

Физико-химические свойства эритроцитов у пациентов с жировой болезнью печени

М. В. Кручинина^{1,2}, М. Ф. Осипенко², А. А. Громов¹, Р. А. Букарев¹

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

² ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – изучить ассоциации вязкоупругих, электрических параметров эритроцитов и уровней жирных кислот их мембран, сыворотки крови у пациентов с жировой болезнью печени.

Материалы и методы. Обследованы 84 мужчины (средний возраст 48,4±13,9 года) с жировой болезнью печени (ЖБП) различного генеза (алкогольный, неалкогольный, смешанный – алкогольный + метаболический) со степенью фиброза 0–1 (FibroScan® 502 (Echosens, Франция). В соответствии с данными тестов NashTest, AshTest в составе FibroMax, ActiTest в составе FibroTest (BioPredictive, Франция) у 44 пациентов установлена минимальная некротическая активность, у 40 пациентов – выраженная активность. Исследование электрических, вязкоупругих параметров эритроцитов проведено с помощью диэлектрофореза в неоднородном переменном электрическом поле с помощью электрооптической системы детекции клеток. Содержание жирных кислот (ЖК) в мембранах эритроцитов и сыворотке крови определено с помощью методов газовой хроматографии/масс-спектрометрии (Agilent 7000B (США).

Результаты. При анализе ассоциаций между электрическими, вязкоупругими параметрами эритроцитов и уровнями жирных кислот в их мембране и сыворотке крови установлено, что показатели эритроцитов, отражающие их способность к деформации (амплитуда деформации на частоте 10⁶Гц, степень деформации на частоте 0,5×10⁶Гц), состояние мембран (емкость), величину поверхностного заряда (дипольный момент, скорость движения клеток к электродам), резистентность эритроцитов (поляризуемость на разных частотах электрического поля, относительная поляризуемость), прямо коррелировали с уровнями омега-3 ПНЖК в мембранах эритроцитов, сыворотке крови как их суммарным содержанием, так и концентрациями отдельных ЖК (эйкозапентаеновой, докозапентаеновой, докозагексаеновой), уровнем мононенасыщенной олеиновой ЖК, а также двух насыщенных ЖК (пентадекановой, маргариновой). Напротив, ассоциации с преобладающей частью насыщенных ЖК, как отдельных (особенно высокодостоверно – с пальмитиновой, стеариновой), так и суммарным содержанием, мононенасыщенных, ненасыщенных, в том числе полиненасыщенных, соотношений омега-6/омега-3 ПНЖК, НЖК/ННЖК, НЖК/ПНЖК оказались обратными. Обобщенный показатель жесткости клеток с высокой силой связи и статистической значимости был связан с эритроцитарным содержанием пальмитиновой (С16:0) ($r=0,674$, $p<0,000001$), стеариновой (С18:0) ($r=0,443$, $p<0,000006$), линолевой (С18:2n-6) ($r=0,345$, $p=0,00006$), суммарным содержанием насыщенных ЖК ($r=0,640$, $p<0,000001$), соотношениями омега-6/омега-3 ПНЖК ($r=0,605$, $p<0,000001$), НЖК/ПНЖК ($r=0,428$, $p=0,000015$). Наиболее тесными для уровня электропроводности мембран оказались корреляции с эритроцитарными уровнями пальмитиновой ($r=0,551$, $p<0,000001$), линолевой ($r=0,470$, $p=0,000042$), суммарными содержаниями насыщенных ($r=0,484$, $p<0,000001$), ненасыщенных ($r=0,468$, $p<0,000001$), мононенасыщенных ($r=0,504$, $p<0,000001$), омега-6 ПНЖК ($r=0,414$, $p=0,00003$), а также с отношением омега-6/омега-3 ПНЖК ($r=0,568$, $p<0,000001$). Для индекса агрегации эритроцитов ассоциации высокой силы и статистической значимости выявлены в отношении эритроцитарных концентраций пальмитиновой (С16:0) ($r=0,691$, $p<0,000001$), стеариновой (С18:0) ($r=0,486$, $p<0,000001$), суммарного содержания НЖК ($r=0,672$, $p<0,000001$), соотношений омега-6/омега-3 ПНЖК ($r=0,611$, $p<0,000001$), НЖК/ННЖК ($r=0,475$, $p<0,000001$), НЖК/ПНЖК ($r=0,478$, $p<0,000001$). Индексы деструкции эритроцитов оказались прямо связанными с суммарным содержанием ненасыщенных ЖК как в мембранах эритроцитов, так и в сыворотке крови, эритроцитарным уровнем дигомо-γ-линоленовой кислоты ($r=0,205$, $p=0,046$) и обратно – с содержанием С15:0 ($r=-0,224$, $p=0,028$), С17:0 ($r=-0,151$, $p=0,039$) и олеиновой кислоты С18:1; c9 ($r=-0,206$, $p=0,045$).

Заключение. Выявленные ассоциации свидетельствуют о зависимости структурно-функциональных параметров эритроцитов от уровней и соотношений жирных кислот в их мембранах, сыворотке крови. Ухудшение реологических свойств крови у пациентов с жировой болезнью печени является фактором, ассоциированным с нарастающим гипоксией в ткани печени с потенциалом фиброгенеза и прогрессирования. Возможность модулировать электрические, вязкоупругие параметры эритроцитов с помощью воздействия жирных кислот, в том числе диетических, определяет новые дополнительные таргеты лечения пациентов с жировой болезнью печени.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: жировая болезнь печени, жирные кислоты, мембраны эритроцитов, сыворотка, электрические, вязкоупругие параметры эритроцитов, ассоциации.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Physico-chemical properties of erythrocytes in patients with fatty liver disease

M. V. Kruchinina^{1,2}, M. F. Osipenko², A. A. Gromov¹, R. A. Bukarev¹

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

² Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

SUMMARY

The aim of the study was to study the associations of viscoelastic, electrical parameters of red blood cells and levels of fatty acids in their membranes and blood serum in patients with fatty liver disease.

Materials and methods. 84 men (average age 48.4±13.9 years) with fatty liver disease (FLD) of various origins (alcoholic, non-alcoholic, mixed-alcohol + metabolic) with fibrosis grade 0–1 (FibroScan® 502 (Echosens, France) were examined. According to the test data from NashTest, AshTest as part of FibroMax, and ActiTest as part of FibroTest (BioPredictive, France), minimal necroinflammatory activity was found in 44 patients, and

pronounced activity in 40 patients. The study of the electrical, viscoelastic parameters of erythrocytes was carried out using dielectrophoresis in an inhomogeneous alternating electric field using an electro-optical cell detection system. The content of fatty acids (FA) in the membranes of erythrocytes and blood serum was determined using gas chromatography/mass spectrometry (Agilent 7000B (USA)).

Results. When analyzing the associations between the electrical, viscoelastic parameters of red blood cells and the levels of fatty acids in their membrane and blood serum, it was found that the indicators of red blood cells reflecting their ability to deform (amplitude of deformation at a frequency of 10⁶ Hz, degree of deformation at a frequency of 0.5×10⁶ Hz), the state of the membranes (capacity), the amount of surface charge (dipole moment, velocity movement of cells to the electrodes), resistance of red blood cells (polarizability at different frequencies of the electric field, relative polarizability) directly correlated with the levels of omega-3 PUFA in erythrocyte membranes, blood serum, both their total content and concentrations of individual FAs (eicosapentaenoic, docosapentaenoic, docosahexaenoic), the level of monounsaturated oleic FA, as well as two saturated FAs (pentadecanoic, margaric). On the contrary, there are associations with the predominant part of saturated FAs, both individual (especially highly reliable – palmitic, stearic), and the total content of monounsaturated, unsaturated, including polyunsaturated, ratios of omega-6/omega-3 PUFA, SFA/UFA, SFA/PUFA turned out to be the opposite. The summarized rigidity of cells with high binding strength and statistical significance was associated with the erythrocyte content of palmitic acid (C 16:0) ($r=0.674, p<0.000001$), stearic acid (C 18:0) ($r=0.443, p<0.000006$), linoleic acid (C 18:2n-6) ($r=0.345, p=0.0006$), total saturated fat content ($r=0.640, p<0.000001$), omega-6/omega-3 PUFA ratios ($r=0.605, p<0.000001$), SFA/PUFA ($r=0.428, p=0.000015$). The closest correlations for the level of membrane electrical conductivity were with erythrocyte levels of palmitic ($r=0.551, p<0.000001$), linoleic ($r=0.470, p=0.000042$), total contents of saturated ($r=0.484, p<0.000001$), unsaturated ($r=0.468, p<0.000001$), monounsaturated ($r=0.504, p<0.000001$), omega-6 PUFA ($r=0.414, p=0.00003$), as well as with the omega-6/omega-3 PUFA ratio ($r=0.568, p<0.000001$). For the erythrocyte aggregation index, associations of high strength and statistical significance were found in relation to erythrocyte concentrations of palmitic acid (C 16:0) ($r=0.691, p<0.000001$), stearic acid (C 18:0) ($r=0.486, p<0.000001$), total SFA content ($r=0.672, p<0.000001$), ratios of omega-6/omega-3 PUFA ($r=0.611, p<0.000001$), SFA/UFA ($r=0.475, p<0.000001$), SFA/PUFA ($r=0.478, p<0.000001$). The indices of erythrocyte destruction were directly related to the total content of unsaturated FA in both erythrocyte membranes and blood serum, the erythrocyte level of digomo-γ-linolenic acid ($r=0.205, p=0.046$) and inversely to the content of C 15:0 ($r=-0.224, p=0.028$), C 17:0 ($r=-0.151, p=0.039$) and oleic acid C 18:1; c9 ($r=-0.206, p=0.045$).

Conclusion. The revealed associations indicate the dependence of the structural and functional parameters of red blood cells on the levels and ratios of fatty acids in their membranes and blood serum. Deterioration of the rheological properties of blood in patients with fatty liver disease is a factor associated with an increase in hypoxia in liver tissue with the potential for fibrogenesis and progression. The ability to modulate the electrical, viscoelastic parameters of red blood cells by exposure to fatty acids, including dietary ones, defines new additional treatment targets for patients with fatty liver disease.

KEYWORDS: fatty liver disease, fatty acids, erythrocyte membranes, serum, electrical, viscoelastic parameters of erythrocytes, associations.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

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

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

АЖБП – алкогольная жировая болезнь печени
ЖБП – жировая болезнь печени
ЖК – жирная кислота
МНЖК – мононенасыщенные жирные кислоты

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
НЖК – насыщенные жирные кислоты
ННЖК – ненасыщенные жирные кислоты
ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты

Введение

В настоящее время жировая болезнь печени (ЖБП) рассматривается как континуум патологии печени от простого стеатоза (при котором единственным изменением является накопление жира в гепатоцитах) через стеатогепатит к циррозу [1]. Стеатогепатит является прогрессирующим поражением, при котором стеатоз осложняется гепатоцеллюлярным повреждением, проявляющимся в виде баллонной дегенерации и гиалина Маллори, долькового воспаления и фиброза [2, 3]. Вероятно, микрососудистые изменения при стеатозе являются вторичными по отношению к накоплению липидов и окислительному стрессу в паренхиматозных клетках печени. Жировая печень чрезвычайно чувствительна к ишемически-реперфузионному повреждению, в том числе из-за склонности ненасыщенных жирных кислот подвергаться перекисному окислению липидов под воздействием активных форм кислорода (ROS) [4, 5].

На микроциркуляторном уровне структурно-функциональные свойства эритроцитов играют ключевую роль, поскольку от их способности к деформации, склонности к образованию агрегатов, гемолизу зависит степень гипоксии в ткани печени [6], которая, в свою очередь, является фактором фиброгенеза [7]. Вязкоупругие параметры эритроцитов в значительной степени модулируются жирными кислотами [8, 9]. Жирные кислоты плазмы крови встраиваются в структуру мембран эритроцитов, существенно влияя на его функции [8, 10]. Взаимосвязи

между параметрами эритроцитов и разными классами жирных кислот мембран эритроцитов и сыворотки крови изучены недостаточно. Возможно предположить, что жирные кислоты могут улучшить реологические свойства клеток красной крови с последующим снижением степени гипоксии ткани печени. В ранее проведенной серии работ было показано, что клетки красной крови пациентов с ЖБП имели больше морфологических изменений, меньшую деформируемость, более измененную структуру мембран (сниженная емкость, повышенная электропроводность), сниженный поверхностный заряд (отражаемый скоростью движения клеток к электродам и дипольным моментом), склонность к образованию агрегатов, к гемолизу на разных частотах электрического поля, чем у лиц группы сравнения ($p<0,0001-0,05$). Наиболее выраженные отклонения электрических, вязкоупругих параметров эритроцитов установлены при ЖБП алкогольного и смешанного (метаболический + алкоголь) генеза [11–15].

Цель исследования – изучить ассоциации вязкоупругих, электрических параметров эритроцитов, уровней жирных кислот их мембран и сыворотки крови у пациентов с ЖБП.

Материалы и методы

Обследовано 84 мужчины с ЖБП различного генеза (алкогольный, неалкогольный, смешанный, т.е. алкогольный + метаболический), средний возраст 48,4±13,9 года.

Обследование включало сбор анамнеза, клинико-лабораторные и инструментальные исследования для оценки состояния заболевания по клиническим показаниям. ЖБП диагностирована с помощью ультразвукового исследования органов брюшной полости в соответствии с УЗИ-критериями патологии [16]. Диагноз был подтвержден значениями индекса стеатоза печени FLI (Fatty liver index), превышающими 60.

Критерии диагноза НАЖБП соответствовали Российским клиническим рекомендациям. [16]. Пациенты эпизодически (1–4 раза в год) потребляли низкие дозы алкоголя, в среднем $15,8 \pm 3,9$ г в сутки в пересчете на чистый этанол, или не потребляли спиртные напитки вообще. Данные опросников AUDIT, CAGE, биохимические показатели позволили исключить алкогольную этиологию ЖБП.

Алкогольный генез ЖБП устанавливался в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями «Алкогольная болезнь печени у взрослых» [17]. Разовая доза потребляемого алкоголя в пересчете на чистый этанол составляла >60 г и недельная >420 г [10]. Смешанная этиология (метаболическая + алкогольная) диагностировалась в случае регулярного потребления алкоголя пациентами с проявлениями метаболического синдрома согласно Рекомендациям экспертов ВНОК [18]. У пациентов данной группы разовая и недельная дозы этанола не превышали 60 и 420 г соответственно [9].

У больных с НАЖБП и ЖБП смешанного генеза выявлены проявления метаболического синдрома – в качестве основного критерия абдоминальный тип ожирения; как дополнительные критерии – артериальная гипертензия, дислипидемия, гипергликемия. Достоверным метаболический синдром считали при наличии трех критериев – одного основного и двух дополнительных [18].

В процессе обследования у пациентов были исключены другие причины ЖБП.

Степень воспалительной активности у пациентов с неалкогольной и алкогольной ЖБП была определена с помощью сывороточных тестов NashTest, AshTest в составе FibroMax; при смешанном генезе ЖБП был использован ActiTest в составе FibroTest (BioPredictive, Франция) [19, 20].

В соответствии с данными тестов у 44 пациентов установлена минимальная воспалительная активность, которую рассматривали как пациентов со стеатозом печени; у 40 пациентов – выраженная активность – пациенты со стеатогепатитом. В группе со стеатозом печени оказалось 11 пациентов с АЖБП (25%), 10 мужчин с НАЖБП (22,7%) и 23 пациента с ЖБП смешанного генеза (52,3%). В группу со стеатогепатитом включены 12 пациентов с АЖБП (30%), 10 – с НАЖБП (25%) и 18 человек со смешанным генезом заболевания (45%). В обеих группах преобладали пациенты с ЖБП смешанного генеза. У всех обследованных методом непрямого эластометрии на аппарате FibroScan® 502 (Echosens, Франция) [21] определена степень выраженности фиброза печени, которая не превышала первую.

Исследование электрических, вязкоупругих параметров эритроцитов проведено с помощью диэлектрофореза в неоднородном переменном электрическом поле (НПЭП) с помощью электрооптической системы детекции клеток [22]. Содержание жирных кислот (ЖК) в мембранах эритроцитов

и сыворотки крови определено с помощью методов газовой хроматографии/масс-спектрометрии (Agilent 7000B, США). Концентрации ЖК выражали в относительных процентах. Предел обнаружения ЖК ~ 1 мкг на образец [23].

Применялась комплексная статистическая обработка, включая метод Volcano plot, дискриминантный анализ на основе ортогональных наименьших квадратов, ROC-анализ. Корреляционный анализ проведен с использованием коэффициентов корреляции Пирсона (при нормальном распределении признаков), ранговые корреляции по Спирману рассчитаны для переменных, не подчиняющихся нормальному распределению или принадлежащих к интервальной шкале.

Исследование одобрено Этическим комитетом ФГБНУ «НИИ терапии и профилактической медицины» (протокол заседания № 122 от 29.11.2016). Все обследованные дали информированное согласие на участие в работе.

Результаты

Установлено более высокое содержание ряда насыщенных (лауриновой, маргариновой, пентадекановой), мононенасыщенных (пальмитолеиновой, олеиновой, элаидиновой, суммарного уровня мононенасыщенных), линолевой кислоты, соотношения омега-6 к омега-3 полиненасыщенных жирных кислот у пациентов с НАЖБП печени по сравнению с группой контроля ($p=0,000065-0,03$). Напротив, уровни двух насыщенных жирных кислот – арахидиновой, стеариновой, омега-3 полиненасыщенной жирной кислоты – докозагексаеновой, суммарного содержания эйкозапентаеновой и докозагексаеновой, суммарного уровня всех омега-3 ПНЖК и отношения НЖК/ПНЖК оказались ниже у больных с НАЖБП, чем у здоровых мужчин ($p=0,004-0,05$). Анализ индексов жирных кислот, отражающих их метаболизм, выявил повышение активности элонгазы (белка ELOVL6) – C18:0/C16:0 ($p<0,001$), показателя липогенеза de novo – C16:0/C18:2n-6 ($p=0,03$) и снижение активности стеароил-КоА-десатуразы 1 (C16:1;7/C16:0 – $p=0,004$; C18:1; c9/C18:0 – $p<0,0001$), дельта-5-десатуразы (C20:4n-6/C20:3n-6) ($p=0,022$) у пациентов с НАЖБП по сравнению с группой контроля [24].

У пациентов с алкогольной ЖБП установлено более высокое содержание ряда насыщенных жирных кислот (лауриновой, маргариновой, пентадекановой), мононенасыщенных ЖК (пальмитолеиновой, суммарного уровня мононенасыщенных), соотношения омега-6 к омега-3 ПНЖК, альфа-линоленовой ЖК у пациентов с АЖБП по сравнению с группой контроля. Напротив, концентрация насыщенной ЖК – арахидиновой, докозагексаеновой (омега-3), суммарное содержание эйкозапентаеновой и докозагексаеновой омега-3 ПНЖК, суммарный уровень всех омега-3 ПНЖК оказались ниже у больных АЖБП, чем у здоровых мужчин [25].

У пациентов с ЖБП смешанного генеза (метаболический + алкогольный) установлены более высокие уровни пальмитолеиновой ($p=0,02-0,03$), пентадекановой ($p=0,05$), отношения омега-6 к омега-3 ПНЖК ($p=0,03$) и, напротив, более низкие – докозагексаеновой ($p=0,0002$), суммарного содержания эйкозапентаеновой и докозагексаеновой жирных кислот ($p=0,0007$), общего содержания всех омега-3 ПНЖК ($p=0,001$) в мембранах эритроцитов [26].

Амплитуда деформации клеток на частоте 10^6 Гц, степень деформации на частоте $0,5 \times 10^6$ Гц, емкость мембран клеток, величина дипольного момента и скорость движения клеток к электродам прямо коррелировали с уровнями омега-3 ПНЖК в мембранах эритроцитов, сыворотке крови как их суммарным содержанием, так и концентрациями отдельных ЖК (эйкозапентаеновой, докозапентаеновой, докозагексаеновой), уровнем мононенасыщенной олеиновой ЖК, а также двух насыщенных ЖК (пентадекановой, маргариновой).

Из насыщенных ЖК наиболее сильные связи выявлены между электрическими, вязкоупругими параметрами и уровнями пальмитиновой (C16:0) и стеариновой (C18:0) ЖК как в мембранах эритроцитов, так и в сыворотке крови. Так, эритроцитарные концентрации C16:0 высокодостоверно и прямо коррелировали с обобщенным показателем жесткости ($r=0,674$, $p<0,000001$), электропроводностью мембран ($r=0,551$, $p<0,000001$) и обратно – с амплитудой деформации на частоте 10^6 Гц ($r=-0,646$, $p<0,000001$), степенью деформации на частоте $0,5 \times 10^6$ Гц ($r=-0,502$, $p<0,000001$), величиной дипольного момента ($r=-0,551$, $p<0,000001$), скоростью движения клеток к электродам ($r=-0,521$, $p<0,000001$), а сывороточный уровень кислоты коррелировал с емкостью клеток ($r=-0,284$, $p<0,005$).

Связи эритроцитарного уровня стеариновой кислоты (C18:0) также были прямыми с показателем жесткости клеток ($r=0,443$, $p<0,000006$), электропроводностью ($r=0,262$, $p<0,01$) и обратными с величинами амплитуды деформации на частоте 10^6 Гц ($r=-0,527$, $p<0,000001$), степени деформации клеток на частоте $0,5 \times 10^6$ Гц ($r=-0,469$, $p<0,000001$), дипольного момента ($r=-0,470$, $p<0,000001$), скорости движения клеток к электродам ($r=-0,507$, $p<0,000001$). Подобный тренд отмечен для ассоциаций других насыщенных ЖК (C12:0, C14:0, C20:0) и суммарного содержания насыщенных ЖК.

Для двух насыщенных ЖК выявлен иной характер связи с вязкоупругими параметрами эритроцитов. Эритроцитарный уровень пентадекановой ЖК (C15:0) обратно коррелировал с обобщенным показателем жесткости ($r=-0,331$, $p<0,001$), электропроводностью ($r=-0,389$, $p=0,000096$).

Суммарное содержание ненасыщенных жирных кислот оказалось прямо связанным с величинами обобщенной жесткости эритроцитов, электропроводности клеток и обратно – с амплитудой деформации на частоте 10^6 Гц, степенью деформации на частоте $0,5 \times 10^6$ Гц, емкостью мембран, дипольным моментом и скоростью движения клеток к электродам. Вышеописанный тренд ассоциаций отмечен в отношении суммарного содержания моно- и полиненасыщенных жирных кислот.

Ассоциации уровней отдельных ЖК с вязкоупругими параметрами эритроцитов отличались от основной тенденции для данного класса жирных кислот. Так, для мононенасыщенной элаидиновой ЖК (C18:1; t9) установлены прямые связи эритроцитарных уровней с величиной обобщенного показателя жесткости ($r=0,219$, $p=0,033$), электропроводности ($r=0,301$, $p=0,003$) и обратные – сывороточного содержания ЖК с амплитудой деформации на частоте 10^6 Гц ($r=-0,206$, $p=0,044$), степенью деформации на частоте $0,5 \times 10^6$ Гц ($r=-0,290$, $p=0,004$), дипольным

моментом ($r=-0,319$, $p=0,0016$) и скоростью движения клеток к электродам ($r=-0,198$, $p=0,054$). Для мононенасыщенной олеиновой кислоты (C18:1; c9) выявлены инверсные ассоциации с вязкоупругими, электрическими параметрами по сравнению с группой МНЖК в целом. Обобщенный показатель жесткости эритроцитов обратно коррелировал с уровнями этой кислоты как в мембранах эритроцитов ($r=-0,393$, $p=0,000081$), так и в сыворотке крови ($r=-0,306$, $p=0,0025$), а электропроводность была обратно связана с эритроцитарным содержанием C18:1; c9 ($r=-0,489$, $p<0,000001$).

Суммарное содержание омега-6 ПНЖК в мембранах эритроцитов прямо коррелировало с обобщенным показателем жесткости эритроцитов ($r=0,346$, $p=0,00058$), электропроводностью ($r=0,414$, $p=0,00003$). Суммарное содержание омега-6 ПНЖК в сыворотке крови оказалось обратно связанным с амплитудой деформации на частоте 10^6 Гц ($r=-0,259$, $p=0,011$), степенью деформации на частоте $0,5 \times 10^6$ Гц ($r=-0,220$, $p=0,032$), емкостью мембран ($r=-0,229$, $p=0,0032$), дипольным моментом ($r=-0,234$, $p=0,022$) и скоростью движения клеток к электродам ($r=-0,257$, $p=0,007$).

При анализе ассоциаций уровней отдельных жирных кислот с вязкоупругими параметрами эритроцитов установлено, что большая часть корреляций относилась к концентрациям жирных кислот в мембранах эритроцитов. Для сывороточных уровней отдельных ЖК установлены обратные связи со степенью деформации эритроцитов на частоте $0,5 \times 10^6$ Гц, с величиной дипольного момента.

Наибольшее число корреляций установлено между уровнем линолевой кислоты (C18:2n-6) в мембранах эритроцитов и сыворотке крови и электрическими, вязкоупругими параметрами эритроцитов. Более высокий уровень линолевой кислоты в сыворотке крови коррелировал с утолщением мембран и снижением их емкости ($r=-0,326$, $p=0,0012$), а также электрического заряда клеток, отражаемого величинами дипольного момента ($r=-0,241$, $p=0,018$), скорости движения клеток к электродам ($r=-0,299$, $p=0,003$).

Анализ ассоциаций омега-3 ПНЖК с вязкоупругими параметрами эритроцитов выявил преобладающее число корреляций с эритроцитарными концентрациями жирных кислот.

Отдельные омега-3 ПНЖК продемонстрировали наличие положительных ассоциаций их эритроцитарных уровней со способностью эритроцитов к деформации (концентрация эйкозапентаеновой кислоты прямо коррелировала с амплитудой деформации на частоте 10^6 Гц, степенью деформации на частоте $0,5 \times 10^6$ Гц ($r=0,208$, $p=0,043$; $r=0,206$, $p=0,044$ соответственно), величиной дипольного момента ($r=0,229$, $p=0,025$). Содержание трех омега-3 ПНЖК было позитивно ассоциировано с емкостью мембран эритроцитов ($r=0,238$, $p=0,019$ для C20:5n-3; $r=0,319$, $p=0,0016$ для C22:5n-3; $r=0,341$, $p=0,00072$ для C22:6n-3).

Наибольшее количество корреляций выявлено между сывороточными уровнями α -линоленовой кислоты C18:3n-3 и вязкоупругими параметрами эритроцитов.

Соотношения омега-6 к омега-3 ПНЖК, НЖК/ННЖК, НЖК/ПНЖК проявили общую тенденцию ассоциаций с вязкоупругими, электрическими параметрами

эритроцитов – прямые ассоциации с обобщенным показателем жесткости, электропроводностью и обратные – с показателями, отражающими деформируемость эритроцитов, их структуру и поверхностный заряд.

Индекс агрегации эритроцитов оказался ассоциированным с содержанием большей части жирных кислот как в мембранах эритроцитов, так и в сыворотке крови. Среди насыщенных ЖК наиболее сильные связи с агрегацией эритроцитов установлены в отношении их суммарного содержания в мембранах клеток – $r=0,672$, $p<0,000001$, уровней пальмитиновой С16:0 – $r=0,691$, $p<0,000001$, стеариновой ЖК С18:0 – $r=0,486$, $p<0,000001$. Прямые связи средней и высокой силы выявлены между индексом агрегации и эритроцитарными соотношениями НЖК/ННЖК ($r=0,475$, $p<0,000001$), НЖК/ПНЖК ($r=0,478$, $p<0,000001$), омега-6/омега-3 ПНЖК ($r=0,611$, $p<0,000001$).

Избыточный гемолиз эритроцитов на двух частотах электрического поля – 10^6 Гц и 10^5 Гц коррелировал с уровнями ограниченного количества жирных кислот, преимущественно мембран эритроцитов. Корреляции для двух других насыщенных ЖК оказались обратными. Суммарное содержание ненасыщенных ЖК прямо ассоциировало со степенью гемолиза.

Показатель поляризуемости клеток тесно связан с резистентностью эритроцитов, а относительная поляризуемость отражает адаптационные возможности эритроцитов. Величины поляризуемости обратно коррелировали с суммарным содержанием НЖК в мембранах эритроцитов.

Выявлены прямые связи соотношения омега-6/омега-3 ПНЖК в мембранах эритроцитов с поляризуемостью на частоте 10^5 Гц – $r=0,341$, $p=0,0007$; в сыворотке крови – с поляризуемостью на частоте $0,5 \times 10^6$ Гц – $r=-0,203$, $p=0,048$.

Обсуждение

ЖБП – самая распространенная патология в мире. От НАЖБП страдают более 25% населения планеты [27]. Исследования в области изучения патогенеза НАЖБП указывают на гипотезу множественных факторов [28]. Однако по-прежнему необходимы надежные биомаркеры для диагностики, определения стадии, прогнозирования и мониторинга реакции на лечение [29]. Эритроциты вносят значительный вклад в патогенетические механизмы иммунометаболических заболеваний из-за отсутствия у них органелл, циркуляции по всему организму, участия в транспортировке липидов [30] и эволюционно сохраненной иммуномодулирующей активности [31–35]. Возможно, эритроциты опосредуют взаимодействие между метаболической и иммунной системами [36]. Есть доказательства провоспалительной роли эритроцитов в контексте системного метаболизма. Venson T. W. et al. [37] показали увеличение количества активных форм кислорода (АФК) в эритроцитах, что может усиливать воспаление печени и развитие фиброза.

Другие исследования показали, что изменение текучести мембран эритроцитов [38–40] позволяет оценить возможные изменения липидного профиля [40–43].

В патологических условиях перекисное окисление липидов является механизмом, с помощью которого клетки реагируют на АФК [43]. Наиболее подвержены перекисному окислению жирные кислоты с большим количеством

двойных связей, такие как полиненасыщенные жирные кислоты, содержащиеся в клеточных мембранах [44]. Мембрана эритроцитов может быть достоверным биомаркером состава жирных кислот.

Изменение жирнокислотного профиля мембран эритроцитов и сыворотки крови ассоциировано со сдвигами их электрических, вязкоупругих характеристик. Выявленное нами ранее снижение деформируемости эритроцитов на высоких частотах электрического поля на фоне повышенных обобщенных показателей вязкости, жесткости клеток [11] коррелировало с высокой силой связи с суммарным содержанием насыщенных, ненасыщенных, моно- и полиненасыщенных жирных кислот, их соотношениями и отдельными жирными кислотами разных классов. Данные по повышению жесткости эритроцитов у пациентов с диффузной патологией печени, влияющей на микрососудистое кровообращение в ткани печени и способствующей прогрессированию заболевания, описаны в целом ряде работ [6, 45, 46].

Сниженная способность к деформации ассоциирована со снижением высвобождения АТФ, внутриэритроцитарного оксида азота, снижением образования NO эндотелиальными клетками, со сниженным высвобождением кислорода в ткани печени и вазоконстрикцией, нарастанием тканевой гипоксии [47]. Гепатоциты при ЖБП проявляли более высокую чувствительность к гипоксии, что тесно связано с фактором, индуцируемым гипоксией, HIF-2 α . Гены β -окисления жирных кислот (СРТ1а, СРТ2а, АСОХ1 и АСОХ2) были подавлены гипоксией, которая приводила к активации генов липогенеза, включая LXRa, FAS и SCD 1. Подавление β -окисления жирных кислот и индукции липогенеза в печени, связанное с избыточной экспрессией HIF-2 α , вызванной гипоксией, оказалось фактором прогрессирования ЖБП [48].

Обнаружены тесные прямые корреляции суммарного содержания НЖК, особенно пальмитиновой, стеариновой, с показателем обобщенной жесткости, электропроводности, индекса агрегации и обратные – с амплитудой деформации клеток на высоких частотах электрического поля, емкостью, показателями, отражающими поверхностный заряд клеток (дипольным моментом, скоростью движения клеток к электродам) и резистентность эритроцитов (поляризуемость). Липотоксичность при ЖБП связывают именно с пальмитиновой, стеариновой насыщенными ЖК [49]. Вероятно, модификация структуры мембран эритроцитов с повышенными уровнями этих насыщенных ЖК оказывает влияние на поверхностный заряд мембран, трансмембранный транспорт, активность мембраносвязанных ферментов [22].

Эффект других насыщенных ЖК (пентадекановой, маргариновой) на электрические, вязкоупругие параметры эритроцитов оказался противоположным. Эти две насыщенные жирные кислоты улучшали реологические параметры эритроцитов. Их протективный эффект показан в отношении развития стеатогепатита и прогрессирования фиброза печени [50–53]. Возможно, один из механизмов их защитного эффекта в отношении сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний связан с улучшением электрических, вязкоупругих параметров эритроцитов.

Ненасыщенные жирные кислоты оказались обратно связанными с показателями деформируемости эритроцитов, ассоциируясь с большей склонностью к образованию агрегатов на фоне более низкого поверхностного заряда и гемолизу [54, 55]. Наши данные согласуются с результатами Vanerjee A. et al., которые показали сохранение архитектуры цитоскелета эритроцитов, активности мембраносвязанных ферментов, структуры гемоглобина в присутствии олеиновой кислоты [56]. Показано снижение деформируемости эритроцитов вследствие активации перекисного окисления липидов [57], что отражает увеличение запрограммированной гибели клеток в ответ на серьезный оксидантный стресс [58].

Негативное влияние высоких доз ПНЖК на способность эритроцитов к деформации было показано Kim C. Y. et al. в экспериментах на мышах, в то время как низкие дозы оказывали позитивный эффект [55].

Противоположны эффекты омега-6 и омега-3 ПНЖК на вязкоупругие и электрические параметры эритроцитов. Если уровни омега-6 ПНЖК были ассоциированы со снижением амплитуды деформации, повышением обобщенной жесткости, снижением емкости, дипольного момента, скорости движения клеток к электродам, повышением склонности к агрегации, гемолизу, то эффект омега-3 ПНЖК был инверсным [54, 59].

Гидрофильная перекись водорода может напрямую проникать через мембрану эритроцита и окислять гемоглобин до феррилгемоглобина [60]. Окисление гемовых белков до ферриловых видов пероксидами считается инициатором многих реакций перекисного окисления липидов и липидной псевдопероксидазной реакции [61]. Хлорноватистая кислота окисляет глутатион и SH-группы мембранных белков и увеличивает осмотическую хрупкость эритроцитов, обуславливая избыточный гемолиз клеток. Она также вызывает деформацию клеточной мембраны с изменением ее емкости посредством окисления липидов [62].

ПНЖК жирные кислоты могут быть ферментативно (липоксигеназа, LOX) или спонтанно (перекисное окисление) модифицированы в биоактивные липиды, которые известны как оксипирины. Оксипирины, полученные из омега-6 ПНЖК, являются провоспалительными, тогда как оксипирины, полученные из омега-3 ПНЖК, являются проразрешающими [63, 64]. Соотношение омега-6/омега-3 ПНЖК является важным фактором, влияющим на баланс между генерацией провоспалительных и противовоспалительных молекул оксипиринов.

Следует принимать во внимание влияние на реологические свойства эритроцитов эндогенных липидных медиаторов – эндоканнабиноидов. Все функции, модулируемые эндоканнабиноидами, связаны с гемореологическими процессами. Так, эндоканнабиноид анандамид повышает активность цитозольного Ca^{2+} эритроцитов, что приводит к сморщиванию клеток и нарушению целостности клеточной мембраны зрелых эритроцитов с избыточным гемолизом, а затем вызывает эриптоз [65].

Ассоциации омега-3 ПНЖК с реологическими параметрами эритроцитов касались прямых связей с амплитудой деформации, дипольным моментом, скоростью движения к электродам, емкостью, относительной поляризуемостью

и обратными – с обобщенной жесткостью, электропроводностью, индексами агрегации и деструкции. Наибольшее число ассоциаций выявлено для альфа-линоленовой и эйкозапентаеновой ЖК.

Включение омега-3 ПНЖК в мембраны клеток и оргanelл может влиять на их биофизические свойства, включая текучесть, толщину и деформируемость эритроцитов. Омега-3 ПНЖК изменяют свойства (размер и состав) липидных рафтов, которые являются функциональными микродоменами мембран, богатых холестерином, сфинголипидами и ацильными цепями насыщенных жирных кислот, что приводит к модуляции взаимодействия белок-белок, кинетике ионных каналов, сигнальных процессов и транспорта белков. Физиологический эффект омега-3 ПНЖК также проявляется путем прямого взаимодействия с мембранными каналами и некоторыми другими белками, участвующими во внутриклеточных сигнальных процессах (белок G120, ядерные рецепторы и факторы транскрипции), тем самым влияя на регуляцию генов [66].

Гемолиз считается высокотоксичным, поскольку свободный гем может вызывать различные прооксидантные и провоспалительные действия [67]. Внеклеточный гемоглобин связывает оксид азота и, таким образом, усиливает адгезию/агрегацию тромбоцитов и активацию эндотелиальных клеток [68]. Свободный гем также генерирует активные формы кислорода, повышает активность гемоксигеназы и непосредственно активирует макрофаги и эндотелиальные клетки [69], оказывая дополнительные повреждающие эффекты в ткани печени. Прямые ассоциации индекса деструкции с суммарным содержанием ненасыщенных ЖК, в том числе омега-6 ПНЖК – дигомо- γ -линоленовой кислоты, вероятно, обусловлены индуцированным окислительным стрессом, снижающим резистентность клеток.

Заключение

Таким образом, показатели эритроцитов, отражающих их способность к деформации (амплитуда деформации на частоте 10^6 Гц, степень деформации на частоте $0,5 \times 10^6$ Гц), состояние мембран (емкость), величину поверхностного заряда (дипольный момент, скорость движения клеток к электродам), резистентность эритроцитов (поляризуемость на разных частотах электрического поля, относительная поляризуемость), прямо коррелировали с уровнями омега-3 ПНЖК в мембранах эритроцитов, сыворотке крови, как их суммарным содержанием, так и концентрациями отдельных ЖК (эйкозапентаеновой, докозапентаеновой, докозагексаеновой), уровнем мононенасыщенной олеиновой ЖК, а также двух насыщенных ЖК (пентадекановой, маргариновой). Напротив, ассоциации с преобладающей частью насыщенных ЖК, как отдельных (особенно высоко достоверно – с пальмитиновой, стеариновой), так и суммарным содержанием, мононенасыщенных, ненасыщенных (полиненасыщенных, соотношений омега-6/омега-3 ПНЖК, НЖК/ННЖК, НЖК/ПНЖК) оказались обратными.

Обобщенный показатель жесткости клеток с высокой силой связи и статистической значимости был связан с содержанием пальмитиновой (C16:0), стеариновой (C18:0),

линолевой (C 18:2n-6), суммарным содержанием насыщенных ЖК, соотношениями омега-6/омега-3 ПНЖК, НЖК/ПНЖК.

Величины электропроводности мембран клеток тесно коррелировали с эритроцитарными концентрациями пальмитиновой, линолевой жирных кислот, с суммарными содержаниями насыщенных, ненасыщенных, мононенасыщенных, омега-6 ПНЖК, а также с отношением омега-6/омега-3 ПНЖК.

Для индекса агрегации эритроцитов ассоциации высокой силы и статистической значимости выявлены в отношении эритроцитарных концентраций пальмитиновой (C16:0), стеариновой (C18:0), суммарного содержания НЖК, соотношений омега-6/омега-3 ПНЖК, НЖК/НЖК, НЖК/ПНЖК.

Индексы деструкции эритроцитов оказались прямо связанными с суммарным содержанием ненасыщенных ЖК как в мембранах эритроцитов, так и в сыворотке крови, эритроцитарным уровнем дигомо-γ-линоленовой кислоты и обратно – с содержанием C15:0, C17:0 и олеиновой кислоты C18:1; c9.

Выявленные ассоциации свидетельствуют о зависимости структурно-функциональных параметров эритроцитов от уровней и соотношений жирных кислот в их мембранах, сыворотке крови. Ухудшение реологических свойств крови у пациентов с ЖБП является фактором, ассоциированным с нарастанием гипоксии в ткани печени с потенциалом фиброгенеза и прогрессирования. Возможность модулировать электрические, вязкоупругие параметры эритроцитов с помощью воздействия жирных кислот, в том числе диетических, определяет новые дополнительные таргеты лечения пациентов с данной патологией.

Список литературы / References

1. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени – заболевание XXI века. *Consilium Medicum*. 2022; 24 (5): 325–332. Maev IV, Andreev DN, Kucheryavy Yu A. Metabolically associated fatty liver disease – a disease of the 21st century. *Consilium Medicum*. 2022; 24 (5): 325–332. (In Russ.). DOI: 10.26442/20751753.2022.5.201532
2. Sharma B, John S. Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH). 2023 Apr 7. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. PMID: 29262166.
3. Parthasarathy G, Revelo X, Malhi H. Pathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis: An Overview. *Hepatal Commun*. 2020 Jan 14; 4 (4): 478–492. DOI: 10.1002/hep4.1479
4. Patrono D, De Stefano N, Vissio E, et al. How to Preserve Steatotic Liver Grafts for Transplantation. *J Clin Med*. 2023 Jun 12; 12 (12): 3982. DOI: 10.3390/jcm12123982
5. Ramalho FS, Fernandez-Monteiro I, Rosello-Catafau J, Peralta C. Hepatic microcirculatory failure. *Acta Cir Bras*. 2006; 21 Suppl 1:48–53. DOI: 10.1590/s0102-86502006000700012
6. Brun JF, Varlet-Marie E, Myzia J, et al. Metabolic Influences Modulating Erythrocyte Deformation and Eryptosis. *Metabolites*. 2021 Dec 21; 12 (1): 4. DOI: 10.3390/metabo12010004
7. Farrell GC, Teoh NC, McCuskey RS. Hepatic microcirculation in fatty liver disease. *Anat Rec (Hoboken)*. 2008 Jun; 291 (6): 684–92. DOI: 10.1002/ar.20715
8. Kim CY, Johnson H, Peltier S, et al. Deuterated Linoleic Acid Attenuates the RBC Storage Lesion in a Mouse Model of Poor RBC Storage. *Front Physiol*. 2022 Apr 26; 13: 868578. DOI: 10.3389/fphys.2022.868578
9. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziv V, et al. NAFLD Nomenclature consensus group. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*. 2023 Dec 1; 78 (6): 1966–1986. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000520
10. Yuan T, Cong Y, Meng J, et al. Arachidonic acid causes hidden blood loss-like red blood cell damage through oxidative stress reactions. *J Surg Res*. 2017 May 1; 211: 14–20. DOI: 10.1016/j.jss.2016.11.060
11. Кручинина М.В., Паруликова М.В., Белковец А.В., Громов А.А. Возможности использования электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов для диагностики стеатогепатита у пациентов с жировой болезнью печени. *PMJ. Медицинское обозрение*. 2023; 7 (5): 249–257. Kruchinina MV, Parulikova MV, Belkovets AV, Gromov AA. Possibilities of using electrical and viscoelastic parameters of erythrocytes for the diagnosis of steatohepatitis in patients with fatty liver disease. *RMJ. Medical Review*. 2023; 7 (5): 249–257. (In Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-5-2
12. Кручинина М.В., Белковец А.В., Паруликова М.В., Громов А.А. Жировая болезнь печени смешанного генеза: особенности электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов. *Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки*. 2023; 9: 185–196. Kruchinina MV, Belkovets AV, Parulikova MV, Gromov AA. Fatty liver disease of mixed genesis: features of electrical and viscoelastic parameters of erythrocytes. *Modern science: current problems of theory and practice. Series: Natural and technical sciences*. 2023; 9: 185–196. (In Russ.). DOI: 10.37882/2223-2982.2023.09.13
13. Кручинина М.В., Осипенко М.Ф., Паруликова М.В., Громов А.А. Электрические и вязкоупругие параметры эритроцитов в составе диагностических моделей для дифференцирования жировой болезни печени смешанного генеза от неалкогольной и алкогольной жировой болезни печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2024; 34 (3): 38–52. Kruchinina MV, Osipenko MF, Parulikova MV, Gromov AA. Electrical and viscoelastic parameters of erythrocytes in diagnostic models for differentiating fatty liver disease of mixed genesis from non-alcoholic and alcoholic fatty liver disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Proctology*. 2024; 34 (3): 38–52. (In Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2024-1215-3218
14. Кручинина М.В., Осипенко М.Ф., Паруликова М.В. и др. Диагностические модели для дифференцирования жировой болезни печени алкогольного и неалкогольного генеза. *Медицинский совет*. 2024; 18 (15): 82–95. Kruchinina MV, Osipenko MF, Parulikova MV, et al. Diagnostic models for differentiating fatty liver disease of alcoholic and non-alcoholic genesis. *Medical Council*. 2024; 18 (15): 82–95. (In Russ.). DOI: 10.21518/ms2024-397
15. Кручинина М.В., Паруликова М.В., Першина Н.Е., Кручинина Э.В. Жирные кислоты мембран эритроцитов как биомаркеры неалкогольной жировой болезни печени у мужчин. *Атеросклероз*. 2022; 18 (4): 362–380. Kruchinina MV, Parulikova MV, Pershina NE, Kruchinina EV. Fatty acids of erythrocyte membranes as biomarkers of non-alcoholic fatty liver disease in men. *Atherosclerosis*. 2022; 18 (4): 362–380. (In Russ.). DOI: 10.5272/2078-256X-2022-18-4-362-380
16. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской ассоциации эндокринологов, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022; 32 (4): 104–140. Ivashkin VT, Maevskaya MV, Zharkova MS, et al. Clinical Practice Guidelines of the Russian Scientific Liver Society, Russian Gastroenterological Association, Russian Association of Endocrinologists, Russian Association of Gerontologists and Geriatricians and National Society for Preventive Cardiology on Diagnosis and Treatment of Non-Alcoholic Liver Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022; 32 (4): 104–140. (In Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140
17. Алкогольная болезнь печени (АБП) у взрослых. Клинические рекомендации. 2021–2022–2023 (10.01.2022) / Утв. Минздравом РФ URL: http://disuria.ru/_id/12/1219_kr21k70MZ.pdf (дата обращения: 12.05.2024). Текст: электронный. Alcoholic liver disease (ALD) in adults. Clinical guidelines. 2021–2022–2023 (10.01.2022) / Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation URL: http://disuria.ru/_id/12/1219_kr21k70MZ.pdf (date accessed: 12.05.2024). Text: electronic. (In Russ.).
18. Рекомендации экспертов ВНОК по диагностике и лечению метаболического синдрома (второй пересмотр). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2009; 6 (2). Recommendations of the VNOK experts on the diagnosis and treatment of metabolic syndrome (second revision). *Cardiovascular therapy and prevention*. 2009; 6 (2). (In Russ.).
19. Munteanu M, Tinikos D, Anstee Q, et al. FIP Consortium and the FibroFrance Group. Diagnostic performance of FibroTest, SteatoTest and ActiTest in patients with NAFLD using the SAF score as histological reference. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 Oct; 44 (8): 877–89. DOI: 10.1111/apt.13770
20. Chen Z, Ma Y, Cai J, et al. Serum biomarkers for liver fibrosis. *Clin Chim Acta*. 2022 Dec 1; 537: 16–25. DOI: 10.1016/j.cca.2022.09.022
21. Ferraioli G, Monteiro LBS. Ultrasound-based techniques for the diagnosis of liver steatosis. *World J Gastroenterol*. 2019; 25: 6053–6062. DOI: 10.3748/wjg.v25.i40.6053
22. Генералов К.В., Кручинина М.В., Сафатов А.С. и др. Диелектрофорез в медицине. Новосибирск: ООО «Офсет-ТМ», 2024. Generalov KV, Kruchinina MV, Safatov AS, et al. Dielectrophoresis in medicine. Novosibirsk: Offset-TM LLC, 2020. (In Russ.).
23. Кручинина М.В., Кручинин В.Н., Прудников Я.И. и др. Исследование уровня жирных кислот мембран эритроцитов и сыворотки крови у пациентов с колоректальным раком г. Новосибирска. *Успехи молекулярной онкологии*. 2018; 5 (2): 50–61. Kruchinina MV, Kruchinin VN, Prudnikov Ya I, et al. Study of the level of fatty acids in erythrocyte membranes 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
24. Кручинина М.В., Паруликова М.В., Курилович С.А. и др. Возможности метода диелектрофореза эритроцитов в дифференцировании жировой болезни печени алкогольного и неалкогольного генеза у мужчин. *Атеросклероз*. 2020; 16 (4): 27–42. Kruchinina MV, Parulikova MV, Kurilovich SA, et al. Potential of the erythrocyte dielectrophoresis method in differentiating fatty liver disease of alcoholic and non-alcoholic genesis in men. *Atherosclerosis*. 2020; 16 (4): 27–42. (In Russ.). DOI: 10.15372/ATER20200404
25. Кручинина М.В., Паруликова М.В., Белковец А.В. и др. Особенности жирнокислотного профиля мембран эритроцитов у пациентов с жировой болезнью печени алкогольного генеза. *Медицинский совет*. 2023; 17 (18): 146–158. Kruchinina MV, Parulikova MV, Belkovets AV, et al. Features of the fatty acid profile of erythrocyte membranes in patients with fatty liver disease of alcoholic genesis. *Medical Council*. 2023; 17 (18): 146–158. (In Russ.). DOI: 10.21518/ms2023-391
26. Кручинина М.В., Белковец А.В., Паруликова М.В., Громов А.А. Атерогенные черты профиля жирных кислот мембран эритроцитов пациентов с жировой болезнью печени смешанного генеза. *Атеросклероз*. 2023; 19 (4): 350–368. Kruchinina MV, Belkovets AV, Parulikova MV, Gromov AA. Atherogenic features of the fatty acid profile of erythrocyte membranes in patients with fatty liver disease of mixed genesis. *Atherosclerosis*. 2023; 19 (4): 350–368. (In Russ.). DOI: 10.5272/2078-256X-2023-19-2-350-368
27. Mitra S, De A, Chowdhury A. Epidemiology of non-alcoholic and alcoholic fatty liver diseases. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2020 Apr 5; 5: 16. DOI: 10.21037/1gh.2019.09.08
28. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism*. 2016 Aug; 65 (8): 1038–48. DOI: 10.1016/j.metabol.2015.12.012
29. Long MT, Gandhi S, Loomba R. Advances in non-invasive biomarkers for the diagnosis and monitoring of non-alcoholic fatty liver disease. *Metabolism*. 2020 Oct; 111: 154259. DOI: 10.1016/j.metabol.2020.154259
30. Dushianthan A, Cusack R, Koster G, et al. Insight into erythrocyte phospholipid molecular flux in healthy humans and in patients with acute respiratory distress syndrome. *PLoS One*. 2019 Aug 27; 14 (8): e0221595. DOI: 10.1371/journal.pone.0221595

31. Anderson HL, Brodsky IE, Mangalmurti NS. The Evolving Erythrocyte: Red Blood Cells as Modulators of Innate Immunity. *J Immunol*. 2018 Sep 1; 201 (5): 1343–1351. DOI: 10.4049/jimmunol.1800565
32. Papadopoulos C, Tentis I, Anagnostopoulos K. Red Blood Cell Dysfunction in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Marker and Mediator of Molecular Mechanisms. *Maedica (Bucur)*. 2020 Dec; 15 (4): 513–516. DOI: 10.26574/maedica.2020.15.4.513
33. Papadopoulos C, Tentis I, Anagnostopoulos K. Erythrocytes Contribute to the Immunometabolic Cross-Talk. *Immunometabolism*. 3 (2): e210015. April 2021. DOI: 10.20900/immunometab20210015
34. Sun K, Zhang Y, D'Alessandro A, et al. Sphingosine-1-phosphate promotes erythrocyte glycolysis and oxygen release for adaptation to high-altitude hypoxia. *Nat. Commun*. 2016; 7: 12086. DOI: 10.1038/ncomms12086
35. Sun K, D'Alessandro A, Ahmed MH, et al. Structural and Functional Insight of Sphingosine 1-Phosphate-Mediated Pathogenic Metabolic Reprogramming in Sickle Cell Disease. *Sci. Rep*. 2017; 7: 15281. DOI: 10.1038/s41598-017-13667-8
36. Tufino V, De Nunzio V, Donghia R, et al. Significant Increase in Oxidative Stress Indices in Erythrocyte Membranes of Obese Patients with Metabolically-Associated Fatty Liver Disease. *J Pers Med*. 2024 Mar 18; 14 (3): 315. DOI: 10.3390/jpm14030315
37. Benson TW, Weintraub N, Kim HW, et al. A single high-fat meal provokes pathological erythrocyte remodeling and increases myeloperoxidase levels: Implications for acute coronary syndrome. *Lab. Invest*. 2018; 98: 1300–1310. DOI: 10.1038/s41374-018-0038-3
38. Ferreri C, Sansone A, Ferreri R, et al. Fatty Acids and Membrane Lipids in Oncology: A Cross-Road of Nutritional, Signaling and Metabolic Pathways. *Metabolites*. 2020; 10: 345. DOI: 10.3390/metabo10090345
39. Abbot SK, Else PL, Atkins TA, Hulbert AJ. Fatty acid composition of membrane bilayers: Importance of diet polyunsaturated fat balance. *Biochim. Biophys. Acta*. 2012; 1818: 1309–1317. DOI: 10.1016/j.bbamm.2012.01.011
40. Ferreri C, Masi A, Sansone A, et al. Fatty Acids in Membranes as Homeostatic, Metabolic and Nutritional Biomarkers: Recent Advancements in Analytics and Diagnostics. *Diagnostics*. 2016; 7: 1. DOI: 10.3390/diagnostics7010001
41. Monserrat-Mesquida M, Quetglas-Llabres M, Capó X, et al. Metabolic Syndrome is Associated with Oxidative Stress and Proinflammatory State. *Antioxidants*. 2020; 9: 236. DOI: 10.3390/antiox9030236
42. Schieber M, Chandel NS. ROS function in redox signaling and oxidative stress. *Curr. Biol*. 2014; 24: R453–R462. DOI: 10.1016/j.cub.2014.03.034
43. Olusi S. O. Obesity is an independent risk factor for plasma lipid peroxidation and depletion of erythrocyte cytoprotective enzymes in humans. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord*. 2002; 26: 1159–1164. DOI: 10.1038/sj.jco.0802066
44. Cazzola R, Rondanelli M, Russo-Volpe S, et al. Decreased membrane fluidity and altered susceptibility to peroxidation and lipid composition in overweight and obese female erythrocytes. *J. Lipid. Res*. 2004; 45: 1846–1851. DOI: 10.1194/jlr.M300509-JLR200
45. Wupperfeld D, Fricker G, Bois De Fer B, et al. Essential phospholipids decrease apoptosis and increase membrane transport in human hepatocyte cell lines. *Lipids Health Dis*. 2022 Sep 24; 21 (1): 91. DOI: 10.1186/s12944-022-01698-8
46. Jang B, Han JW, Sung PS, et al. Hemorheological Alteration in Patients Clinically Diagnosed with Chronic Liver Diseases. *J Korean Med Sci*. 2016 Dec; 31 (12): 1943–1948. DOI: 10.3346/jkms.2016.31.12.1943
47. Lockwood SY, Erkal JL, Spence DM. Endothelium-derived nitric oxide production is increased by ATP released from red blood cells incubated with hydroxyurea. *Nitric Oxide*. 2014; 38: 1–7. DOI: 10.1016/j.niox.2014.02.003
48. Chen J, Chen J, Fu H, et al. Hypoxia exacerbates nonalcoholic fatty liver disease via the HIF-2 α /PPAR α pathway. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2019 Oct 1; 317 (4): E710–E722. DOI: 10.1152/ajpendo.00052.2019
49. Saraswathi V, Kumar N, Gopal T, et al. Lauric Acid versus Palmitic Acid: Effects on Adipose Tissue Inflammation, Insulin Resistance, and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Obesity. *Biology (Basel)*. 2020 Oct 22; 9 (11): 346. DOI: 10.3390/biology9110346
50. Yoo W, Gjuka D, Stevenson HL, et al. Fatty acids in non-alcoholic steatohepatitis: Focus on pentadecanoic acid. *PLoS One*. 2017 Dec 15; 12 (12): e0189965. DOI: 10.1371/journal.pone.0189965
51. Jenkins B, West JA, Koulman A. A review of odd-chain fatty acid metabolism and the role of pentadecanoic Acid (c15:0) and heptadecanoic Acid (c17:0) in health and disease. *Molecules*. 2015 Jan 30; 20 (2): 2425–44. DOI: 10.3390/molecules20022425
52. Khaw KT, Friesen MD, Riboli E, et al. Plasma phospholipid fatty acid concentration and incident coronary heart disease in men and women: the EPIC-Norfolk prospective study. *PLoS Med*. 2012; 9 (7): e1001255. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001255
53. Forouhi NG, Koulman A, Sharp SJ, et al. Differences in the prospective association between individual plasma phospholipid saturated fatty acids and incident type 2 diabetes: the EPIC-InterAct case-cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014 Oct; 2 (10): 810–8. DOI: 10.1016/S2213-8587 (14) 70146-9
54. Yuan T, Fan WB, Cong Y, et al. Linoleic acid induces red blood cells and hemoglobin damage via oxidative mechanism. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015 May 1; 8 (5): 5044–52.
55. Kim CY, Larsen HJ, Spitalnik SL, et al. Low-Dose Dietary Fish Oil Improves RBC Deformability without Improving Post-Transfusion Recovery in Mice. *Nutrients*. 2023; 15: 4456. DOI: 10.3390/nu15204456
56. Banerjee A, Dey T, Majumder R, et al. Oleic acid prevents erythrocyte death by preserving haemoglobin and erythrocyte membrane proteins. *Free Radic Biol Med*. 2023 Jun; 202: 17–33. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2023.03.019
57. Spengler MI, Svetaz MJ, Leroux MB, et al. Lipid peroxidation affects red blood cells membrane properties in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2014; 58 (4): 489–95. DOI: 10.3233/CH-131716
58. Liu ZL, Li H, Qiang Y, et al. Computational modeling of biomechanics and biophysics of heated red blood cells. *Biophys J*. 2021 Nov 2; 120 (21): 4663–4671. DOI: 10.1016/j.bpj.2021.09.038
59. Marrone A, Ballantyne J. Changes in dry state hemoglobin over time do not increase the potential for oxidative DNA damage in dried blood. *PLoS One*. 2009; 4: e5110. DOI: 10.1371/journal.pone.0005110
60. Pimenova T, Pereira CP, Gehrig P, et al. Quantitative mass spectrometry defines an oxidative hotspot in hemoglobin that is specifically protected by haptoglobin. *J Proteome Res*. 2010; 9: 4061–4070. DOI: 10.1021/jp100252e
61. Niki E. Lipid peroxidation: physiological levels and dual biological effects. *Free Radic Biol Med*. 2009 Sep 1; 47 (5): 469–84. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.05.032
62. Wilson MT, Reeder BJ. The peroxidative activities of Myoglobin and Hemoglobin, their pathological consequences and possible medical interventions. *Mol Aspects Med*. 2022 Apr; 84: 101045. DOI: 10.1016/j.mam.2021.101045
63. Chistyakov DV, Gavriš GE, Gorianov SV, et al. Oxylipin Profiles as Functional Characteristics of Acute Inflammatory Responses in Astrocytes Pre-Treated with IL-4, IL-10, or LPS. *Int J Mol Sci*. 2020 Mar 5; 21 (5): 1780. DOI: 10.3390/ijms21051780
64. Gutiérrez S, Svahn SL, Johansson ME. Effects of Omega-3 Fatty Acids on Immune Cells. *Int J Mol Sci*. 2019 Oct 11; 20 (20): 5028. DOI: 10.3390/ijms20205028
65. Benitez PJ, Lang F. Effect of anandamide on erythrocyte survival. *Cell. Physiol. Biochem*. 2007; 20: 1033–1042. DOI: 10.1159/000110714
66. Takić M, Ranković S, Girek Z, et al. Current Insights into the Effects of Dietary α -Linolenic Acid Focusing on Alterations of Polyunsaturated Fatty Acid Profiles in Metabolic Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2024 Apr 30; 25 (9): 4909. DOI: 10.3390/ijms25094909
67. Immenschuh S, Baumgart-Vogt E, Mueller S. Heme oxygenase-1 and iron in liver inflammation: a complex alliance. *Curr Drug Targets*. 2010 Dec; 11 (12): 1541–50. DOI: 10.2174/1389450111009011541
68. Rother RP, Bell L, Hillmen P, Gladwin MT. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease. *JAMA*. 2005 Apr 6; 293 (13): 1653–62. DOI: 10.1001/jama.293.13.1653
69. Camus SM, De Moraes JA, Bonnin P, et al. Circulating cell membrane microparticles transfer heme to endothelial cells and trigger vasoconstrictions in sickle cell disease. *Blood*. 2015 Jun 11; 125 (24): 3805–14. DOI: 10.1182/blood-2014-07-589283

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Статья поступила / Received 09.02.2026
Получена после рецензирования / Revised 16.02.2026
Принята в печать / Accepted 16.02.2026

Сведения об авторах

Кручинина Маргарита Витальевна, д.м.н., проф., зав. лабораторией гастроэнтерологии, ведущий научный сотрудник лаборатории гастроэнтерологии¹, проф. кафедры пропедевтики внутренних болезней². E-mail: kruchmargo@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0077-3823

Осипенко Марина Федоровна, д.м.н., проф., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней². E-mail: ngma@bk.ru. ORCID: 0000-0002-5156-2842

Громов Андрей Александрович, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, руководитель Центра профилактики тромбозов¹. E-mail: gromov.center@rambler.ru. E-mail: gromov.center@rambler.ru. ORCID: 0000-0001-9254-4192

Букарев Рудольф Александрович, ординатор лаборатории гастроэнтерологии¹. E-mail: r.bukarev@mail.ru

¹ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск, Россия

² ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

Автор для переписки: Кручинина Маргарита Витальевна. E-mail: kruchmargo@yandex.ru

About author

Kruchinina Margarita V., Dr Med Sci (habil.), professor, head of Gastroenterology Laboratory, leading researcher of Gastroenterology Laboratory¹, professor at Dept of Propaedeutics of Internal Diseases². E-mail: kruchmargo@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0077-3823

Osipenko Marina F., Dr Med Sci (habil.), professor, head of Dept of Propaedeutics of Internal Diseases². E-mail: ngma@bk.ru. ORCID: 0000-0002-5156-2842

Gromov Andrey A., PhD Med Sci, senior researcher at Laboratory of Clinical Biochemical and Hormonal Studies of Therapeutic Diseases, head of the Center for Thrombosis Prevention¹. E-mail: gromov.center@rambler.ru. ORCID: 0000-0001-9254-4192

Bukarev Rudolf A., resident at the Laboratory of Gastroenterology¹. E-mail: r.bukarev@mail.ru

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

² Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

Corresponding author: Kruchinina Margarita V. E-mail: kruchmargo@yandex.ru

Для цитирования: Кручинина М.В., Осипенко М.Ф., Громов А.А., Букарев Р.А. Физико-химические свойства эритроцитов у пациентов с жировой болезнью печени. *Медицинский алфавит*. 2026; (5): 42–49. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-5-42-49>

For citation: Kruchinina M.V., Osipenko M.F., Gromov A.A., Bukarev R.A. Physico-chemical properties of erythrocytes in patients with fatty liver disease. *Medical alphabet*. 2026; (5): 42–49. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-5-42-49>