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом (PPAR), стерол регуляторный элемент-связывающий белок 1 (SREBP-1c) и углевод-реагирующий элемент-связывающий белок (ChREBP), участвующие в метаболизме липидов печени [42]. Кроме того,  $\omega 3$  ПНЖК могут модулировать липидный обмен, усиливая  $\beta$ -окисление жирных кислот и уменьшая липогенез *de novo* [41].

В исследовании К. Musa-Veloso и соавт. показано, что  $\omega 3$  ПНЖК играют важную роль в терапии стеатоза и НАЖБП [43]. Применение  $\omega 3$  ПНЖК уменьшает проявления стеатоза через год от начала лечения [44]. Влияние  $\omega 3$  ПНЖК на НАСГ довольно противоречиво [45]. Недавнее исследование с использованием протеомного подхода и липидомного анализа плазмы показало, что прием  $\omega 3$  ПНЖК в течение шести месяцев улучшает маркеры липогенеза, сдвигает энергетический гомеостаз клеток в сторону митохондриального бета-окисления и уменьшает гистологические признаки стеатоза при НАСГ [46]. В работе E. Scorletti и соавт. продемонстрировано, что  $\omega 3$  ПНЖК снижают только уровень триглицеридов в печени, но не уменьшают признаки стеатогепатита [47]. Так, мыши с повышенным эндогенным уровнем  $\omega 3$  ПНЖК и соотношением  $\omega 3/\omega 6$  ПНЖК не защищены от развития НАСГ, несмотря на отсроченное начало развития заболевания [48]. Эти данные указывают на то, что алиментарные  $\omega 3$  ПНЖК обладают ограниченным терапевтическим потенциалом в отношении НАСГ. Известно, что докозагексаеновая и эйкозапентаеновая кислоты не эквивалентны по своему воздействию на системное воспаление [49, 50] или параметры НАСГ [51]. Доклинические исследования на мышах подтверждают выводы о том, что докозагексаеновая кислота превосходит эйкозапентаеновую в управлении маркерами НАСГ (стеатозом, воспалением и фиброзом) [36]. Дальнейшие крупномасштабные рандомизированные контролируемые исследования необходимы для подтверждения эффективности  $\omega 3$  ПНЖК при лечении НАЖБП/НАСГ. Кроме того, внутри популяции наблюдается неоднородность ответной реакции на добавление  $\omega 3$  ПНЖК, которая может быть обусловлена генетическим фоном [34, 52]. Генетические факторы могут играть значительную

роль в восприимчивости к заболеваниям на более ранней стадии развития человека по сравнению с другими факторами. Важную роль в патогенезе развития НАЖБП и НАСГ играет и эффективность процесса эндогенной переработки  $\omega 3$  и  $\omega 6$  ПНЖК, определяющегося генами десатураз жирных кислот.

### Роль десатураз жирных кислот в развитии и прогрессировании неалкогольной жировой болезни печени

Как упоминалось выше, метаболизм ПНЖК контролируется десатуразами жирных кислот.

Снижение активности FADS1 и FADS2 было обнаружено в печени, полученной от мышей или крыс, подвергшихся диете с высоким содержанием жира [37, 53]. Такая же тенденция наблюдалась у пациентов с НАЖБП [54]. По другим данным, активность FADS2 в плазме крови у пациентов с НАЖБП выше, чем у здоровых, в то время как активность FADS1 у пациентов с НАЖБП ниже [55].

Недавние исследования показали, что FADS1 участвует в развитии НАЖБП у взрослых [56]. Снижение функции FADS1 в печени сильно коррелирует не только с НАЖБП, но и с фиброзом и НАСГ [34, 35]. Эта корреляция может быть опосредована измененными молекулярными путями, участвующими в липидном гомеостазе. Возможно, недостаточная функция FADS1 приводит к молекулярным и патологическим изменениям в печени уже на ранних стадиях развития заболевания. Нарушения активности FADS1 приводят к дерегуляции метаболического пути, участвующего в синтезе жирных кислот, и повреждению клеточных мембран, в которых фосфолипиды являются основными компонентами. Нарушение структуры мембран сопровождается селективным накоплением в паренхиме печени жирных кислот, которые представляют собой высокотоксичную смесь для гепатоцитов [35].

Немаловажная роль в патофизиологических механизмах развития НАЖБП и НАСГ отводится FADS2, так как  $\Delta 6$  десатураза вовлечена в процесс синтеза 22:6 $\omega 3$  и 22:5 $\omega 6$  дважды [32]. Кроме ее участия на начальном этапе синтеза незаменимых жирных кислот  $\omega 6$  и  $\omega 3$  семейств, этап синтеза 22:6 $\omega 3$  из 24:5 $\omega 3$  и 22:5 $\omega 6$  из 22:4 $\omega 6$  также проходит через  $\Delta 6$  десатуразный путь. В соответствии с открытием данного пути биосинтеза 22:6 $\omega 3$  установлено, что не только 18:3 $\omega 3$ , но и 24:5 $\omega 3$  может быть субстратом для десатурирования 6-й позиции жирной кислоты. Концентрация FADS2 в сыворотке крови положительно коррелировала с развитием ишемической болезни сердца (ИБС) при НАЖБП [57].

Активность FADS1 связана с низким риском развития СД II, в то время как активность FADS2 — с инсулинорезистентностью и снижением толерантности к глюкозе и повышенным риском развития СД II [58]. Продемонстрирова-

но, что FADS1 может влиять на окисленные производные линолевой кислоты, которые связаны с метаболическим синдромом [59]. Описано влияние FADS на развитие ИБС. Однако в другом метаанализе, изучающем ассоциации между биомаркерами  $\omega 3$  ПНЖК и ИБС, не было выявлено значимого взаимодействия, идентифицированного FADS для развития ИБС [60]. Учитывая, что ряд больных НАЖБП и НАСГ демонстрируют тесную связь с СД II и метаболическим синдромом, наблюдаемое у них изменение активности FADS1 свидетельствует о важной роли десатураз жирных кислот в развитии данной ассоциации.

Таким образом, FADS1 и FADS2 играют значимую роль в патогенезе НАЖБП, накоплении токсичных липидов в печени и прогрессировании НАСГ. Необходимо дальнейшее подтверждение потенциальной ценности изучения роли FADS1 и FADS2 в патогенезе, профилактике и лечении НАЖБП и НАСГ, в частности с помощью проспективных клинических исследований. Будущие исследования должны быть нацелены на идентификацию генетических составляющих, участвующих в метаболизме ПНЖК и ответе на лечение, чтобы гарантировать эффективную, персонализированную терапию НАЖБП.

### Роль полиморфизма генов десатураз в развитии и прогрессировании неалкогольной жировой болезни печени

Уровни ПНЖК в крови поддерживаются диетой и эндогенным синтезом с помощью десатураз жирных кислот, кодируемых генами FADS1 и FADS2 соответственно.

Генетические локусы, которые влияют на концентрации  $\omega 6$  и  $\omega 3$  ПНЖК в плазме, являются общими для разных этнических групп [61]. Устойчивые геномные ассоциации установлены с линоленовой и линолевой,  $\gamma$ -линоленовой, дигомо- $\gamma$ -линоленовой и арахидоновой кислотами, а также активностью  $\Delta 6$ -десатуразы в локусе FADS1/FADS2 [61]. Снижение уровня ПНЖК, эйкозапентаеновой, докозагексаеновой и арахидоновой кислот в общих липидах печени наблюдается как при простом стеатозе, так и при НАЖБП и НАСГ. Однако снижение данных длинноцепочечных ЖК более выражено при НАСГ, чем при простом стеатозе, что может быть связано с гиперэкспрессией генов FADS1, FADS2 [39]. Направление корреляций между уровнем ПНЖК и экспрессией генов также было разным при НАЖБП и НАСГ. Возможно, содержание ПНЖК модулирует экспрессию генов или экспрессия генов влияет на содержание ПНЖК по-разному в зависимости от тяжести заболевания [39].

Исследования геномных ассоциаций выявили связи между полиморфизмами FADS1-FADS2 не только с концентрациями ПНЖК, но и с уровнями холестерина ЛПВП (липопротеины высокой плотности), холестерина ЛПНП (липопротеины

низкой плотности), а также уровнем триглицеридов в плазме [62]. Однако, по данным J. Dumont и соавт., эти ассоциации не были изменены путем приема линоленовой кислоты с пищей. В то время как потребление линоленовой кислоты с пищей может модулировать связь между вариантами генов *FADS* и концентрацией холестерина ЛПВП, окружностью талии и индексом массы тела. Лица, несущие минорный аллель rs174547, могли бы извлечь выгоду при снижении потребления линоленовой кислоты с пищей [63]. Результаты исследования X. Hermant и соавт. позволили идентифицировать *FADS1* rs174546 как вариант, который может объяснить ассоциации между полиморфизмами *FADS1-FADS2* и липидными нарушениями [62].

Гипотриглицеридемический эффект морских  $\omega 3$  ПНЖК достаточно хорошо изучен [64]. Тем не менее межиндивидуальная гетерогенность в уровне триглицеридов после приема  $\omega 3$  ПНЖК наблюдалась многими исследовательскими группами. Например, у 29 % пациентов не было выявлено снижения концентрации триглицеридов после 6-недельного приема  $\omega 3$  ПНЖК [65]. Генетический профиль является важным в прогнозировании снижения концентрации триглицеридов при приеме  $\omega 3$  ПНЖК и может быть использован для выявления лиц, которые с наибольшей вероятностью могут получить клиническую пользу [64]. Потребление  $\omega 3$  ПНЖК также сопровождается сопутствующим гипотриглицеридемическому эффекту снижением чувствительности к инсулину, но сильно варьирует среди субъектов, что обусловлено различным генетическим фоном [66]. Субъекты, подвергающиеся риску снижения чувствительности к инсулину, могут быть идентифицированы с использованием подходов точного питания на генетической основе.

Снижение в печени транскрипции генов *FADS1* сопровождается повышенным риском развития НАЖБП у детей [34]. Особенно связаны с изменением молекулярных путей, участвующих в НАЖБП, низкофункциональные аллели генов *FADS1*. Кроме того, дети с НАЖБП, которые являются носителями низкофункциональных аллелей генов *FADS1*, демонстрируют лучший ответ на добавление алиментарных  $\omega 3$  ПНЖК [34]. В связи с этим генетическая изменчивость метаболизма  $\omega 3$  ПНЖК, возможно, играет основную роль в ответе на лечение. Известно, что обогащение диеты  $\omega 3$  ПНЖК улучшает клиническое течение НАЖБП у детей [67]. В то же время в ряде других исследований показаны противоречивые результаты применения алиментарных ПНЖК у взрослых. Кроме того, индивидуальный ответ на введение в диету  $\omega 3$  ПНЖК был признан ключевым фактором, влияющим на терапевтическую эффективность [68, 69]. Изучение аллелей генов *FADS1* может быть полезным в прогнозировании ответа на лечение  $\omega 3$  ПНЖК и у взрослых пациентов. В экспериментальных исследованиях продемонстрировано, что снижение активности *FADS1*

не зависит от диеты и ожирения [35, 70]. Однако полиморфизм генов *FADS1* rs174550 модифицирует влияние приема линоленовой кислоты на состав жирных кислот липидов плазмы [71].

Полиморфизм генов *FADS* способен изменять состав жирных кислот плазмы и играть защитную роль в развитии СД II, который ассоциирован с НАЖБП [33]. Уровни сывороточных и эритроцитарных  $\omega 3$  ПНЖК не были связаны с риском развития СД II, в то время как диетическое потребление  $\omega 3$  ПНЖК коррелировало с данным признаком. Влияние потребления  $\omega 3$  ПНЖК на ассоциации между полиморфизмом генов *FADS* и СД II требует изучения. Ишемическая болезнь сердца также ассоциирована с НАЖБП [7, 8]. Продукт экспрессии гена *FADS2* был значительно повышен у пациентов с НАЖБП в сочетании с ИБС, тогда как полиморфизм *FADS2* rs3834458 не демонстрировал данной связи [57].

В последнее время прогрессирование НАЖБП и НАСГ связывают с изменениями эпигенетических механизмов, включая метилирование ДНК [72, 73]. Поскольку изменения в метилировании ДНК влияют на экспрессию генов и регулируются как генетическими факторами, так и факторами питания, метилирование ДНК является потенциальным этапом взаимодействия генома и диетических факторов [74, 75]. НАСГ ассоциируется с повышенной экспрессией мРНК *FADS2* и активностью  $\Delta 6$ -десатуразы, кодируемой *FADS2* [70]. Более того, варианты генов в кластере генов *FADS1/2* влияют на активность десатуразы через измененное метилирование ДНК [76]. Высокая активность  $\Delta 6$ -десатуразы у пациентов с НАСГ связана с низким метилированием ДНК двух сайтов: cg06781209 и cg07999042. Сайт cg07999042 связан с риском развития СД II у мужчин с низкой массой тела при рождении [77]. Измененное метилирование ДНК нескольких генов, в свою очередь, связано с ожирением, СД II и НАСГ [78].

В исследовании P. Walle и соавт. у больных НАЖБП была обнаружена ассоциация высокой экспрессии мРНК *FADS2* и активности сывороточной  $\Delta 6$ -десатуразы с более низкими уровнями метилирования ДНК в сайтах, аннотированных к *FADS2* [79]. Так как уровни метилирования ДНК были связаны с генотипом *FADS2*, это позволяет предположить новый механизм его вклада в патогенез НАЖБП. Более низкие уровни метилирования ДНК cg06781209 и cg07999042 коррелируют с высокой активностью  $\Delta 6$ -десатуразы и с высокой экспрессией мРНК *FADS2* в печени. Аналогичные результаты были продемонстрированы для других генов, участвующих в метаболизме жирных кислот у пациентов с НАЖБП [72]. В то же время метилирование ДНК ни в cg06781209, ни в cg07999042 в *FADS2* не коррелировало с фиброзом или воспалением в печени. Это подтверждает предположение P. Walle и соавт. о том, что нарушение метилирования ДНК в *FADS2* способствует в первую

очередь изменению активности десатураз и развитию стеатоза печени, а не воспаления или фиброза [79]. Можно заключить, что *FADS2* может регулировать активность десатураз посредством метилирования ДНК [80, 81].

Таким образом, изменения транскрипции генов *FADS*, регулирующих метаболизм жирных кислот, могут играть определенную роль в патогенезе НАЖБП и НАСГ.

## Заключение

Неалкогольная жировая болезнь печени является широко распространенным заболеванием, прогрессирующим до неалкогольного стеатогепатита, который увеличивает риск развития цирроза, печеночной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциномы.

С развитием и прогрессированием НАЖБП связан дефицит  $\omega 3$  и  $\omega 6$  ПНЖК. Количество ПНЖК зависит от экзогенного поступления их предшественников (линолевой и  $\alpha$ -линоленовой кислот), а также скорости их эндогенного метаболизма, на которую влияют десатуразы и элонгазы жирных кислот. В регуляции метаболизма жирных кислот также участвуют генетические варианты кластера генов ферментов десатураз и элонгаз.

При НАСГ установлены нарушения регуляции метаболического пути, участвующего в синтезе ПНЖК. Важная роль в данном процессе отводится изменению экспрессии и активности *FADS1* (D5D), *FADS2* (D6D) и элонгазам, при этом *FADS1* признается основным участником прогрессирования НАЖБП в НАСГ. Немаловажная роль в патогенезе НАСГ отводится и *FADS2*, так как  $\Delta 6$  десатураза вовлечена в процесс синтеза 22:6 $\omega 3$  и 22:5 $\omega 6$  дважды. Кроме ее участия на начальном этапе синтеза незаменимых жирных кислот  $\omega 6$  и  $\omega 3$  семейств этап синтеза 22:6 $\omega 3$  из 24:5 $\omega 3$  и 22:5 $\omega 6$  из 22:4 $\omega 6$  также проходит через  $\Delta 6$  десатуразный путь. В соответствии с открытием данного пути биосинтеза 22:6 $\omega 3$  установлено, что не только 18:3 $\omega 3$ , но и 24:5 $\omega 3$  может быть субстратом для десатури-

рования 6-й позиции жирной кислоты. Полиморфизм в генах десатураз жирных кислот определяет эффективность эндогенной переработки ПНЖК.

При нарушении метаболизма ПНЖК активируется синтез провоспалительных липидных медиаторов и сигнальных молекул и нарушается процесс их переключения на образование SPM, участвующих в разрешении острого воспаления. В результате наблюдается активация воспалительного процесса и его последующая хронизация, в частности при НАЖБП и НАСГ.

Высказывается предположение о прямой роли липидов, накопленных в организме больных с НАСГ, и в прогрессировании заболевания за счет их токсичности. Нарушение активности *FADS1* может привести к повреждению клеточных мембран, в которых фосфолипиды являются основными компонентами. Действительно, целостность мембран была изменена в тканях печени больных с НАСГ, и, кроме того, наблюдалось распространение липидов в паренхиме печени, в то время как у больных НАЖБП липиды были расположены в везикулах. Таким образом, потеря целостности мембраны при НАСГ приводит к мощной токсичности липидов, высвобождаемых в паренхиме печени, что способствует прогрессированию патологии. Липотоксичность связана не только с количеством липидов, но и с их специфическим составом и соотношением. Эти результаты открывают новые возможности для дальнейшего развития ранней диагностики и разработки новых терапевтических подходов.

Систематизированные литературные данные демонстрируют, что нарушения активности *FADS1*, *FADS2* и их генов сопровождаются дерегуляцией метаболического пути, участвующего в биосинтезе жирных кислот, что является важным звеном патогенеза НАЖБП. Дальнейшее изучение генетических механизмов НАЖБП, вовлеченных в нарушения регуляции метаболического пути, участвующего в синтезе жирных кислот, позволит глубже понять патогенез данного многофакторного заболевания и его прогрессирования.

## Литература / References

- Huang T.D., Behary J., Zekry A. Non-alcoholic fatty liver disease (nafld): a review of epidemiology, risk factors, diagnosis and management. Intern Med J. 2019. DOI: 10.1111/imj.14709
- Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D., Fazel Y., Henry L., Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. Hepatology. 2016;64(1):73–84. DOI: 10.1002/hep.28431
- Younossi Z.M., Loomba R., Rinella M.E., Bugianesi E., Marchesini G., Neuschwander-Tetri B.A., et al. Current and future therapeutic regimens for nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology. 2018;68(1):361–71. DOI: 10.1002/hep.29724
- Estes C., Razavi H., Loomba R., et al. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. Hepatology. 2018;67:123–133. DOI: 10.1002/hep.29466
- Fan J.G., Kim S.U., Wong V.W.S. New trends on obesity and NAFLD in Asia. J. Hepatol. 2017;67:862–873. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.06.003
- van den Berg E.H., Amini M., Schreuder T.C., Dul-laart R.P., Faber K.N., Alizadeh B.Z., Blokzijl H. Prevalence and determinants of non-alcoholic fatty liver disease in lifelines: a large Dutch population cohort. PLoS One. 2017;12(2):e0171502. DOI: 10.1371/journal.pone.0171502
- Stols-Goncalves D., Hovingh G.K., Nieuwdorp M., Holleboom A.G. NAFLD and atherosclerosis: two sides of the same dysmetabolic coin? Trends endocrinol metab. 2019 Dec;30(12):891–902. DOI: 10.1016/j.tem.2019.08.008
- Sao R., Aronow W.S. association of non-alcoholic fatty liver disease with cardiovascular disease and subclinical atherosclerosis. Archives of Medical Science. 2018;14(6):1233–1244. DOI: 10.5114/aoms.2017.68821
- Ballestri S., Nascimbeni F., Baldelli E., Marrazzo A., Romagnoli D., Lonardo A. NAFLD as a sexual dimorphic disease: Role of gender and reproductive status in

- the development and progression of nonalcoholic fatty liver disease and inherent cardiovascular risk. *Adv Ther.* 2017;34(6):1291–1326. DOI: 10.1007/s12325-017-0536-1
10. *Norheim F., Hui S.T., Kulahcioglu E., Mehrabian M., Cantor R.M., Pan C., et al.* Genetic and hormonal control of hepatic steatosis in female and male Mice. *J Lipid Res.* 2017;58(1):178–187. DOI: 10.1194/jlr.M071522
  11. *Mencin A.A., Loomba R., Lavine J.E.* Caring for children with NAFLD and navigating their care into adulthood. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2015;12:617–628. DOI: 10.1038/nrgastro.2015.146
  12. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO) Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016;64(6):1388–1402. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.004
  13. *Bril F., Cusi K.* Management of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: A Call To Action. *Diabetes Care.* 2017;40(3):419–430. DOI: 10.2337/dc16-1787
  14. *Hannah W.N. Jr., Harrison S.A.* Lifestyle and dietary interventions in the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig. Dis. Sci.* 2016;61(5):1365–1374. DOI: 10.1007/s10620-016-4153-y
  15. *Blencowe M., Karunanayake T., Wier J., Hsu N., Yang X.* Network modeling approaches and applications to unravelling non-alcoholic fatty liver disease. *Genes (Basel).* 2019;10(12). PII: E966. DOI: 10.3390/genes10120966
  16. *Караман (Денисенко) Ю.К., Новгородцева Т.П., Жуклова Н.В., Янькова В.И.* Состав фосфолипидов и активность редокс-системы глутатиона печени крыс в условиях пролонгированной высокожировой нагрузки. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* 2012;98(8):1000–1007. [*Karaman (Denisenko) Yu.K., Novgorodtseva T.P., Zhukova N.V., Yankova V.I.* The composition of phospholipids and the activity of the redox system of rat liver glutathione under the conditions of prolonged high-fat load. *Russ. J. Physiol.* 2012;98(8):1000–1007 (In Russ.)].
  17. *Новгородцева Т.П., Караман (Денисенко) Ю.К., Жуклова Н.В.* Модификация состава жирных кислот полярных и нейтральных липидов крови и ткани печени крыс в условиях пролонгированной высокожировой диеты. *Биомедицинская химия.* 2013;59(6):644–654. [*Novgorodtseva T.P., Karaman (Denisenko) Yu.K., Zhukova N.V.* Modification of the composition of the fatty acids of polar and neutral blood lipids and liver tissue of rats in a prolonged high-fat diet. *Biomeditsinskaya Khimiya.* 2013;59(6):644–654 (In Russ.)].
  18. *Lonardo A., Nascimbeni F., Targher G., Bernardi M., Bonino F., Bugianesi E., Bellentani S.* Aisf position paper on non-alcoholic fatty liver disease (naflD): updates and future directions. *Digest. Liver Dis.* 2017;49(5):471–483. DOI: 10.1016/j.dld.2017.01.147
  19. *Poeta M., Pierri L., Vajro P.* Gut-liver axis derangement in non-alcoholic fatty liver disease. *Children.* 2017;4(8):66. DOI: 10.3390/children4080066
  20. *Vernekar M., Singhal R., Joshi K., Amarapurkar D.* Variation in the plasma levels of polyunsaturated fatty acids in control vis-à-vis nonalcoholic fatty liver disease subjects and its possible association with gut microbiome. *Metab Syndr Relat Disord.* 2018;16(7):329–335. DOI: 10.1089/met.2018.0008
  21. *Sutti S., Albano E.* Adaptive immunity: an emerging player in the progression of NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019. DOI: 10.1038/s41575-019-0210-2
  22. *Doulberis M., Kotronis G., Gialamprinou D., Kountouras J., Katsinelos P.* Non-alcoholic fatty liver disease: an update with special focus on the role of gut microbiota. *Metabolism.* 2017;71:182–197. DOI: 10.1016/j.metabol.2017.03.013
  23. *Saini R.K., Keum Y.S.* Omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids: dietary sources, metabolism, and significance. A review. *Life Sci.* 2018;203:255–267. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.04.049
  24. *Kytikova O.Y., Novgorodtseva T.P., Antonyuk M.V., Denisenko Y.K., Gvozdenko T.A.* Pro-resolving lipid mediators in the pathophysiology of asthma. *Medicine.* 2019;55(6):284. DOI: 10.3390/medicina55060284
  25. *Arab J.P., Arrese M., Traumer M.* Recent insights into the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Annu Rev Pathol.* 2018;13:321–350. DOI: 10.1146/annurev-pathol-020117-043617
  26. *Žák A., Slabý A., Tvrzická E., Jáchymová M., Macásek J., Vecka M., et al.* Desaturases of fatty acids (FADS) and their physiological and clinical implication. *Cas Lek Cesk.* 2016;155(2):15–21.
  27. *Zhang J.Y., Kothapalli K.S., Brenna J.T.* Desaturase and elongase-limiting endogenous long-chain polyunsaturated fatty acid biosynthesis. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2016;19:103–110. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000254
  28. *Castro L.F.C., Tocher D.R., Monroig O.* Long-chain polyunsaturated fatty acid biosynthesis in chordates: insights into the evolution of fads and elovl gene repertoire. *Prog. Lipid Res.* 2016;62:25–40. DOI: 10.1016/j.plipres.2016.01.001
  29. *Tryndyak V.P., Han T., Fuscoe J.C., Ross S.A., Beland F.A., Pogribny I.P.* Status of hepatic DNA methylation predetermines and modulates the severity of non-alcoholic fatty liver injury in mice. *BMC Genomics.* 2016;17:298. DOI: 10.1186/s12864-016-2617-2
  30. *Zhukova N.V., Novgorodtseva T.P., Denisenko Yu.K.* Effect of the prolonged high-fat diet on the fatty acid metabolism in rat blood and liver. *Lipids in health and disease.* 2014;13:49. DOI: 10.1186/1476-511X-13-49
  31. *Jump D.B., Lytle K.A., Depner C.M., Tripathy S.* Omega-3 polyunsaturated fatty acids as a treatment strategy for nonalcoholic fatty liver disease. *Pharmacol Ther.* 2018;181:108–125. DOI: 10.1016/j.pharmthera
  32. *González-Bengtsson A., Asadi A., Hui Gao, Dahlman-Wright K., Jacobsson A.* Estrogen Enhances the Expression of the Polyunsaturated Fatty Acid Elongase Elovl2 via era in Breast Cancer Cells. *PLoS One.* 2016;11(10):e0164241. DOI: 10.1371/journal.pone.0164241
  33. *Brayner B., Kaur G., Keske M.A., Livingstone K.M.* FADS Polymorphism, Omega-3 Fatty Acids and Diabetes Risk: A Systematic Review. *Nutrients.* 2018;10(6). PII: E758. DOI: 10.3390/nu10060758
  34. *Nobili V., Alisi A., Liu Z., Liang T., Crudele A., Raponi M., et al.* In a pilot study, reduced fatty acid desaturase 1 function was associated with nonalcoholic fatty liver disease and response to treatment in children. *Pediatr Res.* 2018;84(5):696–703. DOI: 10.1038/s41390-018-0132-7
  35. *Chiappini F., Coilly A., Kadar H., Gual P., Tran A., Desterke C., et al.* Metabolism dysregulation induces a specific lipid signature of nonalcoholic steatohepatitis in patients. *Sci Rep.* 2017;7:46658. DOI: 10.1038/srep46658
  36. *Lytle K.A., Wong C.P., Jump D.B.* Docosahexaenoic acid blocks progression of western diet-induced nonalcoholic steatohepatitis in obese ldlr<sup>-/-</sup> mice. *Plos One.* 2017;12(4):e0173376. DOI: 10.1371/journal.pone.0173376
  37. *Valenzuela R., Echeverria F., Ortiz M., Rincón-Cervera M.A., Espinosa A., Hernandez-Rodas M.C., et al.* Hydroxytyrosol prevents reduction in liver activity of  $\delta$ -5 and  $\delta$ -6 desaturases, oxidative stress and depletion in long chain polyunsaturated fatty acid content in different tissues of high-fat diet fed mice. *Lipids Health Dis.* 2017;16:64. DOI: 10.1186/s12944-017-0450-5
  38. *Yamada K., Mizukoshi E., Sunagozaka H., Arai K., Yamashita T., Takeshita Y., et al.* Characteristics of hepatic fatty acid compositions in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Int.* 2015;35(2):582–590. DOI: 10.1111/liv.12685
  39. *Arendt B.M., Comelli E.M., Ma D.W., Lou W., Teterina A., Kim T., et al.* Altered hepatic gene expression in nonalcoholic fatty liver disease is associated with lower hepatic n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids. *Hepatology.* 2015;61(5):1565–1578. DOI: 10.1002/hep.27695
  40. *Serhan C.N., Levy B.D.* Resolvins in inflammation: emergence of the pro-resolving superfamily of mediators. *J Clin Invest.* 2018;128:2657–2669. DOI: 10.1172/JCI97943
  41. *Eslamparast T., Tandon P., Raman M.* Dietary composition independent of weight loss in the management of non-

- alcoholic fatty liver disease. *Nutrients*. 2017;9(8). DOI: 10.3390/nu9080800
42. *Kytikova O.Y., Perelman J.M., Novgorodtseva T.P., Denisenko Y.K., Kolosov V.P., Antonjuk M.V., Gvozdenko T.A.* Peroxisome proliferator-activated receptors as a therapeutic target in asthma. *PPAR Research*. 2020;18. DOI: 10.1155/2020/8906968
43. *Musa-Veloso K., Venditti C., Lee H.Y., et al.* Systematic review and meta-analysis of controlled intervention studies on the effectiveness of long-chain omega-3 fatty acids in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Nutr Rev*. 2018;76:581–602. DOI: 10.1093/nutrit/nuy022
44. *Colussi G., Soardo G., Fagotto V., Sechi L.A.* Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: are they so good? *J. Metabolic Syndr*. 2017;6:e120. DOI: 10.4172/2167-0943.1000e120
45. *Chen B., Yan J., Pan X., Li Y., Liu W., Peng X.* Case-control study of the relationship between dietary fatty acids intake and non-alcoholic fatty liver disease in nanping city, 2015–2017. *Wei Sheng Yan Jiu*. 2019;48(4):552–559. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-028961
46. *Okada L.S.D.R.R., Oliveira C.P., Stefano J.T., Nogueira M.A., Silva I.D.C.G.D., Cordeiro F.B., et al.* Omega-3 pufa modulate lipogenesis, er stress, and mitochondrial dysfunction markers in nash—proteomic and lipidomic insight. *Clin. Nutr*. 2018;37:1474–1484. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.08.031
47. *Scorletti E., Byrne C.D.* Omega-3 fatty acids and non-alcoholic fatty liver disease: evidence of efficacy and mechanism of action. *Mol Aspects Med*. 2018;64:135–146. DOI: 10.1016/j.mam.2018.03.001
48. *Liebig M., Dannenberger D., Vollmar B., Abshagen K.* Endogenously increased n-3 pufa levels in fat-1 transgenic mice do not protect from non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatobiliary surg nutr*. 2019;8(5):447–458. DOI: 10.21037/hbsn.2019.04.03
49. *Allaire J., Couture P., Leclerc M., Charet A., Marin J., Lepine M.C., et al.* A randomized, crossover, head-to-head comparison of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid supplementation to reduce inflammation markers in men and women: the comparing epa to dha (compared) study. *Am J Clin Nutr*. 2016;104:280–287. DOI: 10.3945/ajcn.116.131896
50. *Suzuki-Kemuriyama N., Matsuzaka T., Kuba M., Ohno H., Han S.I., Takeuchi Y., et al.* Different Effects of Eicosapentaenoic and Docosahexaenoic Acids on Atherogenic High-Fat Diet-Induced Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Mice. *PLoS ONE*. 2016;11:e0157580. DOI: 10.1371/journal.pone.0157580
51. *Boyraz M., Pirgon O., Dundar B., Cekmez F., Hatipoglu N.* Long-term treatment with n-3 polyunsaturated fatty acids as a monotherapy in chicken with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2015;7:121–127. DOI: 10.4274/jcrpe.1749
52. *Wang J.Z., Cao H.X., Chen J.N., Pan Q.* PNPLA3 rs738409 underlies treatment response in nonalcoholic fatty liver disease. *World J. Clin. Cases*. 2018;6:167–175. DOI: 10.12998/wjcc.v6.i8.167
53. *Fouret G., Tolika E., Lecomte J., Bonafos B., Aoun M., Murphy M.P., et al.* The mitochondrial-targeted antioxidant, mitoq, increases liver mitochondrial cardiolipin content in obesogenic diet-fed rats. *Biochim. Biophys. Acta*. 2015;1847:1025–1035. DOI: 10.1016/j.bbabi.2015.05.019
54. *Araya J., Rodrigo R., Pettinelli P., Araya A.V., Poniachik J., Videla L.A.* Decreased liver fatty acid delta-6 and delta-5 desaturase activity in obese patients. *Obesity (Silver Spring)* 2010;18:1460–1463. DOI: 10.1038/oby.2009.379
55. *Park H., Hasegawa G., Shima T., et al.* The fatty acid composition of plasma cholesteryl esters and estimated desaturase activities in patients with non-alcoholic fatty liver disease and the effect of long-term ezetimibe therapy on these levels. *Clinica Chimica Acta*. 2010;411(21–22):1735–1740. DOI: 10.1016/j.cca.2010.07.012
56. *Wang L., Atharayanan S., Jiang G., Chhalasani N., Zhang M., Liu W.* Fatty acid desaturase 1 gene polymorphisms control human hepatic lipid composition. *Hepatology*. 2015;61(1):119–128. DOI: 10.1002/hep.27373
57. *Xu Y., Zhao Z., Liu S., Xiao Y., Miao M., Dong Q., Xin Y.* Association of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Coronary Artery Disease with FADS2 rs3834458 Gene Polymorphism in the Chinese Han Population. *Gastroenterol Res Pract*. 2019;2019:6069870. DOI: 10.1155/2019/6069870
58. *Yary T., Voutilainen S., Tuomainen T.P., Ruusunen A., Nurmi T., Virtanen J.K.* Serum n-6 polyunsaturated fatty acids, delta5- and delta6-desaturase activities, and risk of incident type 2 diabetes in men: the kuopio ischaemic heart disease risk factor study. *Am. J. Clin. Nutr*. 2016;103:1337–1343. DOI: 10.3945/ajcn.115.128629
59. *Trico D.* Oxidized derivatives of linoleic acid in pediatric metabolic syndrome: is their pathogenic role modulated by the genetic background and the gut microbiota? *Antioxid. Redox Signal*. 2017. DOI: 10.1089/ars.2017.7049
60. *Del Gobbo L.C., Imamura F., Aslibekyan S., Marklund M., Virtanen J.K., Wennberg M., et al.* Omega-3 polyunsaturated fatty acid biomarkers and coronary heart disease: pooling project of 19 cohort studies. *JAMA Intern. Med*. 2016;176:1155–1166. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.2925
61. *Dorajoo R., Sun Y., Han Y., Ke T., Burger A., Chang X., et al.* A genome-wide association study of n-3 and n-6 plasma fatty acids in a Singaporean Chinese population. *Genes Nutr*. 2015;10(6):53. DOI: 10.1007/s12263-015-0502-2
62. *Hermant X., Delay C., Flaig A., Luque-Bedregal J., Briand G., Bout M.A.* Identification of a functional FADS1 3'UTR variant associated with erythrocyte n-6 polyunsaturated fatty acids levels. *J Clin Lipidol*. 2018;12(5):1280–1289. DOI: 10.1016/j.jacl.2018.07.012
63. *Dumont J., Goumidi L., Grenier-Boley B., Cottel D., Marécaux N., Montaye M., et al.* Dietary linoleic acid interacts with FADS1 genetic variability to modulate HDL-cholesterol and obesity-related traits. *Clin Nutr*. 2018;37(5):1683–1689. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.07.012
64. *Vallée Marcotte B., Guénard F., Lemieux S., Couture P., Rudkowska I., Calder P.C., et al.* Fine mapping of genome-wide association study signals to identify genetic markers of the plasma triglyceride response to an omega-3 fatty acid supplementation. *Am J Clin Nutr*. 2019;109(1):176–185. DOI: 10.1093/ajcn/nqy298
65. *Rudkowska I., Paradis A.M., Thifault E., Julien P., Barbier O., Couture P., et al.* Differences in metabolomic and transcriptomic profiles between responders and non-responders to an n-3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs) supplementation. *Genes Nutr*. 2013;8:411–423. DOI: 10.1007/s12263-012-0328-0
66. *Franck M., de Toro-Martín J., Guénard F., Rudkowska I., Lemieux S., Lamarche B., et al.* Prevention of Potential Adverse Metabolic Effects of a Supplementation with Omega-3 Fatty Acids Using a Genetic Score Approach. *Lifestyle Genom*. 2019:1–11. DOI: 10.1159/000504022
67. *Nobili V., Alkhoury N., Alisi A., et al.* Nonalcoholic fatty liver disease: a challenge for pediatricians. *JAMA Pediatr*. 2015;169:170–176. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2014.2702
68. *Dasarathy S., Dasarathy J., Khyami.* Double-blind randomized placebocontrolled clinical trial of omega 3 fatty acids for the treatment of diabetic patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J. Clin. Gastroenterol*. 2015;49:137–144. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000999
69. *Roke K., Mutch D.M.* The role of FADS1/2 polymorphisms on cardiometabolic markers and fatty acid profiles in young adults consuming fish oil supplements. *Nutrients*. 2014;6:2290–2304. DOI: 10.3390/nu6062290
70. *Walle P., Takkunen M., Mannisto V., Vaittinen M., Lankinen M., Karja V., et al.* 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
71. *Lankinen M.A., Fauland A., Shimizu B.I., Ågren J., Wheelock C.E., Laakso M., et al.* Inflammatory response to dietary linoleic acid depends on FADS1 genotype. *Am J Clin Nutr*. 2019;109(1):165–175. DOI: 10.1093/ajcn/nqy287

72. *Mwinyi J., Bostrom A.E., Pisanu C., Murphy S.K., Erhart W., Schafmayer C., et al.* NAFLD is associated with methylation shifts with relevance for the expression of genes involved in lipoprotein particle composition. *Biochim Biophys Acta.* 2017;1862(3):314–323. doi: 10.1016/j.bbali.2016.12.005.
73. *Lee J., Kim Y., Friso S., Choi S.W.* Epigenetics in non-alcoholic fatty liver disease. *Mol Asp Med.* 2017;54:78–88. DOI: 10.1016/j.mam.2016.11.008
74. *Volkov P., Olsson A.H., Gillberg L., Jorgensen S.W., Brons C., Eriksson K.F., et al.* A genome-wide mQTL analysis in human adipose tissue identifies genetic variants associated with DNA methylation, Gene Expression And Metabolic Traits. *PLoS One.* 2016;11(6):e0157776. DOI: 10.1371/journal.pone.0157776
75. *Perfilyev A., Dahlman I., Gillberg L., Rosqvist F., Iggman D., Volkov P., et al.* Impact of polyunsaturated and saturated fat overfeeding on the DNA-methylation pattern in human adipose tissue: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2017;105(4):991–1000. DOI: 10.3945/ajcn.116.143164
76. *Vaittinen M., Walle P., Kuosmanen E., Mannisto V., Kakela P., Agren J., et al.* FADS2 genotype regulates delta-6 desaturase activity and inflammation in human adipose tissue. *J Lipid Res.* 2016;57(1):56–65. DOI: 10.1194/jlr.M059113
77. *Gillberg L., Perfilyev A., Brons C., Thomasen M., Grunnet L.G., Volkov P., et al.* Adipose tissue transcriptomics and epigenomics in low birthweight men and controls: role of high-fat overfeeding. *Diabetologia.* 2016;59(4):799–812. DOI: 10.1007/s00125-015-3852-9
78. *Nilsson E., Matte A., Perfilyev A., de Mello V.D., Kakela P., Pihlajamaki J., Ling C.* Epigenetic alterations in human liver from subjects with type 2 diabetes in parallel with reduced folate levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(11):E1491–E1501. DOI: 10.1210/jc.2015-3204
79. *Walle P., Mannisto V., Derenji de Mello V., Vaittinen M., Perfilyev A.* Liver DNA methylation of FADS2 associates with FADS2 genotypex. *Clin Epigenetics.* 2019;11(1):10. DOI: 10.1186/s13148-019-0609-1
80. *Rahbar E., Ainsworth H.C., Howard T.D., Hawkins G.A., Ruczinski I., Mathias R., et al.* Uncovering the DNA methylation landscape in key regulatory regions within the FADS cluster. *PLoS One.* 2017;12(9):e0180903. DOI: 10.1371/journal.pone.0180903
81. *Howard T.D., Mathias R.A., Seeds M.C., Herrington D.M., Hixson J.E., Shimmin L.C., et al.* DNA methylation in an enhancer region of the FADS cluster is associated with FADS activity in human liver. *PLoS One.* 2014;9(5):e97510. DOI: 10.1371/journal.pone.0097510

### Сведения об авторах

**Кыткова Оксана Юрьевна\*** — доктор медицинских наук, научный сотрудник лаборатории восстановительного лечения Владивостокского филиала ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» — Научно-исследовательского института медицинской климатологии и восстановительного лечения.  
Контактная информация: kytikova@yandex.ru; 690105, Россия, г. Владивосток, ул. Русская, 73-г.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5018-0271>

**Новгородцева Татьяна Павловна** — доктор биологических наук, профессор, зам. директора по научной работе, главный научный сотрудник лаборатории биомедицинских исследований Владивостокского филиала ФГБОУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» — Научно-исследовательского института медицинской климатологии и восстановительного лечения.  
Контактная информация: nauka@niivl.ru; 690105, г. Владивосток, ул. Русская, 73-г.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6058-201X>

**Денисенко Юлия Константиновна** — доктор биологических наук, заведующая лабораторией биомедицинских исследований Владивостокского филиала ФГБОУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» — Научно-исследовательского института медицинской климатологии и восстановительного лечения.  
Контактная информация: karaman@inbox.ru; 690105, Россия, г. Владивосток, ул. Русская, 73-г.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4130-8899>

**Ковалевский Даниил Андреевич** — аспирант Владивостокского филиала ФГБОУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» — Научно-исследовательского института медицинской климатологии и восстановительного лечения.  
Контактная информация: nauka@niivl.ru; 690105, г. Владивосток, ул. Русская, 73-г.

### Information about the authors

**Oksana Yu. Kytikova\*** — Dr. Sci. (Med.), Researcher, Laboratory for Rehabilitation Treatment, Far Eastern Scientific Centre for Physiology and Pathology of Respiration, Vladivostok Branch, Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment.  
Contact information: kytikova@yandex.ru; 690105, Vladivostok, Russkaya str., 73g.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5018-0271>

**Tatyana P. Novgorodtseva** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Deputy Director for Research, Chief Researcher, Laboratory for Biomedical Research, Far Eastern Scientific Centre for Physiology and Pathology of Respiration, Vladivostok Branch, Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment.  
Contact information: nauka@niivl.ru; 690105, Vladivostok, Russkaya str., 73g.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6058-201X>

**Yulia K. Denisenko** — Dr. Sci. (Biol.), Prof., Laboratory Head, Laboratory for Biomedical Research, Far Eastern Scientific Centre for Physiology and Pathology of Respiration, Vladivostok Branch, Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment.  
Contact information: karaman@inbox.ru; 690105, Vladivostok, Russkaya str., 73g.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4130-8899>

**Daniil A. Kovalevsky** — Postgraduate Student, Far Eastern Scientific Centre for Physiology and Pathology of Respiration, Vladivostok Branch, Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment.  
Contact information: nauka@niivl.ru; 690105, Vladivostok, Russkaya str., 73g.

Поступила: 02.03.2020 Принята: 25.03.2020 Опубликовано: 30.04.2020  
Submitted: 02.03.2020 Accepted: 25.03.2020 Published: 30.04.2020

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author