



Жирные кислоты мембран эритроцитов и сыворотки крови для дифференциальной диагностики воспалительных заболеваний кишечника

М.В. Кручинина^{1,2,*}, И.О. Светлова^{1,2}, М.Ф. Осипенко², Н.В. Абалтусова¹, А.А. Громов¹, М.В. Шашков³, А.С. Соколова⁴, И.Н. Яковина⁵, А.В. Борисова¹

¹ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация

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

³ ФГБУН «Федеральный исследовательский центр «Институт катализа им. Г.К. Борескова» Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация

⁴ ФГБУН «Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова», Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Российская Федерация

⁵ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный технический университет», Новосибирск, Российская Федерация

Цель исследования: изучить уровни жирных кислот мембран эритроцитов (Эр) и сыворотки крови (СК) у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника для создания дифференциально-диагностических моделей, включающих жирные кислоты в качестве биомаркеров, для различения нозологических форм ВЗК (язвенного колита — ЯК, болезни Крона — БК, неклассифицируемого колита — НКК).

Материалы и методы. Обследовано 110 пациентов (средний возраст $37,7 \pm 12,1$ года) с ВЗК и 53 обследуемых группы сравнения ($43,3 \pm 11,7$ года). Группа пациентов с ВЗК включала в себя больных с ЯК — 50 человек, с БК — 41 человек и 19 пациентов с НКК. У 42 пациентов (84 %) с ЯК, 34 пациентов с БК (82,9 %) и 11 человек с НКК (57,9 %) выявлено обострение заболевания. Исследование состава жирных кислот (ЖК) мембран Эр и СК проведено с помощью ГХ/МС системы на основе трех квадруплей Agilent 7000В (США).

Результаты. Наиболее значимыми для различения активного ЯК от обострения БК оказались сывороточные уровни элаидиновой ($p = 0,0006$), докозатетраеновой ($n=6$) ($p = 0,004$), докодиеновой ($n=6$) ($p = 0,009$) кислот, отношение омега-3/омега-6 ($p = 0,02$), докозапентаеновой кислоты ($n=3$) ($p = 0,03$); суммы двух омега-3 ПНЖК: эйкозапентаеновой и докозагексаеновой ($p = 0,03$), а также содержание лауриновой ЖК Эр ($p = 0,04$) (AUC — 0,89, чувствительность — 0,91, специфичность — 0,89, диагностическая точность — 0,91).

Для различения активного ЯК от стадии обострения НКК оказались значимыми следующие ЖК СК: альфа-линоленовая, насыщенные (пентадекановая, пальмитиновая, стеариновая, арахидиновая), мононенасыщенные (пальмитолеиновая, олеиновая), омега-6 (гексадекадиеновая, арахидиновая) ($p = 0,00000011-0,03300000$), (AUC — 0,995, чувствительность — 0,98; специфичность — 0,96; диагностическая точность — 0,97).

Наиболее значимыми для различения пациентов с активной БК от обострения НКК оказались уровни ЖК: альфа-линоленовой, пальмитолеиновой, олеиновой, суммы насыщенных жирных кислот (НЖК), суммы ненасыщенных жирных кислот (ННЖК), стеариновой; суммы мононенасыщенных жирных кислот (МНЖК); отношения НЖК/ННЖК; НЖК/ПНЖК (полиненасыщенные жирные кислоты); линолевой; суммы омега-6 ПНЖК; лауриновой; арахидиновой ($p = 0,000000017-0,0300000000$) (AUC — 0,914, чувствительность — 0,90; специфичность — 0,87, диагностическая точность — 0,91).

Заключение. Исследование уровней жирных кислот в группах с разными нозологическими формами ВЗК с помощью комплексного статистического анализа, включая методы машинного обучения, позволило создать диагностические модели, дифференцирующие БК, ЯК и НКК в стадии обострения с высокой точностью. Предложенный подход представляется перспективным для дифференциальной диагностики нозологических форм ВЗК.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, нозологические формы, дифференциальная диагностика, жирные кислоты, эритроциты, сыворотка крови

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Работа выполнена в рамках темы «Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их диагностике, профилактике и лечению» ГЗ № 0324-2018-0001, Рег. № АААА-А17-117112850280-2.

Для цитирования: Кручинина М. В., Светлова И. О., Осипенко М. Ф., Абалтусова Н. В., Громов А. А., Шашков М. В., Соколова А. С., Яковина И. Н., Борисова А.В. Жирные кислоты мембран эритроцитов и сыворотки крови для дифференциальной диагностики воспалительных заболеваний кишечника. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(4):50–67. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-50-67>

Fatty Acids of Erythrocyte Membranes and Blood Serum in Differential Diagnosis of Inflammatory Bowel Diseases

Margarita V. Kruchinina^{1,2,*}, Irina O. Svetlova^{1,2}, Marina F. Osipenko², Natalia V. Abaltusova¹, Andrey A. Gromov¹, Mikhail V. Shashkov³, Anastasia S. Sokolova⁴, Irina N. Yakovina⁵, Angela V. Borisova¹

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

² Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

³ Borekov Institute of Catalysis, Siberian branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

⁴ Novosibirsk Institute of Organic Chemistry, Siberian branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

⁵ Novosibirsk State Technical University, Novosibirsk, Russian Federation

Aim: to study fatty acid levels in erythrocyte membranes (RBC) and blood serum (BS) in patients with inflammatory bowel diseases (IBDs) to develop differential diagnostic models including fatty acids as biomarkers to distinguish between nosological entities of IBDs (ulcerative colitis — UC, Crohn's disease — CD, unclassified colitis — UCC).

Materials and methods. We examined 110 patients (mean age $37,7 \pm 12,1$ years) with IBDs and 53 healthy patients in control group ($43,3 \pm 11,7$ years). The IBDs group included 50 patients with UC, 41 patients with CD, 19 patients with UCC. An exacerbation of the disease was revealed in 42 patients (84 %) with UC, 34 patients with CD (82.9 %) and 11 people with UCC (57.9 %). The study of fatty acids (FA) composition of RBC membranes and BS was carried out using GC/MS system based on three Agilent 7000B quadrupoles (USA).

Results. The most significant for distinguishing active UC from CD exacerbation were serum levels of elaidin ($p = 0.0006$); docosatetraenoic (n-6) ($p = 0.004$); docodienic (n-6) ($p = 0.009$); omega-3/omega-6 ratio ($p = 0.02$); docosapentaenoic (n-3) ($p = 0.03$); the sum of eicosapentaenoic and docosahexaenoic ($p = 0.03$), as well as the content of RBC lauric FA ($p = 0.04$) (AUC — 0.89, sensitivity — 0.91, specificity — 0.89, diagnostic accuracy — 0.91).

To distinguish active UC from the same of UCC, the following serum FA were found to be significant: alpha-linolenic; saturated (pentadecanoic, palmitic, stearic, arachidic); monounsaturated (palmitoleic, oleic); omega-6 (hexadecadienic, arachidonic) ($p = 0.00000011$ – 0.03300000) (AUC — 0.995, sensitivity — 0.98, specificity — 0.96, diagnostic accuracy — 0.97).

The most significant in distinguishing patients with active CD from UCC exacerbation were levels of the following FA: alpha-linolenic; palmitoleic; oleic; the amount of saturated fatty acids (SFA); total unsaturated fatty acids (UFA); stearic; monounsaturated fatty acids (MUFA) amount; SFA/UFA; SFA/PUFA (polyunsaturated fatty acids); linoleic; total PUFA n6; lauric; arachidic acid ($p = 0.000000017$ – 0.030000000) (AUC — 0.914, sensitivity — 0.90, specificity — 0.87, diagnostic accuracy — 0.91).

Conclusion. The study of FA levels in groups with different nosological forms of IBDs using complex statistical analysis, including machine learning methods, made it possible to create diagnostic models that differentiate CD, UC and UCC in the acute stage with high accuracy. The proposed approach is promising for the purposes of differential diagnosis of nosological forms of IBDs.

Keywords: inflammatory bowel diseases, nosological forms, differential diagnosis, fatty acids, erythrocytes, blood serum

Conflict of interest: Authors declare no conflict of interest.

This research has been carried out within the framework of the topic “Epidemiological monitoring of public health and study of molecular-genetic and molecular-biological mechanisms of development of common therapeutic diseases in Siberia to improve approaches to their diagnosis, prevention and treatment” GZ No. 0324-2018-0001, Reg. No. AAAA-A17-117112850280-2.

For citation: Kruchinina M.V., Svetlova I.O., Osipenko M.F., Abaltusova N.V., Gromov A.A., Shashkov M.V., Sokolova A.S., Yakovina I.N., Borisova A.V. Fatty Acids of Erythrocyte Membranes and Blood Serum in Differential Diagnosis of Inflammatory Bowel Diseases. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(4):50–67. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-50-67>

Введение

По данным эпидемиологических исследований, распространенность иммуновоспалительных заболеваний возрастает во всем мире [1]. Это касается и воспалительных заболеваний кишечника, особенно значительный прирост которых отмечается в юго-восточных регионах Евразии, в том числе и в России [2]. Пик заболеваемости приходится на молодой возраст [3], при этом существенно снижается трудоспособность и качество жизни пациентов [4], а фенотипические проявления ВЗК отличаются чрезвычайным полиморфизмом, что затрудняет своевременную диагностику.

Дифференциальная диагностика нозологических форм у пациентов с ВЗК в настоящее время имеет решающее значение для индивидуального ведения пациента, поскольку каждый клинический случай предполагает конкретные терапевтические стратегии и прогнозы [3, 5, 6]. Тем не менее неклассические формы как язвенного колита (ЯК), так и болезни Крона все еще представляют собой диагностическую проблему, так как единого «золотого стандарта» диагностики ВЗК пока не существует [5–8]. Поэтому от 5 до 15 % случаев ВЗК не отвечают строгим критериям ни для ЯК, ни для БК [9, 10], а у 14 % пациентов с установленным диагнозом «ЯК» или «БК» диагноз со временем меняется [11–13].

Оптимизация стандартных диагностических подходов, основанных на клинических особенностях, биомаркерах, результатах традиционных лучевых, эндоскопических и гистопатологических технологий, по-видимому, дает лишь незначительные преимущества [14, 15]. В то же время новые диагностические методы в области эндоскопии желудочно-кишечного тракта, молекулярной патологии, генетики, эпигенетики, метаболомики и протеомики уже показали многообещающие результаты [16–22].

В связи с актуальностью поиска новых маркеров для дифференциальной диагностики ВЗК исследование жирных кислот представляется весьма перспективным. Жирные кислоты, в частности n-3 и n-6 ПНЖК, влияют на важные физиологические процессы, включая регуляцию экспрессии генов, организацию воспаления, продукцию эйкозаноидов, функционирование клеточных мембран [23, 24]. Механизм, с помощью которого жирные кислоты влияют на течение ВЗК, до конца не понятен [25, 26]. Описано, что n-3 ПНЖК способствуют смещению арахидоновой кислоты из клеточной мембраны с последующим снижением уровня ее производных, влияют на способность клеточной мембраны к связыванию белка, ингибируют NF-κB и снижают активность его ядерных мишеней [27, 28], играют важную роль в индуцированных провоспалительными цитокинами дефектах проницаемости и дисфункции эпителиального барьера [29]. По данным M. Masoodi et al., повышенные уровни

специфических метаболитов арахидоновой кислоты (простагландинов E2 и D2, тромбоксана B2 и гидропероксиэйкозатетраеновых кислот) в ткани толстой кишки при язвенном колите прогнозировали воспаление кишки [30].

Цель работы: изучить уровни жирных кислот мембран эритроцитов (Эр) и сыворотки крови (СК) у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника для создания дифференциально-диагностических моделей, включающих жирные кислоты в качестве биомаркеров, для различения нозологических форм ВЗК (язвенного колита – ЯК, болезни Крона – БК, неклассифицируемого колита – НКК).

Материалы и методы

Обследовано 110 пациентов (59 женщин, 51 мужчина, средний возраст $37,7 \pm 12,1$ года) с ВЗК и 53 пациента группы сравнения (28 женщин, 25 мужчин, средний возраст – $43,3 \pm 11,7$ года). Группа пациентов с ВЗК включала в себя больных с язвенным колитом (ЯК) – 50 человек, с болезнью Крона (БК) – 41 человек и 19 пациентов с неклассифицируемым колитом (НКК). Диагноз был верифицирован на основании сочетания данных анамнеза, клинической картины и типичных эндоскопических и гистологических изменений [7, 8]. В группу пациентов с неклассифицируемым колитом вошли случаи, когда после изучения истории болезни, анализа эндоскопических проявлений, гистологического исследования множественных биопсий слизистой оболочки и адекватного рентгенологического исследования не представлялось возможным установить точную нозологическую принадлежность колита [31, 32]. Стадия (ремиссия – обострение) заболевания определялась по совокупности оценки клинических, морфологических и лабораторных показателей [7, 8]. Информацию по степени клинической и морфологической активности в группах приведена для оценки сопоставимости разных нозологических форм ВЗК по степени тяжести настоящей атаки.

В качестве группы контроля были отобраны лица, проходившие профилактическое обследование, – 53 человека, ведущие здоровый образ жизни, употребляющие алкоголь не чаще 1–2 раз в месяц в дозах, не превышающих 20 г в сутки в пересчете на чистый этанол, без манифестирующей патологии внутренних органов. Группа контроля была сопоставима с основными группами по возрасту (средний возраст $43,3 \pm 11,7$ года) и полу (28 женщин и 25 мужчин).

Исследование выполнено с одобрения Комитета биомедицинской этики Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр “Институт цитологии и генетики” Сибирского отделения Российской

академии наук» (17.12.2018, протокол № 120). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Пациентам с ВЗК и лицам группы сравнения проведено клиничко-инструментальное обследование (сбор анамнеза, физикальное обследование, лабораторные и инструментальные методы в соответствии с клиническими показаниями), а также изучен состав и уровни жирных кислот (ЖК) мембран эритроцитов и сыворотки крови.

Исследование состава жирных кислот мембран эритроцитов и сыворотки крови проведено с помощью ГХ/МС системы на основе трех квадрупольных Agilent 7000B (США). Содержание жирных кислот выражали в относительных процентах. Предел обнаружения жирной кислоты ~ 1 мкг на образец. Кроме относительного содержания отдельных ЖК, определяли суммарное содержание насыщенных, ненасыщенных, полиненасыщенных, омега-3 ПНЖК, омега-6 ПНЖК, их соотношения. Подробное описание пробоподготовки для определения уровней и состава жирных кислот представлено в работе [33].

Статистическая обработка данных выполнена с использованием программы SPSS, ver. 22. Определялся характер распределения количественных признаков методом Колмогорова – Смирнова. В случае нормального распределения вычислялось среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD). Достоверность различия показателей оценивали по критериям Стьюдента, Пирсона (при нормальном распределении). При отсутствии нормального распределения вычислялись медиана (Me), 25 и 75 % перцентили (25 %; 75 %) достоверность различия показателей оценивали с помощью непараметрических критериев (*U*-критерий Манна – Уитни, Краскела – Уоллиса, хи-квадрат). Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости нулевой гипотезы (*p*) принимался равным 0,05. Вычисления с помощью метода машинного обучения (Random Forest) проводились с применением программного обеспечения MATLAB (R2019a, MathWorks) и языка программирования R с использованием стандартных библиотек обучающих классификаций и наборов инструментов статистики [34]. Метод дискриминантного анализа Орто PLS-DA и Volcano-plot (комбинированный метод, учитывающий кратность изменений и данные *t*-тестов) использованы для установления жирных кислот, являющихся дифференцирующими для разных нозологических форм ВЗК. Оценка диагностической точности моделей для различения вариантов ВЗК произведена с помощью ROC-анализа.

Результаты

Клиничко-инструментальная характеристика пациентов обследованных групп представлена в таблице 1.

Группы пациентов с разными нозологическими формами ВЗК были сопоставимы по возрасту, полу, индексу массы тела, стажу курения. Во всех группах преобладали пациенты со стажем заболевания более 2 лет, рецидивирующим течением средней степени тяжести с умеренной клинической, эндоскопической активностью. По степени тяжести обострения группы с разными нозологическими формами были сопоставимы. Большая часть пациентов находилась в состоянии обострения заболевания. Преимущественная локализация процесса в толстой кишке при БК определила актуальность дифференциальной диагностики ВЗК. Пациенты с ЯК и БК оказались сопоставимы по проводимой терапии, в группе с НКК было меньшее число пациентов с применением иммуномодуляторов и кортикостероидов.

На момент обследования у 42 пациентов (84 %) с ЯК, 34 пациентов с БК (82,9 %) и 11 человек с НКК (57,9 %) выявлено обострение; 8 человек (16,0 %) с ЯК, 7 человек (17,1 %) с БК и 8 больных с НКК (42,1 %) находились в состоянии ремиссии.

Исследование относительного содержания жирных кислот в группах с разными нозологическими формами ВЗК позволило выявить ряд закономерностей. Суммарная доля насыщенных жирных кислот в мембранах эритроцитов и сыворотке крови оказалась достоверно выше у пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом, чем у лиц контрольной группы и больных с НКК ($p = 0,001-0,025$), преимущественно за счет пальмитиновой, стеариновой и арахидоновой жирных кислот. Напротив, суммарное содержание ненасыщенных ЖК было ниже в группах с БК и ЯК по сравнению с группой контроля и НКК ($p = 0,0009-0,0250$), преимущественно за счет мононенасыщенных ЖК и омега-6 ПНЖК ($p = 0,0004-0,0350$), особенно в сыворотке крови (табл. 2). Соотношения насыщенные/ненасыщенные ЖК у пациентов с БК и ЯК оказались выше значений у лиц контрольной группы ($p = 0,001-0,027$) и больных с НКК ($p = 0,001-0,012$). Индекс насыщенные/полиненасыщенные ЖК в мембранах эритроцитов у пациентов с ЯК выше, чем у лиц группы контроля ($p = 0,022$) (рис. 1). У пациентов с БК и ЯК в сыворотке крови данный показатель оказался выше, чем у больных с НКК ($p = 0,008$ и $p = 0,004$ соответственно; табл. 2).

Наибольшие различия в уровнях омега-6 ПНЖК в исследуемых группах установлены для гексадекадиеновой (C16:2 n-6) и линолевой (C18:2 n-6) ЖК: у пациентов с БК и ЯК их относительное содержание оказалось ниже, чем в контроле и у пациентов с НКК как в мембранах эритроцитов, так и в сыворотке крови ($p = 0,0009-0,0450$) (табл. 2). Пациенты с НКК отличались более высокими уровнями арахидоновой кислоты C 20:4 n-6 в мембранах эритроцитов по сравнению с контролем

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с ВЗК и обследуемых группы контроля (M ± SD)

Показатели	Группа контроля n = 53 (1)	Группа пациентов с ЯК n = 50 (2)	Группа пациентов с БК n = 41 (3)	Группа пациентов с НКК n = 19 (4)
Возраст (лет)	43,3 ± 11,7	35,64 ± 11,03	38,64 ± 12,47	44,6 ± 13,6
Пол (мужчины/женщины)	25/28	21/29	18/23	9/10
Курение, чел. (%)	4 (7,5)	5 (10,0)	6 (14,6)	2 (10,5)
Индекс массы тела (кг/м ²)	21,9 ± 2,4	20,9 ± 3,1	20,1 ± 3,9	22,0 ± 4,1
<i>Длительность заболевания</i>				
0,5–2 года	–	13 (26,0 %)	9 (21,9 %)	9 (47,4 %)*^
Более 2 лет	–	37 (74,0 %)	32 (78,1 %)	10 (52,6 %)*^
<i>Степень тяжести заболевания</i>				
Легкая	–	7 (14,0 %)	7 (17,1 %)	9 (47,4 %)*^
Средняя	–	32 (64,0 %)	26 (63,4 %)	9 (52,6 %)
Тяжелая	–	7 (14,0 %)	8 (19,5 %)	–
<i>Характер течения заболевания</i>				
Острое	–	3 (6,0 %)	3 (7,3 %)	5 (26,3 %)*^
Рецидивирующее	–	43 (86,0 %)	38 (92,6 %)	14 (73,7 %)*^
Непрерывное	–	4 (8,0 %)	4 (9,7 %)	–
<i>Стадия заболевания</i>				
Обострение	–	42 (84,0 %)	34 (82,9 %)	11 (57,9 %)*^
Ремиссия	–	8 (16,0 %)	7 (17,1 %)	8 (42,1 %)*^
<i>Клиническая активность</i>				
Минимальная	–	15 (30,0 %)	10 (24,4 %)	13 (68,4 %)*^
Умеренная	–	32 (64,0 %)	26 (63,4 %)	5 (26,3 %)*^
Высокая	–	3 (6,0 %)	4 (9,8 %)	1 (5,3 %)
<i>Эндоскопическая активность</i>				
Минимальная	–	8 (16,0 %)	8 (19,5 %)	9 (47,4 %)*^
Умеренная	–	31 (62,0 %)	24 (58,5 %)	9 (47,4 %)*^
Высокая	–	11 (22,0 %)	9 (21,9 %)	1 (5,3 %)*^
<i>Локализация процесса</i>				
Дистальный колит	–	17 (34,0 %)	–	6 (31,6 %)
Левосторонний колит	–	17 (34,0 %)	–	6 (31,6 %)
Субтотальный колит	–	3 (6,0 %)	–	5 (26,3 %)
Тотальный колит	–	13 (26,0 %)	–	2 (10,5 %)
Толстая кишка (включая прямую)	–	–	27 (65,8 %)	–
Терминальный илеит	–	–	9 (21,9 %)	–
Илеоцекальный отдел	–	–	2 (4,9 %)	–
Сочетанное поражение	–	–	3 (7,3 %)	–
Стероидозависимость	–	12 (24,0 %)	10 (24,4 %)	–
Стероидорезистентность	–	–	3 (7,3 %)	–
<i>Анемия</i>				
Железодефицитная	–	32 (64,0 %)	–	2 (10,5 %)*
Воспалительных заболеваний	–	1 (2,0 %)	27(65,9 %)*	–
Смешанного генеза	–	6 (12,0 %)	4 (9,8 %)	–
<i>Терапия</i>				
Аминосалицилаты	–	48 (96,0 %)	37 (90,2 %)	16 (84,2 %)
Иммуномодуляторы	–	24 (48,0 %)	20 (48,7 %)	4 (21,1 %)*^
Кортикостероиды	–	27 (54,0 %)	21 (51,2 %)	5 (26,3 %)*^
Отсутствие терапии или лечение только препаратами 5-АСК на момент обследования в стадии обострения	–	22 (44,0 %)	20 (48,7 %)	10 (52,6 %)

Примечание: * – достоверность различий от группы пациентов с язвенным колитом, $p < 0,05$; ^ – достоверность различий от группы пациентов с болезнью Крона, $p < 0,05$.

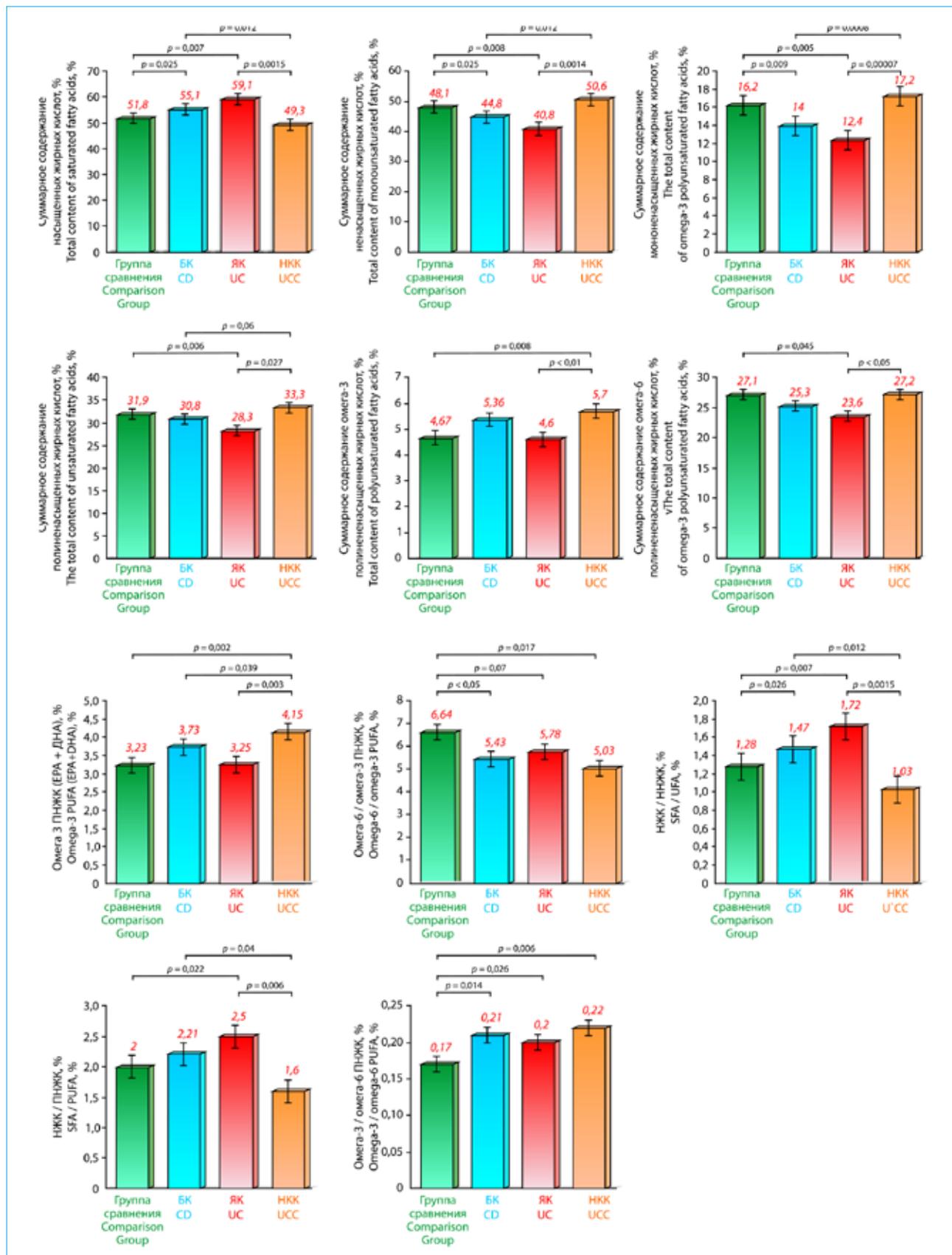


Рис. 1. Суммарные содержания и соотношения ЖК мембран эритроцитов у пациентов с разными нозологическими формами ВЗК

Таблица 2. Уровни жирных кислот (%) и их индексы в сыворотке крови у пациентов с разными нозологическими формами ВЗК и обследуемых группы контроля (M ± SD), (Me [25 %; 75 %])

Названия, индексы жирных кислот	Группа контроля n = 53 (1)	Группа пациентов с БК n = 41 (2)	Группа пациентов с ЯК n = 50 (3)	Группа пациентов с НКК n = 19 (4)	Критерий Манна – Уитни, p	Критерий Краскела – Уоллиса
Насыщенные ЖК	39,40 ± 8,93 37,59 [34,34; 43,44]	46,97 ± 13,25 44,72 [36,55; 58,86]	48,17 ± 12,49 46,8 [36,36; 61,22]	35,06 ± 8,59 32,46 [26,89; 40,87]	p ₁₋₂ = 0,003 p ₁₋₃ < 0,001 p ₁₋₄ = 0,06 p ₂₋₄ < 0,001 p ₃₋₄ < 0,001	0,0001
Ненасыщенные ЖК	60,60 ± 8,93 62,41 [56,56; 65,66]	53,01 ± 13,23 55,27 [41,14; 63,44]	51,81 ± 12,46 53,19 [38,78; 63,64]	64,94 ± 8,59 67,54 [59,13; 72,11]	p ₁₋₂ = 0,003 p ₁₋₃ < 0,001 p ₁₋₄ = 0,06 p ₂₋₄ < 0,001 p ₃₋₄ = 0,0009	0,0001
Мононенасыщенные ЖК	20,08 ± 5,75 20,02 [16,02; 23,16]	17,05 ± 5,54 16,74 [12,03; 20,51]	16,85 ± 5,09 16,67 [13,28; 21,34]	24,84 ± 6,28 23,07 [18,78; 27,77]	p ₁₋₂ = 0,007 p ₁₋₃ = 0,035 p ₁₋₄ = 0,038 p ₂₋₄ = 0,0004 p ₃₋₄ = 0,0015	0,0005
Полиненасыщенные ЖК	40,42 ± 8,35 40,99 [34,59; 47,34]	35,96 ± 9,05 36,49 [27,13; 44,44]	34,98 ± 9,28 35,31 [26,65; 42,67]	40,60 ± 7,96 40,39 [36,16; 48,55]	p ₁₋₂ = 0,015 p ₁₋₃ = 0,002 p ₂₋₄ = 0,07 p ₃₋₄ = 0,03	0,0051
Омега-3 ПНЖК	2,37 ± 1,74 2,02 [1,22; 2,76]	2,97 ± 1,65 2,5 [1,8; 3,95]	2,42 ± 1,20 2,06 [1,53; 2,81]	2,63 ± 1,23 2,29 [1,63; 3,08]	p ₁₋₂ = 0,038	0,1585
C18:3;6,9,12 (n-3) Октадекатриеновая (α-Линоленовая)	0,24 ± 0,18 0,19 [0,09; 0,33]	0,11 ± 0,11 0,07 [0,05; 0,14]	0,12 ± 0,11 0,09 [0,04; 0,19]	0,30 ± 0,14 0,27 [0,23; 0,38]	p ₁₋₂ = 0,00002 p ₁₋₃ = 0,0007 p ₁₋₄ = 0,07 p ₂₋₄ = 0,00002 p ₃₋₄ = 0,0002	0,00001
C20:5;5,8,11,14,17 (n-3) (Эйкозапента- еновая)	0,55 ± 0,84 0,33 [0,19; 0,66]	0,64 ± 0,56 0,39 [0,25; 0,86]	0,46 ± 0,30 0,34 [0,17; 0,52]	0,62 ± 0,57 0,46 [0,24; 0,62]	p ₂₋₃ < 0,05	0,2887
C22:5;7,10,13,16,19 (n-3) (Докозапента- еновая)	0,32 ± 0,28 0,28 [0,17; 0,39]	0,42 ± 0,24 0,35 [0,27; 0,49]	0,35 ± 0,28 0,28 [0,21; 0,44]	0,33 ± 0,21 0,28 [0,22; 0,40]	p ₁₋₂ = 0,03	0,1735
Омега-3 (EPA+DHA)	1,82 ± 1,54 1,59 [0,86; 2,22]	2,44 ± 1,51 1,89 [1,36; 3,32]	1,95 ± 1,05 1,59 [1,2; 2,39]	2,00±1,08	p ₁₋₂ = 0,027	0,1426
Омега-6 ПНЖК	37,95 ± 8,29 38,41 [32,42; 44,11]	32,93 ± 8,97 33,66 [24,53; 40,99]	32,51 ± 8,86 32,38 [25,64; 39,05]	37,79 ± 8,00 36,46 [32,52; 46,08]	p ₁₋₂ = 0,009 p ₁₋₃ = 0,0019 p ₂₋₄ = 0,07 p ₃₋₄ = 0,037	0,004
C16:2;9,12 (n-6) Гексадекадиеновая	0,10 ± 0,08 0,08 [0,03; 0,16]	0,06 ± 0,07 0,03 [0,01; 0,08]	0,07 ± 0,1 0,02 [0,01; 0,07]	0,19 ± 0,27 0,11 [0,05; 0,21]	p ₁₋₂ = 0,004 p ₁₋₃ = 0,006 p ₂₋₄ = 0,0016 p ₃₋₄ = 0,003	0,0006
C18:2;9,12 (n-6) Октадекадиеновая (Линолевая)	32,04 ± 7,79 32,44 [26,01; 37,17]	26,44 ± 7,62 26,04 [18,93; 33,32]	26,72 ± 8,06 26,75 [19,65; 32,09]	31,11 ± 7,58 29,32 [25,60; 39,93]	p ₁₋₂ = 0,0009 p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₄ = 0,045 p ₃₋₄ = 0,08	0,0014
C20:4;5,8,11,14 (n-6) (Эйкозатетраено- вая, арахидоновая)	4,72 ± 1,84 4,41 [3,41; 5,67]	5,17 ± 1,82 4,75 [3,82; 6,20]	4,63 ± 1,44 4,43 [3,59; 5,50]	5,58 ± 1,73 6,20 [3,64; 7,19]	p ₃₋₄ = 0,043	0,1797
Омега-6/омега-3 ПНЖК	22,18 ± 15,49	14,37 ± 8,46	16,05 ± 8,27	17,33 ± 7,70	p ₁₋₂ = 0,014 p ₁₋₃ = 0,048	0,0537
Насыщенные/ ненасыщенные ЖК	0,70 ± 0,36	1,04 ± 0,67	1,06 ± 0,56	0,58 ± 0,26	p ₁₋₂ = 0,004 p ₁₋₃ < 0,001 p ₁₋₄ = 0,07 p ₂₋₄ = 0,0015 p ₃₋₄ = 0,001	0,0001
Насыщенные/ полиненасыщенные ЖК	1,07 ± 0,54	1,53 ± 0,97	1,58 ± 0,85	0,94 ± 0,42	p ₁₋₂ = 0,008 p ₁₋₃ = 0,0015 p ₂₋₄ = 0,008 p ₃₋₄ = 0,004	0,0006
Омега-3/омега-6 ПНЖК	0,06 ± 0,05	0,14 ± 0,29	0,08 ± 0,04	0,07 ± 0,04	p ₁₋₂ = 0,002 p ₁₋₃ = 0,009	0,0101

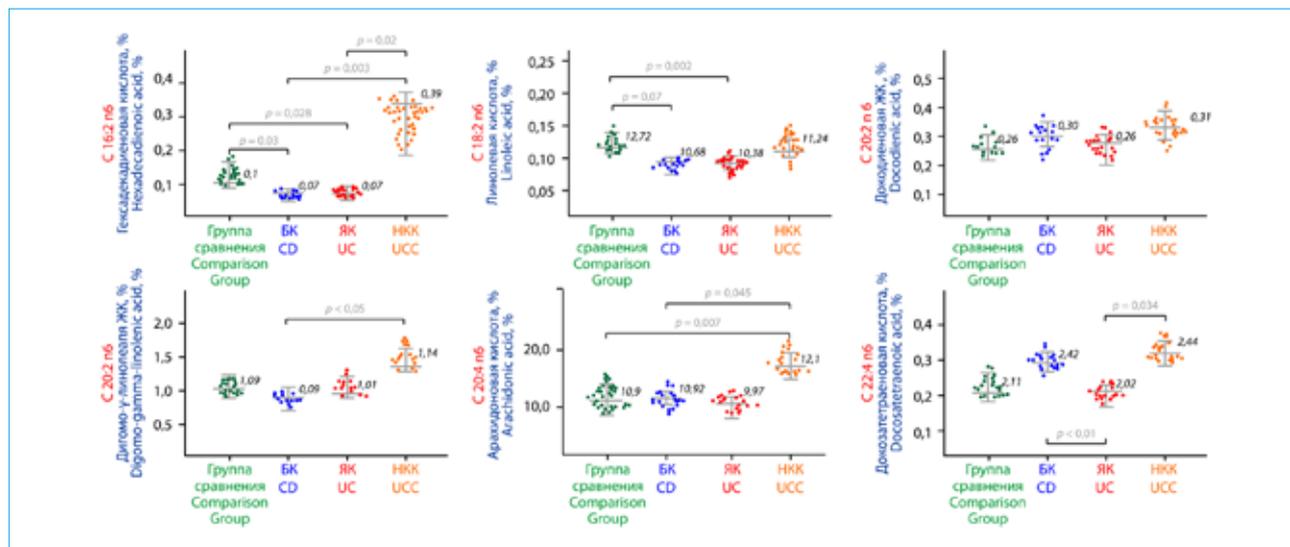


Рис. 2. Уровни относительного содержания омега-6 ПНЖК в мембранах эритроцитов у пациентов с разными нозологическими формами ВЗК

($p = 0,070$), пациентами с БК ($p = 0,045$) и ЯК ($p = 0,005$) (рис. 2).

При анализе омега-3 ПНЖК доля α -линоленовой омега-3 ПНЖК (C18:3 n-3) у пациентов с БК и ЯК оказалась ниже по сравнению с лицами контрольной группы ($p = 0,00002–0,05000$) и пациентами с НКК ($p = 0,00002–0,00200$). В мембранах эритроцитов выявлены повышенные уровни эйкозапентаеновой ЖК (C20:5 n-3) у пациентов с НКК по сравнению с контролем ($p < 0,05$) и у больных с ЯК ($p < 0,05$). Уровень докозапентаеновой ЖК (C22:5 n-3) оказался выше в мембранах эритроцитов пациентов с БК по сравнению с ЯК ($p < 0,05$) (рис. 3), а в сыворотке крови превышал значения ЖК у лиц контрольной группы ($p = 0,03$) (табл. 2).

Поскольку стадия ВЗК оказывает существенное влияние на уровни жирных кислот, в группах пациентов с ВЗК в стадии обострения был проанализирован спектр жирных кислот, которые можно рассматривать как биомаркеры для различения нозологических форм ВЗК в период активности.

Перед проведением последующих этапов статистического анализа показатели относительного содержания жирных кислот мембран эритроцитов и сывотки крови были нормализованы (рис. 4).

Проведение дискриминантного анализа — Орто PLS-DA у пациентов с ЯК и БК в стадии обострения (рис. 5) позволило выявить наличие ЖК, которые являются значимыми для различения данных нозологических форм ВЗК в период активности.

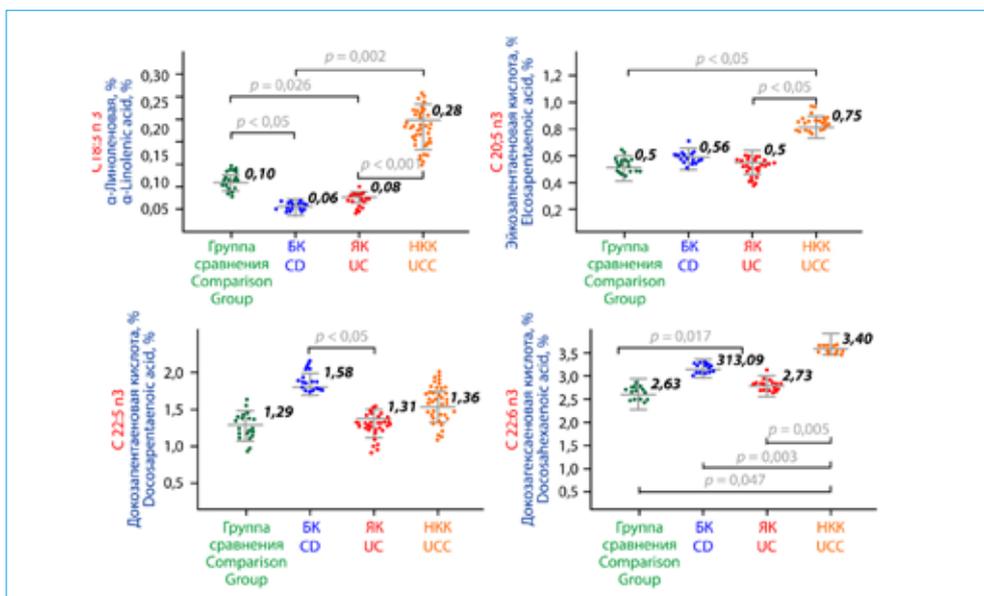


Рис. 3. Уровни относительного содержания омега-3 ПНЖК в мембранах эритроцитов у пациентов с разными нозологическими формами ВЗК

Таблица 3. Жирные кислоты сыворотки крови и мембран эритроцитов — биомаркеры для различения ЖК от БК в стадии обострения (метод Volcano-plot)

Название жирных кислот	Кратность изменений (FC)	\log_2 (FC)	p	$-\log_{10}(p)$
<i>Жирные кислоты сыворотки крови</i>				
C18:1; t9 Транс-9-октадекановая (Элаидиновая)	0,71021	-0,49368	0,00062	3,2075
C22:4;7,10,13,16 (n-6) (Докозатетраеновая)	0,60614	-0,72227	0,004128	2,3842
C20:2;11,14 (n-6) (Докодиеновая)	0,76247	-0,39126	0,009541	2,0204
Омега-3/ Омега-6 ПНЖК	0,7328	-0,44851	0,02333	1,632
C22:5;7,10,13,16,19 (n-3) (Докозапентаеновая)	0,68376	-0,54845	0,03222	1,4919
Омега-3 (EPA + DHA) ПНЖК	0,78695	-0,34566	0,037886	1,4215
C20:5;5,8,11,14,17 (n-3) (Эйкозапентаеновая)	0,70808	-0,49801	0,067811	1,1687
Омега-3 ПНЖК	0,64182	-0,63976	0,08240	1,0841
<i>Жирные кислоты мембран эритроцитов</i>				
C12:0 Додекановая (Лауриновая)	2,5157	1,331	0,04528	1,3441

Из данных таблицы 3 следует, что наиболее значимыми для различения активного язвенного колита от обострения болезни Крона оказались сывороточные уровни элаидиновой ($p = 0,0006$), докозатетраеновой (n-6) ($p = 0,004$), докодиеновой (n-6) ($p = 0,009$) кислот, отношение омега-3/ омега-6 ($p = 0,02$), докозапентаеновой кислоты (n-3) ($p = 0,03$), суммы двух омега-3 ПНЖК — эйкозапентаеновой и докозагексаеновой ($p = 0,03$), а также процентное содержание лауриновой ЖК мембран эритроцитов ($p = 0,04$). Процентное содержание эйкозапентаеновой ЖК и суммарную долю омега-3 ПНЖК в сыворотке крови также необходимо рассматривать в качестве потенциальных биомаркеров, поскольку степень их значимости для различения БК и ЖК в стадии обострения возрастает при увеличении числа обследованных.

Модель, созданная из перечня вышеописанных ЖК, показала высокие уровни диагностической точности при различении активных ЖК и БК (рис. 6) с AUC 0,89, чувствительностью 0,91, специфичностью 0,89, диагностической точностью 0,91.

Описанной выше последовательности статистической обработки были подвергнуты показатели относительного содержания жирных кислот в другой паре групп — пациентов с язвенным колитом и неклассифицируемым колитом.

Для различения активного ЖК от стадии обострения НКК оказались значимыми следующие ЖК сыворотки крови: альфа-линоленовая, содержание насыщенных (пентадекановой, пальмитиновой, стеариновой, арахиновой), мононенасыщенных (пальмитолеиновой, олеиновой), омега-6 (гексадекадиеновой, арахидоновой) ($p = 0,00000011-0,03300000$) (табл. 4).

Проведенный ROC-анализ с использованием уровней даже отдельных ЖК — альфа-линоленовой, пальмитолеиновой, стеариновой — позволил различать активный ЖК от НКК в стадии

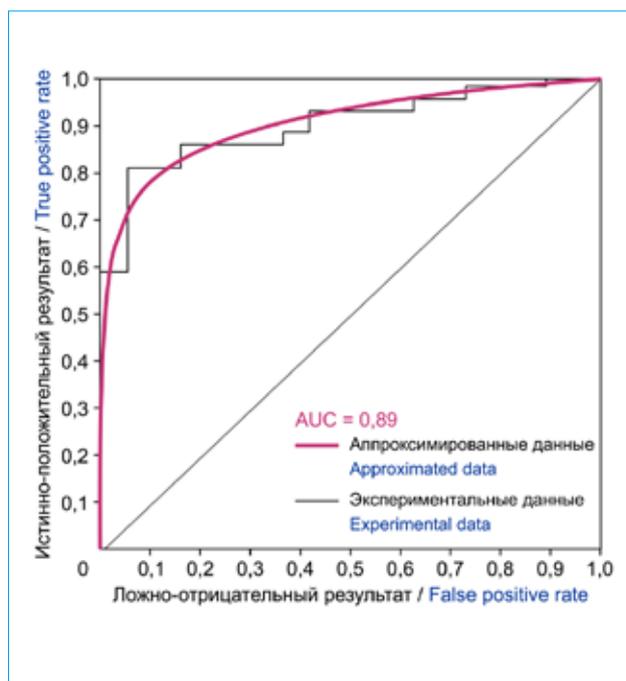


Рис. 6. ROC-кривая оценки точности различения язвенного колита в стадии обострения от активной болезни Крона

обострения с высокой точностью (области под кривой AUC — 0,873; 0,886; 0,851 соответственно) (рис. 7).

Диагностическая точность панели (данные получены при использовании метода Random Forest Classifier и ROC-анализа), состоящей из совокупности жирных кислот (табл. 4), оказалась выше, чем при использовании отдельных ЖК, при различении пациентов с активным ЖК от больных с обострением НКК (рис. 8) с AUC 0,995, чувствительностью 0,98, специфичностью 0,96, диагностической точностью 0,97.

Таблица 4. Жирные кислоты сыворотки крови — биомаркеры для различения активного ЯК от активного НКК (метод Volcano-plot)

Название жирных кислот	Кратность изменений	$\log_2(\text{FC})$	p	$-\log_{10}(p)$
C18:3;6,9,12 (n-3) Октадекатриеновая (<i>α</i> -Линоленовая)	2,7509	1,4599	1,13E-07	6,9469
C16:1;9 Цис-9-гексадекановая (<i>Пальмитолеиновая</i>)	2,117	1,082	1,72E-07	6,7651
Суммарное содержание мононенасыщенных ЖК	1,4963	0,5814	2,72E-07	6,5658
C18:1;c9 Цис-9-октадекановая (<i>Олеиновая</i>)	1,5023	0,5871	6,09E-07	6,2152
C18:0 Октадекановая (<i>Стеариновая</i>)	0,4646	-1,1059	8,44E-06	5,0735
Суммарное содержание ненасыщенных ЖК	1,2863	0,3632	4,39E-05	4,3575
Суммарное содержание насыщенных ЖК	0,7083	-0,4974	4,70E-05	4,3277
НЖК/ННЖК	0,5148	-0,9579	0,00032	3,489
C15:0 Пентадекановая	1,4803	0,5659	0,00076	3,1149
C16:0 Гексадекановая (<i>Пальмитиновая</i>)	0,8216	-0,2834	0,00077	3,1121
НЖК/ПНЖК	0,5599	-0,8366	0,00139	2,8545
C20:0 (<i>Эйкозановая, Арахидовая</i>)	0,5334	-0,9066	0,00144	2,8416
C14:0 Тетрадекановая (<i>Миристиновая</i>)	1,3901	0,47514	0,00502	2,299
C16:1;7 Цис-7-гексадекановая (<i>7-Пальмитолеиновая</i>)	1,5857	0,66511	0,00569	2,2448
C16:2;9,12 (n-6) Гексадекадиеновая	2,6124	1,3854	0,012297	1,9102
C17:0 Гептадекановая (<i>Маргариновая</i>)	1,2486	0,32028	0,02423	1,6155
C12:0 Додекановая (<i>Лауриновая</i>)	1,9624	0,97265	0,02937	1,5321
C20:4;5,8,11,14 (n-6) (<i>Эйкозатетраеновая, арахидоновая</i>)	1,2099	0,27486	0,03379	1,4711

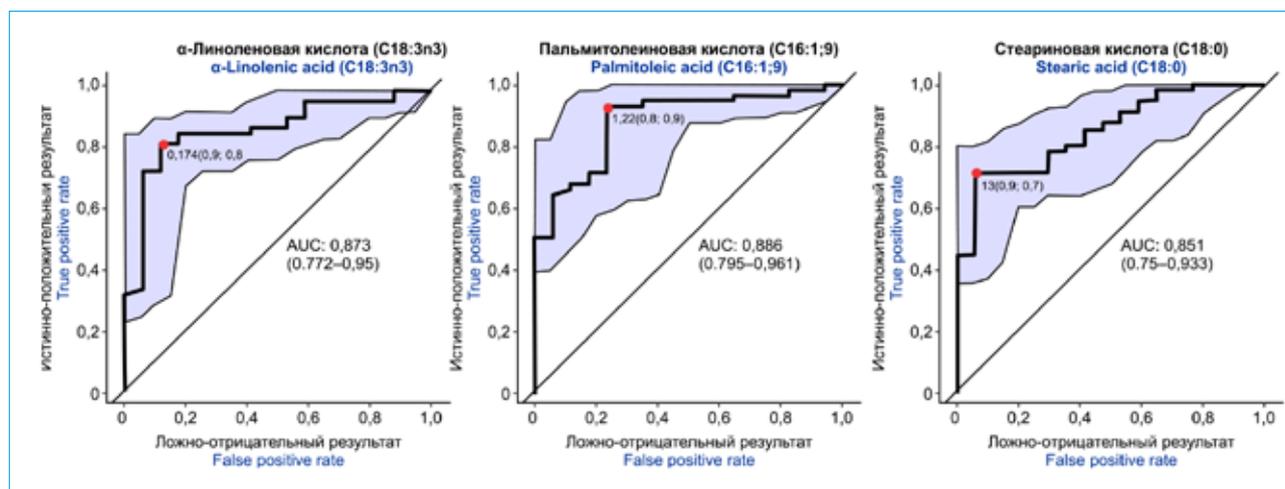


Рис. 7. ROC-анализ с использованием уровня отдельных ЖК: альфа-линоленовой, пальмитолеиновой, стеариновой для различения активных ЯК от НКК

Методом Volcano-plot получен перечень ЖК сыворотки крови, отвечающих требованиям биомаркеров, для различения пары групп — пациентов с обострением БК и обострением НКК. Наиболее значимыми для различения пациентов с активной БК от обострения НКК оказались уровни следующих ЖК: альфа-линоленовой, пальмитолеиновой, олеиновой, суммы НЖК, суммы

ННЖК, стеариновой, суммы МНЖК, отношения НЖК/ННЖК, НЖК/ПНЖК, линолевой, суммы омега-6 ПНЖК, лауриновой, арахидовой (табл. 5) ($p = 0,0000000017-0,0300000000$). Маргариновая и миристиновая жирные кислоты при увеличении количества наблюдений также могут считаться биомаркерами для различения активной БК от НКК в стадии обострения.

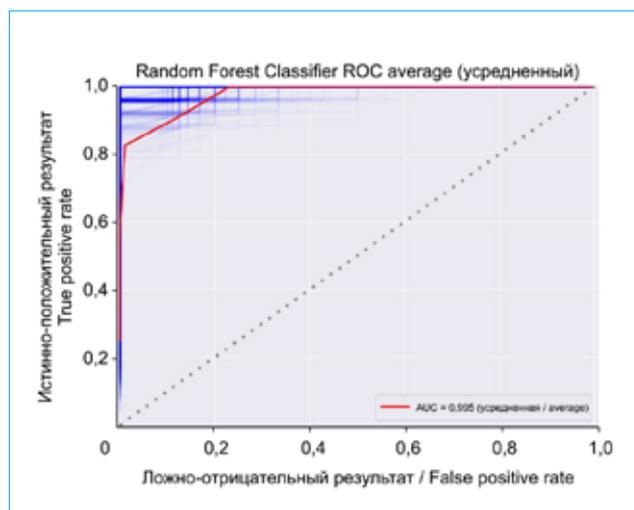


Рис. 8. Диагностическая точность модели, основанной на использовании из перечня ЖК сыворотки крови, для различения активного ЯК от НКК в стадии обострения

Метод Орто PLS-DA продемонстрировал наличие дифференцирующих ЖК, отличающих активную БК от НКК в стадии обострения (рис. 9). ROC-анализ с использованием уровней 5 ЖК (альфа-линоленовой, пальмитолеиновой, олеиновой, суммы НЖК, суммы ННЖК) позволил достичь высокой точности по различению активной БК от обострения НКК — область под кривой 0,914 (рис. 10). Чувствительность созданной модели составила 0,90, специфичность — 0,87, диагностическая точность — 0,91.

Сравнение перечня жирных кислот, являющихся дифференцирующими между активными ЯК и НКК и обострением БК и НКК, позволило сделать вывод, что часть ЖК в составе диагностических моделей

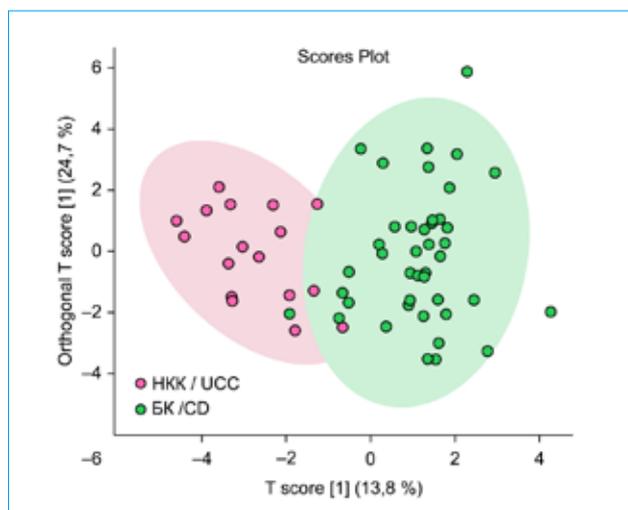


Рис. 9. Метод Орто PLS-DA при различении обострения БК от активного НКК

совпала — это альфа-линоленовая, пальмитолеиновая, олеиновая, стеариновая, лауриновая, арахидоновая, суммарные содержания НЖК, ННЖК, МНЖК, отношения НЖК/ННЖК, НЖК/ПНЖК. При этом степень значимости уровней данных жирных кислот, их суммарного содержания, соотношений в разных моделях отличалась. Вместе с тем удалось выявить ЖК, которые оказались ассоциированными лишь с определенной моделью: для модели «активный ЯК versus активный НКК» ими оказались пентадекановая, пальмитиновая, 7-пальмитолеиновая, гексадекадиеновая и арахидоновая; для модели, позволяющей различить обострение БК от НКК, — уровни линолевой и суммарное содержание омега-6 ПНЖК в сыворотке крови.

Таблица 5. Жирные кислоты сыворотки крови — биомаркеры для различения активной БК от активного НКК

Название жирных кислот	Кратность изменений (FC)	$\log_2(\text{FC})$	p	$-\log_{10}(p)$
C18:3;6,9,12 (n-3) Октадекатриеновая	0,32785	-1,6089	1,74E-09	8,7601
C16:1;9 Цис-9-гексадекановая (Пальмитолеиновая)	0,51831	-0,94811	1,78E-05	4,75
C18:1;c9 Цис-9-октадекановая (Олеиновая)	0,66396	-0,59083	2,34E-05	4,6302
Суммарное содержание насыщенных ЖК	1,3968	0,48217	0,000202	3,6943
Суммарное содержание ненасыщенных ЖК	0,78309	-0,35274	0,000209	3,6795
C18:0 Октадекановая (Стеариновая)	1,9976	0,99829	0,000275	3,5605
Суммарное содержание мононенасыщенных ЖК	0,7196	-0,47474	0,000842	3,0746
НЖК/ННЖК	1,9051	0,92984	0,004279	2,3686
НЖК/ПНЖК	1,7575	0,81353	0,007424	2,1293
C18:2;9,12 (n-6) Октадекадиеновая (Линолевая)	0,80084	-0,32042	0,012725	1,8953
Суммарное содержание омега 6 ПНЖК	0,82064	-0,28517	0,014299	1,8447
C12:0 Додекановая (Лауриновая)	0,5069	-0,98023	0,022351	1,6507
C20:0 (Эйкозановая, Арахидоновая)	1,6447	0,71779	0,034753	1,459
C17:0 Гептадекановая (Маргаритиновая)	0,80203	-0,31828	0,06724	1,1724
C14:0 Тетрадекановая (Миристиновая)	0,77607	-0,36575	0,071056	1,1484

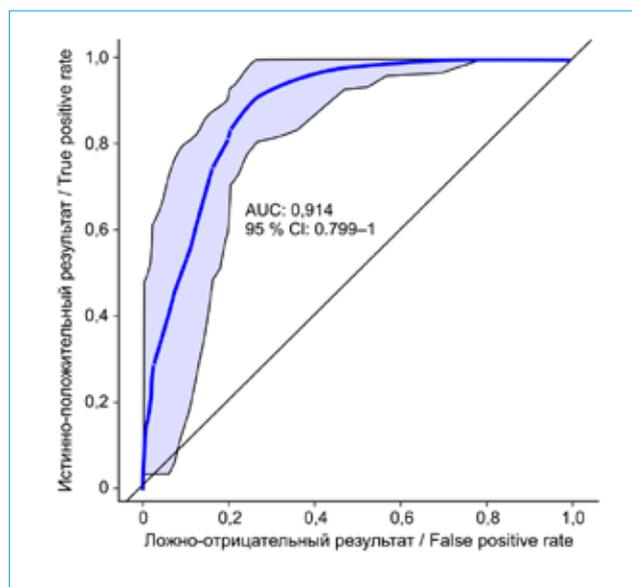


Рис. 10. ROC-анализ с использованием уровней 5 ЖК — альфа-линоленовой, пальмитолеиновой, олеиновой, суммы НЖК, суммы ННЖК — для различения обострения БК от активного НКК

Обсуждение

В последние годы отмечен повышенный интерес к исследованиям в области метаболомики, в том числе у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, для выяснения патогенетических механизмов ВЗК и усовершенствования их диагностики [35]. Метаболомика выполняет аналитическое описание сложных биологических образцов и направлена на характеристику и количественную оценку всех вовлеченных в процесс малых молекул, тем самым выявляя уникальные химические «отпечатки», которые оставляют после себя специфические клеточные процессы [36].

Результаты, опубликованные в целом ряде работ, убедительно демонстрируют высокий потенциал данного подхода в дифференциальной диагностике нозологических форм ВЗК. Так, Н.Р. Williams et al. выполнили метаболомическое профилирование сыворотки у пациентов с БК, пациентов с ЯК и здоровых лиц с использованием 1H ЯМР-спектроскопии. Используя частичный дискриминантный анализ методом наименьших квадратов с коррекцией ортогонального сигнала, авторы показали значительные различия в метаболизме липидов и холина между БК и ЯК [37].

Т. Hisamatsu et al. изучали аминокислотные профили плазмы при ВЗК. Многомерный индекс, построенный с помощью аминокислотной плазмы, включая гистидин и триптофан, продемонстрировал значительную точность при различении БК и ЯК [38]. Другая группа исследователей, использовавшая газовую хроматографию / масс-спектрометрию, сообщила, что содержание

аминокислот и молекул, связанных с циклом трикарбоновых кислот (ТКА), в сыворотке крови отличалось у больных язвенным колитом и здоровых людей, а также в группах пациентов с ЯК и с БК [39].

Е.А. Scoville et al. исследовали профили метаболитов сыворотки крови с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии / масс-спектрометрии и идентифицировали 173 измененных метаболита, включая липиды, аминокислоты и метаболиты ТКА у пациентов с ВЗК по сравнению со здоровыми испытуемыми. В то время как у пациентов с БК было обнаружено значительное изменение 286 метаболитов сыворотки по сравнению со здоровыми лицами, у пациентов с ЯК было обнаружено снижение уровня только пяти метаболитов. Метаболизм жирных кислот, метаболитов ацилкарнитина, сфинголипидов и желчных кислот значительно отличался у пациентов с БК по сравнению с пациентами с ЯК и контрольными группами здоровых [40]. Профили метаболитов сыворотки также различались у детей с БК и с ЯК [41]. В совокупности эти исследования показывают, что метаболомическое профилирование сыворотки является перспективным для дифференциации подтипов ВЗК.

В предшествующем пилотном исследовании — на небольших группах пациентов с ВЗК — нами было показано наличие различий относительного содержания ЖК в зависимости от нозологической формы ВЗК [42], что подтверждается и другими авторами [26, 40, 43]. Полученные в настоящей работе данные о жирнокислотных профилях у пациентов с ВЗК не полностью согласуются с результатами подобных исследований, что может быть обусловлено разным этническим, половозрастным составом групп пациентов, различиями по нозологическим формам ВЗК, проводимой терапией, использованием разных биологических образцов для анализа, особенностями пробоподготовки [44–46].

Ввиду множества факторов, которые могли повлиять на уровни исследуемых ЖК, перед началом статистической обработки проводилась нормализация изучаемых показателей. Это оказалось значимым при различении нозологических форм ВЗК в стадии обострения. Использование *t*-test и метода главных компонент в модификации (Орто PLS-DA) позволило четко выявить различия в исследуемых парах групп. Метод Volcano-plot обеспечил выявление параметров, претендующих на роль биомаркеров в процессе дифференцирования между разными группами пациентов с ВЗК (БК—ЯК, БК—НКК, ЯК—НКК). Данные подходы являются обоснованными и широко используемыми в метаболомике [34, 47].

Перечень жирных кислот, относительное содержание которых различается у пациентов с разными вариантами ВЗК, без учета стадии заболевания оказался иным по сравнению с анализом жирнокислотного профиля у больных с активными ВЗК.

Данное обстоятельство обусловлено тесной связью состава и уровней жирных кислот мембран эритроцитов и сыворотки крови со стадией заболевания [48].

При анализе спектра жирных кислот у пациентов с БК, с ЯК, с НКК по отдельности и с учетом стадии заболевания были выявлены маркеры, ассоциированные с отдельными нозологическими формами ВЗК. В последующем представляется перспективным сопоставление жирнокислотных профилей сыворотки и мембран эритроцитов с «паттерном» ЖК тканей кишки пациентов с ВЗК.

С учетом стадии ВЗК наиболее значимыми для дифференцирования пациентов с ЯК и пациентов с БК оказались сывороточные уровни элаидиновой ($p = 0,0006$), докозатетраеновой (n-6) ($p = 0,004$), докодиеновой (n-6) ($p = 0,009$) кислот, отношение омега-3/омега-6 ($p = 0,02$), докозапентаеновой (n-3) ($p = 0,03$) кислоты, суммы двух омега-3 ПНЖК – эйкозапентаеновой и докозагексаеновой ($p = 0,03$), а также содержание лауриновой ЖК мембран эритроцитов ($p = 0,04$). При этом у пациентов с болезнью Крона преимущественно повышались доли ненасыщенных ЖК, а содержание насыщенной лауриновой кислоты оказалось выше при язвенном колите.

Известно, что жирнокислотный состав жизненно важных клеточных мембран поддерживается посредством активности десатураз, участвующих в метаболизме ПНЖК, которая обычно контролируется по принципу субстратного регулирования [49]. Показано, что у пациентов с БК в стадии обострения регуляция десатурации ПНЖК нарушена в большей степени, чем при ЯК [40, 43]. Поэтому при обострении ЯК, в отличие от БК, снижены уровни конечных продуктов метаболического каскада жирных кислот (омега-3 ПНЖК, отношения омега-3/омега-6) при повышенном содержании насыщенных ЖК. Вероятно, диетические рекомендации по увеличению омега-3 ПНЖК и ограничению продуктов, содержащих насыщенные жиры, важны для поддержания ремиссии при язвенном колите. Данные K. Uchiyama et al. продемонстрировали важность поддержания индекса омега-3/омега-6 более 0,65 для пациентов с ЯК. Эти же авторы показали, что у японских пациентов с ЯК сохраняется ремиссия заболевания при индексе омега-3/омега-6 равном единице [43]. Различные уровни соотношения омега-6/омега-3 у пациентов с ЯК и БК, а также возможное патогенетическое значение этого индекса при разных нозологических формах ВЗК было отмечено E. Scaioli et al. [44].

Seimon et al. [50] сообщили, что насыщенные жирные кислоты могут способствовать макрофагальному воспалению и липотоксичности. Повышенная токсичность насыщенных ЖК может быть в определенной степени обусловлена тем фактом, что они менее эффективно этерифицируются в триглицериды. Хотя механизмы, лежащие в основе липотоксичности, в настоящее время

неизвестны, накопление пальмитиновой кислоты в макрофагах может быть связано с воспалением [51]. Можно предположить, что именно такой механизм реализуется у пациентов с ЯК в связи с повышенным уровнем насыщенных ЖК.

D.M. Wiese et al. установили, что сывороточные жирные кислоты коррелируют с уровнями провоспалительных цитокинов в толстой кишке у пациентов с язвенным колитом [52]. E.A. Scoville et al. показали ассоциации уровня сывороточных жирных кислот у пациентов с болезнью Крона с цитокинами сыворотки и активностью заболевания [53]. Профили значимых цитокинов и адипонектинов при разных вариантах ВЗК отличались, что может объяснять разные перечни жирных кислот сыворотки, значимых для БК и ЯК, и может быть использовано для дифференциальной диагностики.

Перечень ряда жирных кислот (альфа-линоленовая, пальмитолеиновая, олеиновая, сумма насыщенных ЖК, сумма ненасыщенных ЖК, стеариновая, сумма мононенасыщенных ЖК, отношения НЖК/ННЖК, НЖК/ПНЖК) для различения активных ЯК и БК от стадии обострения НКК оказался сходным. Значимость других ЖК, преимущественно насыщенных, линолевой и суммы омега-6 ПНЖК, для различения в парах БК–НКК и ЯК–НКК была неодинаковой. Можно предположить, что данное обстоятельство косвенно отражает гетерогенность пациентов с неклассифицируемыми колитами. Неслучайность наличия в представленных моделях уровней линолевой и пальмитиновой ЖК подтверждается данными других исследователей, создавших диагностические модели для идентификации пациентов с болезнью Крона среди больных с ВЗК [45]. Известно, что линолевая кислота расходуется на синтез арахидоновой, которая может метаболизироваться до биоактивных эйкозаноидов, таких как простагландины, лейкотриены, тромбоксаны и липоксины, участвующие в воспалении и агрегации тромбоцитов [49], в том числе у пациентов с ВЗК. Исследования P. Sharon et al., D.W. Hommes et al. показали, что производство лейкотриенов и простагландинов увеличивается в слизистой оболочке кишечника у пациентов с болезнью Крона [54, 55]. Значимость уровня линоленовой кислоты в диагностических моделях определяется тем, что она является предшественником целого ряда омега-3 ПНЖК. C18:3 n-3 метаболизируются в эйкозапентаеновую кислоту (C20:5n-3) и докозагексаеновую кислоту (C22:6n-3) теми же десатуразами, которые участвуют в метаболизме омега-6 ПНЖК [49].

Настоящее исследование имеет ряд ограничений. С одной стороны, небольшое количество наблюдений привело к обнаружению лишь тенденций при различении уровней жирных кислот при разных нозологических формах ВЗК. С другой стороны, значительный разброс в уровнях жирных кислот не позволил установить дифференцирующие значения для каждой группы. Наконец, созданные

модели включают большой перечень жирных кислот, определение которых может быть затратным. Поэтому в перспективе будет выделено ограниченное количество наиболее диагностически значимых ЖК-биомаркеров, что повысит применимость данного подхода в клинической практике. Кроме того, наблюдение за пациентами с ВЗК в динамике позволит оценить прогностическую ценность созданных моделей.

Выводы

Таким образом, исследование уровней жирных кислот в группах с разными нозологическими формами ВЗК с помощью комплексного статистического анализа, включая методы машинного обучения, позволило создать диагностические модели, дифференцирующие болезнь Крона, язвенный колит и неклассифицируемый колит в стадии обострения с высокой точностью.

Наиболее значимыми для различения активного язвенного колита от обострения болезни Крона оказались сывороточные уровни элаидиновой ($p = 0,0006$), докозатетраеновой (n-6) ($p = 0,004$), докодиеновой (n-6) ($p = 0,009$) кислот, отношение омега-3/омега-6 ($p = 0,02$), докозапентаеновой кислоты (n-3) ($p = 0,03$), суммы двух омега-3 ПНЖК — эйкозапентаеновой

и докозагексаеновой ($p = 0,03$), а также содержание лауриновой ЖК мембран эритроцитов ($p = 0,04$) (AUC — 0,89, чувствительность — 0,91, специфичность — 0,89, диагностическая точность — 0,91).

Для различения активного ЯК от стадии обострения НКК оказались значимыми следующие ЖК сыворотки крови: альфа-линоленовая; содержание насыщенных (пентадекановой, пальмитиновой, стеариновой, арахиновой); мононенасыщенных (пальмитолеиновой, олеиновой); омега-6 (гексадекадиеновой, арахидоновой) ($p = 0,00000011-0,033$) (AUC — 0,995; чувствительность — 0,98; специфичность — 0,96; диагностическая точность — 0,97).

Наиболее значимыми для различения пациентов с активной БК от обострения НКК оказались уровни следующих ЖК: альфа-линоленовой, пальмитолеиновой, олеиновой, суммы НЖК, суммы ННЖК, стеариновой, суммы МНЖК, отношения НЖК/ННЖК, НЖК/ПНЖК, линолевой, суммы омега-6 ПНЖК, лауриновой, арахиновой ($p = 0,0000000017-0,0300000000$) (AUC — 0,914, чувствительность — 0,90, специфичность — 0,87, диагностическая точность — 0,91).

Предложенный подход представляется перспективным для целей дифференциальной диагностики и предполагает продолжение исследований с большим количеством наблюдений.

Литература / References

1. Головенко О.В., Хомерики С.Г., Иванова Е.В., Федоров Е.Д., Головенко А.О. Воспалительные заболевания кишечника. Клинические, эндоскопические, морфологические аспекты диагностики. *Принципы современной терапии*. М.: Прима Принт; 2017. [Golovenko O.V., Khomeriki S.G., Ivanova E.V., Fedorov E.D., Golovenko A.O. Inflammatory bowel disease. Clinical, endoscopic, morphological aspects of diagnosis. *Principles of modern therapy*. Moscow: Prima Print, 2017 (In Russ.)].
2. Ng S.C., Shi H.Y., Hamidi N., Underwood F.E., Tang W., Benchimol E.I., et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2017;390(10114):2769–78. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32448-0
3. Maaser C., Sturm A., Vavricka S.R., Kucharzik T., Fiorino G., Annesse V., et al. European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO] and the European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology [ESGAR]. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis*. 2019;13(2):144–64. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjy113
4. Colombel J.F., D'haens G., Lee W.J., Petersson J., Panaccione R. Outcomes and Strategies to Support a Treat-to-target Approach in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *J Crohns Colitis*. 2020;14(2):254–66. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjz131
5. Gomollón F., Dignass A., Annesse V., Tilg H., Assche G.V., Lindsay J.O., et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management, *Journal of Crohn's and Colitis*. 2017;11(1):3–25. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw168
6. Sturm A., Maaser C., Calabrese E., Annesse V., Fiorino G., Kucharzik T., et al. European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO] and the European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology [ESGAR]. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 2: IBD scores and general principles and technical aspects. *J Crohns Colitis*. 2019;13(3):273–84. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjy114
7. Язвенный колит: Клинические рекомендации — 2020 (22.07.20; утв. Минздравом России). *Рос. гастроэнтерол. ассоц., Ассоц. колопроктологов России*. [Ulcerative colitis: Clinical guidelines — 2020 (07/22/20; approved by the Russian Ministry of Health). *Ros. gastroenterol. assoc., assoc. Russian coloproctologists* (In Russ.)]. URL: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-iazvennyi-kolit-utv-minzdravom-rossii/>
8. Ивашкин В.Т., Шельгын Ю.А., Абдулганиева Д.И., Абдулхаков Р.А., Алексеева О.П., Алексеенко С.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона у взрослых (Проект). *Колопроктология*. 2020;19(2):8–38. [Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Abdulganieva D.I., Abdulkhakov R.A., Alekseeva O.P., Alekseenko S.A., et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of Crohn's disease in adults (Project). *Coloproctology*. 2020;19(2):8–38 (In Russ.)]. DOI: 10.33878/2073-7556-2020-19-2-8-38
9. Nuij V.J., Zelinkova Z., Rijk M.C., Beukers R., Ouwendijk R.J., Quispel R., et al. Phenotype of inflammatory bowel disease at diagnosis in the Netherlands: a population-based inception cohort study (the Delta Cohort). *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:2215–22. DOI: 10.1097/MIB.0b013e3182961626
10. Burisch J., Pedersen N., Čuković-Čavka S., Brinar M., Kaimakliotis I., Duricova D., et al. East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut*. 2014;63:588–97. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-304636
11. Abraham B.P., Mehta S., El-Serag H.B. Natural history of pediatric-onset inflammatory bowel disease: a systematic review. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46(7):581–9. DOI: 10.1097/MCG.0b013e318247c32f

12. Henriksen M., Jahnsen J., Lygren I., Sauar J., Schulz T., Stray N., et al. Change of diagnosis during the first five years after onset of inflammatory bowel disease: results of a prospective follow-up study (the IBSEN Study). *Scand J Gastroenterol.* 2006;41(9):1037–43. DOI: 10.1080/00365520600554527.
13. Melmed G.Y., Elashoff R., Chen G.C., Nastaskin I., Papadakis K.A., Vasiliaskas E.A., et al. Predicting a change in diagnosis from ulcerative colitis to Crohn's disease: a nested, case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(5):602–8; quiz 525. DOI: 10.1016/j.cgh.2007.02.015
14. Tontini G.E., Vecchi M., Pastorelli L., Neurath M.F., Neumann H. Differential diagnosis in inflammatory bowel disease colitis: state of the art and future perspectives. *World J Gastroenterol.* 2015;21(1):21–46. DOI: 10.3748/wjg.v21.i1.21
15. Odze R. Diagnostic problems and advances in inflammatory bowel disease. *Mod Pathol.* 2003;16(4):347–58. DOI: 10.1097/01.MP.0000064746.82024.D1
16. Bauset C., Gisbert-Ferrández L., Cosin-Roger J. Metabolomics as a Promising Resource Identifying Potential Biomarkers for Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Med.* 2021;10(4):622. DOI: 10.3390/jcm10040622
17. Negreanu L., Voiosu T., State M., Voiosu A., Bengus A., Mateescu B.R. Endoscopy in inflammatory bowel disease: from guidelines to real life. *Therap Adv Gastroenterol.* 2019;12:1756284819865153. DOI: 10.1177/1756284819865153
18. Panes J., Jairath V., Levesque B.G. Advances in Use of Endoscopy, Radiology, and Biomarkers to Monitor Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology.* 2017;152(2):362–73.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.10.005
19. Lai Y., Xue J., Liu C.W., Gao B., Chi L., Tu P., et al. Serum Metabolomics Identifies Altered Bioenergetics, Signaling Cascades in Parallel with Exposome Markers in Crohn's Disease. *Molecules.* 2019;24(3):449. DOI: 10.3390/molecules24030449
20. Seyedian S.S., Nokhostin F., Malamir M.D. A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease. *J Med Life.* 2019;12(2):113–22. DOI: 10.25122/jml-2018-0075
21. State M., Negreanu L., Voiosu T., Voiosu A., Balanescu P., Mateescu R.B. Surrogate markers of mucosal healing in inflammatory bowel disease: A systematic review. *World J Gastroenterol.* 2021;27(16):1828–40. DOI: 10.3748/wjg.v27.i16.1828
22. 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
23. Derbyshire E. Brain Health across the Lifespan: A Systematic Review on the Role of Omega-3 Fatty Acid Supplements. *Nutrients.* 2018;10(8):1094. DOI: 10.3390/nu10081094
24. Djuricic I., Calder P.C. Beneficial Outcomes of Omega-6 and Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Human Health: An Update for 2021. *Nutrients.* 2021;13(7):2421. DOI: 10.3390/nu13072421
25. Michalak A., Mosińska P., Fichna J. Polyunsaturated Fatty Acids and Their Derivatives: Therapeutic Value for Inflammatory, Functional Gastrointestinal Disorders, and Colorectal Cancer. *Front Pharmacol.* 2016;7:459. DOI: 10.3389/fphar.2016.00459
26. Scaioli 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
27. Marton L.T., Goulart R.A., Carvalho A.C.A., Barbalho S.M. Omega Fatty Acids and Inflammatory Bowel Diseases: An Overview. *Int J Mol Sci.* 2019;20(19):4851. DOI: 10.3390/ijms20194851
28. Tomaiuolo G., Lanotte L., D'Apolito R., Cassinese A., Guido S. Microconfined flow behavior of red blood cells. *Med Eng Phys.* 2016;38(1):11–6. DOI: 10.1016/j.medengphys.2015.05.007
29. Durkin L.A., Childs C.E., Calder P.C. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and the Intestinal Epithelium-A Review. *Foods.* 2021;10(1):199. DOI: 10.3390/foods10010199
30. Masoodi M., Pearl D.S., Eiden M., Shute J.K., Brown J.F., Calder P.C., et al. Altered colonic mucosal Polyunsaturated Fatty Acid (PUFA) derived lipid mediators in ulcerative colitis: new insight into relationship with disease activity and pathophysiology. *PLoS One.* 2013;8(10):e76532. DOI: 10.1371/journal.pone.0076532
31. Satsangi J., Silverberg M.S., Vermeire S., Colombel J.F. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut.* 2006;55(6):749–53. DOI: 10.1136/gut.2005.082909
32. Silverberg M.S., Satsangi J., Ahmad T., Arnott I.D., Bernstein C.N., Brant S.R., et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol.* 2005;19 Suppl A:5A–36A. DOI: 10.1155/2005/269076
33. Кручинина М.В., Кручинин В.Н., Прудникова Я.И., Громов А.А., Шашков М.В., Соколова А.С. Исследование уровня жирных кислот мембран эритроцитов и сыворотки крови у пациентов с колоректальным раком г. Новосибирска. *Успехи молекулярной онкологии.* 2018;5(2):50–61. [Krushinina M.V., Kruchinin V.N., Prudnikova Y.I., Gromov A.A., Shashkov M.V., Sokolova A.S. Study of the level of fatty acids in erythrocyte membrane and serum of 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
34. Breiman, L. Random Forests. *Machine Learning.* 2001;45:5–32. DOI: 10.1023/A:1010933404324
35. De Preter V. Metabolomics in the Clinical Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis.* 2015;33 Suppl 1:2–10. DOI: 10.1159/000437033
36. Nicholson J.K., Lindon J.C. Systems biology: Metabolomics. *Nature.* 2008;455(7216):1054–6. DOI: 10.1038/4551054a
37. Williams H.R., Willmore J.D., Cox I.J., Walker D.G., Cobbold J.F., Taylor-Robinson S.D., et al. Serum metabolic profiling in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci.* 2012;57(8):2157–65. DOI: 10.1007/s10620-012-2127-2
38. Hisamatsu T., Okamoto S., Hashimoto M., Muramatsu T., Andou A., Uo M., et al. Novel, objective, multivariate biomarkers composed of plasma amino acid profiles for the diagnosis and assessment of inflammatory bowel disease. *PLoS One.* 2012;7(1):e31131. DOI: 10.1371/journal.pone.0031131
39. Ooi M., Nishiumi S., Yoshie T., Shiomu Y., Kohashi M., Fukunaga K., et al. GC/MS-based profiling of amino acids and TCA cycle-related molecules in ulcerative colitis. *Inflamm Res.* 2011;60(9):831–40. DOI: 10.1007/s00011-011-0340-7
40. Scoville E.A., Allaman M.M., Brown C.T., Motley A.K., Horst S.N., Williams C.S., et al. Alterations in Lipid, Amino Acid, and Energy Metabolism Distinguish Crohn's Disease from Ulcerative Colitis and Control Subjects by Serum Metabolomic Profiling. *Metabolomics.* 2018;14(1):17. DOI: 10.1007/s11306-017-1311-y
41. Kolho K.L., Pessia A., Jaakkola T., de Vos W.M., Velagapudi V. Faecal and Serum Metabolomics in Paediatric Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 2017;11(3):321–34. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw158
42. Кручинина М.В., Азгалдян А.В., Светлова И.О., Шашков М.В., Соколова А.С., Кручинин В.Н. Особенности состава жирных кислот сыворотки крови и мембран эритроцитов у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (пилотное исследование). *Современные проблемы науки и образования.* 2019;3. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28868> (дата обращения: 20.02.2022). [Krushinina M.V., Azgaldyan A.V., Svetlova I.O., Shashkov M.V., Sokolova A.S., Kruchinin V.N. Features of the composition of fatty acids

- in blood serum and erythrocyte membranes in patients with inflammatory bowel diseases (pilot study). *Modern problems of science and education*. 2019;3. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28868> (date of access: 20.02.2022) (In Russ.)). DOI: 10.17513/spno.28868
43. Uchiyama K., Nakamura M., Odahara S., Koido S., Katakira K., Shiraiishi 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
 44. Marion-Letellier R., Savoye G., Beck P.L., Panaccione R., Ghosh S. Polyunsaturated fatty acids in inflammatory bowel diseases: a reappraisal of effects and therapeutic approaches. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(3):650–61. DOI: 10.1097/MIB.0b013e3182810122
 45. Ito Z., Uchiyama K., Odahara S., Takami S., Saito K., Kobayashi H., et al. Fatty Acids as Useful Serological Markers for Crohn's Disease. *Dig Dis*. 2018;36(3):209–17. DOI: 10.1159/000485096
 46. Friedman A.N., Yu Z., Tabbey R., Denski C., Tamez H., Wenger J., et al. Low blood levels of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids in US hemodialysis patients: clinical implications. *Am J Nephrol*. 2012;36(5):451–8. DOI: 10.1159/000343741
 47. Ge Sh., Lu H., Li Q., Logan H. L., Dodd V., Bian J., et al. Classification Tree Analysis of Factors Associated with Oral Cancer Exam. *American Journal of Health Behavior*. 2019;43:635–47. DOI: 10.5993/AJHB.43.3.16
 48. Shores D.R., Binion D.G., Freeman B.A., Baker P.R. New insights into the role of fatty acids in the pathogenesis and resolution of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2011 Oct;17(10):2192–204. DOI: 10.1002/ibd.21560
 49. Таганович А.Д., Олецкий Э.И., Котович И.Л. Патологическая биохимия / Под общ. ред. А.Д. Тагановича. М.: БИНОМ, 2013 [Taganovich A.D., Oletsky E.I., Kotovich I.L. Pathological biochemistry / Under total ed. A.D. Taganovich. Moscow: BINOM Publ., 2013 (In Russ.)].
 50. Seimon T.A., Nadolski M.J., Liao X., Magallon J., Nguyen M., Feric N.T., et al. Atherogenic lipids and lipoproteins trigger CD36-TLR2-dependent apoptosis in macrophages undergoing endoplasmic reticulum stress. *Cell Metab*. 2010;12(5):467–82. DOI: 10.1016/j.cmet.2010.09.010
 51. Saraswathi V., Hastly A.H. Inhibition of long-chain acyl coenzyme A synthetases during fatty acid loading induces lipotoxicity in macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29(11):1937–43. DOI: 10.1161/ATVBAHA.109.195362
 52. 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
 53. Scoville E., Allaman M., Adams D., Motley A., Peyton S., Ferguson S., et al. Serum Polyunsaturated Fatty Acids Correlate with Serum Cytokines and Clinical Disease Activity in Crohn's Disease. *Scientific Reports*. 2019;9:2882. DOI: 10.1038/s41598-019-39232-z
 54. Sharon P., Stenson W.F. Enhanced synthesis of leukotriene B4 by colonic mucosa in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 1984 Mar;86(3):453–60.
 55. Hommes D.W., Meenan J., de Haas M., ten Kate F.J., von dem Borne A.E., Tytgat G.N., et al. Soluble Fc gamma receptor III (CD 16) and eicosanoid concentrations in gut lavage fluid from patients with inflammatory bowel disease: reflection of mucosal inflammation. *Gut*. 1996;38(4):564–7. DOI: 10.1136/gut.38.4.564

Сведения об авторах

Кручинина Маргарита Витальевна* — доктор медицинских наук, доцент; ведущий научный сотрудник, заведующая лабораторией гастроэнтерологии Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиала ФГБУ «Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской академии наук»; профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: kruchmargo@yandex.ru;
630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52;
630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, д. 175/1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0077-382>

Светлова Ирина Олеговна — кандидат медицинских наук, доцент; доцент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии факультета повышения квалификации и переподготовки врачей ФГБОУ «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-гастроэнтеролог Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиала ФГБУ «Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской академии наук».
Контактная информация: iosvetlova@yandex.ru;
630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, д. 175/1;
630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52.

Information about the authors

Margarita V. Kruchinina* — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor; Leading Researcher, Head of the Gastroenterology Laboratory of the Research Institute of Therapy and Preventive Medicine — branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Federation academy of Sciences; Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases of the Novosibirsk State Medical University.
Contact information: e-mail: kruchmargo@yandex.ru;
630091, Novosibirsk, Krasny ave., 52.
630089, Novosibirsk, B. Bogatkov str., 175/1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0077-3823>

Irina O. Svetlova — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor; Associate Professor of the Department of Therapy, Hematology and Transfusiology of the Faculty of Advanced Training and Retraining of Doctors of the Novosibirsk State Medical University; Gastroenterologist of the Research Institute of Therapy and Preventive Medicine — branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Federation academy of Sciences.
Contact information: e-mail: iosvetlova@yandex.ru;
630089, Novosibirsk, B. Bogatkov str., 175/1.
630091, Novosibirsk, Krasny ave., 52.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

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 проспект, д. 52.
ORCID: <https://orcid.org/000-0002-5156-2842>

Абалтусова Наталья Владиславовна — врач-гастроэнтеролог Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиала ФГБУ «Федеральный исследовательский центр “Институт цитологии и генетики” Сибирского отделения Российской академии наук».
Контактная информация: abaltusova79@mail.ru;
630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, д. 175/1.

Громов Андрей Александрович — кандидат медицинских наук; старший научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиала ФГБУ «Федеральный исследовательский центр “Институт цитологии и генетики” Сибирского отделения Российской академии наук».
Контактная информация: gromov.center@rambler.ru;
630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, д. 175/1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9254-4192>

Шашков Михаил Вадимович — кандидат химических наук, научный сотрудник аналитической лаборатории ФГБУН «Институт катализа им. Г. К. Борескова» Сибирского отделения Российской академии наук.
Контактная информация: shashkov@catalysis.ru;
630090, г. Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, д. 5.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9022-1525>

Соколова Анастасия Сергеевна — кандидат химических наук, научный сотрудник лаборатории физиологически активных веществ ФГБУН «Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова» Сибирского отделения Российской академии наук.
Контактная информация: a.s_sokolova@mail.ru;
630090, г. Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, д. 9.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5227-9996>

Яковина Ирина Николаевна — кандидат технических наук; доцент кафедры электропривода и автоматизации промышленных установок; ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный технический университет».
Контактная информация: i1i2i3@bk.ru;
630073, г. Новосибирск, проспект Карла Маркса, д. 20.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3265-8865>

Борисова Анжела Вячеславовна — ординатор Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиала ФГБУ «Федеральный исследовательский центр “Институт цитологии и генетики” Сибирского отделения Российской академии наук».
Контактная информация: angelanizelnik@yandex.ru;
630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, д. 175/1.

Marina F. Osipenko — Dr. Sci. (Med.), Professor; Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases of the Novosibirsk State Medical University.
Contact information: e-mail: ngma@bk.ru;
630091, Novosibirsk, Krasny ave., 52.
ORCID: <https://orcid.org/000-0002-5156-2842>

Natalia V. Abaltusova — Gastroenterologist of the Research Institute of Therapy and Preventive Medicine — branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences.
Contact information: e-mail: abaltusova79@mail.ru;
630089, Novosibirsk, B. Bogatkov str., 175/1.

Andrey A. Gromov — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher at the Laboratory of Clinical Biochemical and Hormonal Studies of Therapeutic Diseases of the Research Institute of Therapy and Preventive Medicine — branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences.
Contact information: e-mail: gromov.center@rambler.ru;
630089, Novosibirsk, B. Bogatkov str., 175/1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9254-4192>

Mikhail V. Shashkov — Cand. Sci. (Chem.), Researcher at the Analytical Laboratory of the Borekov Institute of Catalysis of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences.
Contact information: e-mail: shashkov@catalysis.ru;
630090, Novosibirsk, Akademician Lavrentiev ave., 5.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9022-1525>

Anastasia S. Sokolova — Cand. Sci. (Chem.), Researcher at the Laboratory of Physiologically Active Substances of the Novosibirsk Vorozhtsov Institute of Organic Chemistry of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences.
Contact information: e-mail: a.s_sokolova@mail.ru;
630090, Novosibirsk, Akademician Lavrentiev ave., 9.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5227-9996>

Irina N. Yakovina — Cand. Sci. (Tech.); Associate Professor of the Department of Computer Engineering of Electric Drive and Automation of Industrial Installations; Novosibirsk State Technical University.
Contact information: e-mail: i1i2i3@bk.ru;
630073, Novosibirsk, Karl Marx ave., 20.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3265-8865>

Angela V. Borisova — Resident of the Research Institute of Therapy and Preventive Medicine — branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences.
Contact information: e-mail: angelanizelnik@yandex.ru;
630089, Novosibirsk, B. Bogatkov str., 175/1.

Поступила: 23.02.2021 Принята: 04.04.2022 Опубликована: 30.09.2022
Submitted: 23.02.2021 Accepted: 04.04.2022 Published: 30.09.2022