

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2023.3.86>

Изменения спектра жирных кислот липопротеинов очень низкой плотности у пациентов с хронической почечной недостаточностью и в ранние сроки после пересадки почки

А.Т. Щастный, А.С. Осочук, С.С. Осочук, А.Ф. Марцинкевич

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2023. – Том 22, №3. – С. 86-96.

Changes of fatty acids spectrum of very low density lipoproteins in patients with chronic renal failure and in the early terms after kidney transplantation

A.T. Shchastniy, A.S. Osochuk, S.S. Osochuk, A.F. Martsinkevich

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2023;22(3):86-96.

Резюме.

Цель – оценить спектр жирных кислот нативных ЛПОНП у пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью и в ранние сроки после пересадки почки.

Материал и методы. В группу обследуемых пациентов вошли 15 мужчин (36-60 лет) и 15 женщин (36-55 лет). В контрольную группу включены 15 здоровых мужчин и 15 здоровых женщин того же возраста. Кровь пациентов забирали перед операцией трансплантации почки, перед первым введением такролимуса, через 24 часа и на 7 сутки после трансплантации почки. Липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП) выделяли методом препаративного ультрацентрифугирования. Спектр жирных кислот определяли методом газовой хроматографии. Статистический анализ выполнен с использованием пакета прикладных программ R version 4.0.5 (2021-03-31).

Результаты. Выявлено статистически значимое снижение содержания следующих жирных кислот у пациентов с ХПН: миристиновой (C14:0), миристолеиновой (C14:1), пентадекановой (C15:0), пентадеценовой (C15:1), пальмитиновой (C16:0), транс-изомера линолевой кислоты (C18:2n6t), арахидиновой (C20:0), эйкозодиеновой (C20:2), эруковой (C22:1), докозодиеновой (C22:2) и лигноцериновой (C24:0). Кроме того, выявлено увеличение содержания олеиновой (C18:1n9c), линолевой (C18:2n6c), арахидиновой кислоты (C20:4n6) у пациентов той же группы.

Оценка спектра жирных кислот у пациентов с терминальной почечной недостаточностью после пересадки донорской почки показала практически идентичные изменения, свидетельствующие о сохранении дисбаланса жирных кислот. Однако имелись некоторые отличия: увеличение содержания пальмитиновой кислоты (C16:0) через 24 часа и на 7 сутки после операции, снижение содержания C18:1n9t и γ -линоленовой кислоты (C18:3n6c). Помимо этого было обнаружено снижение соотношения насыщенных и мононенасыщенных жирных кислот и рост соотношения ненасыщенных и полиненасыщенных жирных кислот.

Заключение. Изменения спектра жирных кислот нативных ЛПОНП носили в основном негативный проатерогенный характер, вероятно, связанный, в том числе, с нарушением продукции жирных кислот микробиотом кишечника, способствующим росту инсулинорезистентности.

Ключевые слова: ЛПОНП, жирные кислоты, такролимус, инсулинорезистентность, пересадка почки, ХПН.

Abstract.

Objectives. To evaluate the fatty acid spectrum of native very low density lipoproteins (VLDL) in patients with terminal chronic renal failure and in the early terms after kidney transplantation.

Material and methods. The study group included 15 men (36-60 years old) and 15 women (36-55 years old). The control group included 15 healthy men and 15 healthy women of the same age. Patients' blood was taken before kidney

transplantation, before the first administration of tacrolimus, in 24 hours and on day 7 after kidney transplantation. VLDL were isolated by preparative ultracentrifugation method. The spectrum of fatty acids was determined by gas chromatography. Statistical analysis was performed using the application package R version 4.0.5 (2021-03-31).

Results. A statistically significant decrease in the content of the following fatty acids was revealed in patients with CRF: myristic (C14:0), myristoleic (C14:1), pentadecanoic (C15:0), pentadecenoic (C15:1), palmitic (C16:0), trans-isomer of linoleic acid (C18:2n6t), arachidic (C20:0), eicosadienoic (C20:2), erucic (C22:1), docosadienoic (C22:2) and lignoceric (C24:0). In addition, an increase in the content of oleic (C18:1n9c), linoleic (C18:2n6c), arachidonic acid (C20:4n6) in patients of the same group was revealed. The evaluation of the spectrum of fatty acids in patients with end-stage renal failure after transplantation of a donor kidney showed almost identical changes, indicating the persistence of the imbalance of fatty acids. However, there were some differences: an increase in the content of palmitic acid (C16:0) after 24 hours and on day 7 after the operation, a decrease in the content of C18:1n9t and γ -linolenic acid (C18:3n6c). In addition, a decrease in the ratio of saturated and monounsaturated fatty acids and an increase in the ratio of unsaturated and polyunsaturated fatty acids were found.

Conclusions. Changes in the fatty acid spectrum of native VLDL were mainly of a negative proatherogenic nature, probably associated, among other things, with a disturbance of the production of fatty acids by the intestinal microbiota, contributing to the growth of insulin resistance.

Keywords: VLDL, fatty acids, tacrolimus, insulin resistance, kidney transplantation, CRF.

Введение

В нашей предыдущей работе [1] у пациентов с терминальной почечной недостаточностью описана дислиппротеинемия IV типа по Фридриксену, характеризующаяся увеличением содержания триглицеридов (ТГ) совместно с холестерином (ХС) или без него в липопротеинах очень низкой плотности (ЛПОНП) [2]. Известно, что состав ЛПОНП определяется синтетической функцией печени [3], активностью липопротеинлипаз (ЛПЛ) крови [4], скоростью обмена эфирами холестерина (ЭХС) и ТГ с липопротеинами высокой плотности (ЛПВП) осуществляемого белком, переносящим эфиры холестерина (БПЭХС) [5]. Также известно, что посредством БПЭХС, ЛПОНП участвуют в транспорте эссенциальных полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) в ткани в составе ЭХС через апо-В100/Е рецептор [6]. Таким образом, наряду со снижением активности липопротеинлипаз [4], уменьшение активности БПЭХС может вносить свой вклад в развитие дислиппротеинемии IV типа, а также приводить к нарушению транспорта эссенциальных ПНЖК в ткани. В свою очередь, изменение структуры доставки эссенциальных ПНЖК в ткани способно вызвать каскад негативных изменений, потенцирующих воспалительные процессы и способствующих развитию необратимых процессов вплоть до летального исхода. В связи с этим исследование закономерностей транспорта эссенциальных ПНЖК является чрезвычайно важным. Так, в настоящее время из-

вестно, что эйкозапентаеновая кислота (C20:5n3) способна конкурировать с арахидоновой кислотой (C20:4n6) за циклооксигеназу при синтезе провоспалительных простагландинов [7] и вытесняя её из активного центра фермента, увеличивать количество резолвинов и протектинов, снижая таким образом активность воспалительного процесса [8, 9]. Eide I.A. и соавторами [10] описана обратная корреляционная зависимость между уровнем ω -3-ПНЖК плазмы крови пациентов с трансплантированной почкой и частотой отторжения донорского органа. Вышеуказанные работы, а также ряд литературных обзоров свидетельствуют о значительной роли эссенциальных ПНЖК в метаболизме почек [11, 12]. Высокий интерес представляют и короткоцепочечные жирные кислоты, синтезирующиеся микрофлорой кишечника и способные оказать существенное влияние на метаболизм человека [13].

В связи с изложенным выше, целью нашей работы была оценка спектра жирных кислот нативных ЛПОНП у пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью (ХПН) и в ранние сроки после пересадки почки.

Материал и методы

Для проведения исследования были сформированы группы пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек, находившихся на заместительной почечной терапии (26 – гемодиализ и 2 – перитонеальный диализ). При-

чинами хронической почечной недостаточности в 3/4 случаев был хронический гломерулонефрит с исходом в нефросклероз, в 1/4 – сахарный диабет с исходом в нефропатию, поликистоз и гипертоническая болезнь с поражением почек. Поскольку статистический анализ исследуемых показателей не выявил статистически значимых отличий в зависимости от этиологии заболевания пациенты были объединены в одну группу для дальнейшего анализа. В группу обследуемых пациентов вошли 15 мужчин (36-60 лет) и 15 женщин (36-55 лет) второго периода зрелого возраста [14]. В группу сравнения включены по 15 здоровых мужчин и 15 здоровых женщин того же возраста. Кровь для исследований забирали в «Минском научно-практическом центре хирургии, трансплантологии и гематологии». Кровь здоровых лиц забирали в утренние часы натощак в вакутайнеры с цитратом натрия. Кровь пациентов забирали перед трансплантацией почки, перед первым введением такролимуса, через 24 часа и на 7 сутки после трансплантации почки. Плазму крови до обработки хранили в морозильной камере при температуре -200С. Липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП) выделяли методом препаративного ультрацентрифугирования на ультрацентрифуге Beckman Optima LE80K (США) с использованием ротора 50.4Ti [15]. Жирные кислоты метилировали метилатом натрия (ISO 5509:2000).

Спектр жирных кислот определяли на газовом хроматографе Thermo Focus GC (США), оснащенном капиллярной колонкой: 60м X 0,25мм ID-ВРХ70 0.25UM (Australia) в программе: to испарителя 200°С, to пламенно-ионизационного детектора 280°С, to термостата колонок – начальная 120°С при скорости 3°С/мин, до to 245°С, изотерма при 245°С – 5 минут (полное время анализа составило 46,66 минут). Скорость газа-носителя (He) – 1.3 мл/минуту. Идентификацию жирных кислот проводили по времени удерживания стандартных метиловых эфиров (Sigma-Aldrich). Количество оценивали в процентах от суммы площадей всех идентифицированных пиков.

Статистический анализ выполнен с использованием пакета прикладных программ R version 4.0.5 (2021-03-31). Распределение исследуемых показателей оценивали согласно критерию Шапиро-Уилка. При соответствии Гауссовскому распределению использовались методы параметрической статистики, при несоответствии – непараметрические методы. Парное сравнение вы-

полняли с использованием критерия Стьюдента или критерия Вилкоксона-Манна-Уитни. Множественные сравнения выполняли при помощи ANOVA (в случае гетерогенности дисперсий исследуемых признаков применяли поправку Уэлча) или Н-критерия Краскела-Уоллиса. При post hoc-анализе применяли критерий Тьюки или Н-критерий Краскела-Уоллиса в модификации Данна с поправкой на множественные сравнения Бенджамини-Иекутиели. Анализ повторных измерений проводился при помощи линейных моделей со смешанными эффектами [16]. Оценка значимости отличий между уровнями фактора (период и пол) проводилась построением контрастов линейной модели [17].

Результаты и обсуждение

Оценка спектра жирных кислот ЛПОНП пациентов с терминальной почечной недостаточностью выявила, по сравнению со здоровыми людьми группы контроля, статистически значимое снижение содержания миристиновой (C14:0), миристолеиновой (C14:1), пентадекановой (C15:0), пентадеценовой (C15:1) и пальмитиновой (C16:0) кислот ($p < 0,001$, табл.). Известно, что миристиновая кислота (C14:0) способна увеличивать количество мышечной изоформы диацилглицеролкиназы (ДАГКδ) [18], необходимой для стимулированного инсулином роста потребления глюкозы мышечной тканью и, таким образом, влияющего на течение диабета II типа [18]. Учитывая, что ДАГКδ участвует в биосинтезе фосфатидной кислоты [19-21], а диацилглицерол и фосфатидная кислота являются, в том числе, вторичными мессенджерами [13] изменение концентрации миристиновой кислоты и активности ДАГКδ могут сопровождаться «всерными» эффектами различной направленности. Кроме того, миристиновая кислота (C14:0) индуцирует противовоспалительные эффекты в макрофагах, стимулированных ЛПС, за счет участия ИЛ-10 [22]. Таким образом, имеющиеся в литературе сведения позволяют предположить, что у пациентов с терминальной почечной недостаточностью возможно развитие инсулинорезистентности и повышение склонности к воспалительным процессам.

Миристолеиновая кислота (C14:1) и ПНЖК, синтезируемые микробиотой кишечника и в частности *Enterococcus faecalis*, способны активировать синтез белка 1 (UCP1) бурой жировой ткани, разобщающего окислительное фосфори-

Таблица – Спектр жирных кислот ЛПОНП у пациентов с хронической почечной недостаточностью в ранние сроки после пересадки почки

Показатель р группы	Контроль	ХПН		Перед такролимусом	24 часа	7 сутки
		%				
C14:0 <0,001	2,80±1,42	1,40±0,62 <0,001(к)		1,06±0,44 <0,001(к)	1,15±0,52 <0,001(к)	1,44±0,84 <0,001(к)
C14:1 <0,001	0,34±0,33	0,12±0,11 <0,001(к)		0,13±0,18 <0,001(к)	0,07±0,05 <0,001(к)	0,10±0,08 <0,001(к)
C15:0 <0,001	2,05±1,97	0,49±0,49 <0,001(к)		0,88±1,08 0,0072(к)	0,49±0,28 <0,001(к)	0,50±0,37 <0,001(к)
C15:1 <0,001	0,36±0,40	0,06±0,10 <0,001(к)		0,10±0,11 0,011(к)	0,03±0,01 <0,001(к)	0,05±0,07 <0,001(к)
C16:0 <0,001	27,58±4,15	22,44±3,33 <0,001(к)		25,02±3,70	25,49±3,16 <0,045(1)	25,61±4,02 0,041(1)
C16:1 0,006	2,80±1,28	Ж	М	2,10±0,74	2,47±0,87	2,63±1,09
		2,31±0,76	1,74±0,68 0,04ж 0,029(к)			
C18:1n9t <0,001	0,13±0,12	0,23±0,88		0,15±0,29	0,05±0,08 0,028(к)	0,04±0,07 0,0015(к)
C18:1n9c <0,001	23,26±6,39	30,13±5,64 <0,001(к)		28,69±5,22 0,028(к)	31,51±3,44	31,72±6,09 <0,001(к)
C18:2n6t <0,001	0,20±0,30	0,04±0,05 0,006 (к)		0,06±0,06 0,008 (к)	0,03±0,02 0,0012(к)	0,06±0,09 0,01(к)
C18:2n6c <0,001	22,00±6,62	28,96±6,55 <0,001(к)		26,37±7,19 0,042(к)	27,05±3,20	25,92±8,29
C18:3n6 <0,001	0,40±0,41	0,24±0,18		0,19±0,14 0,006(к)	0,17±0,17 <0,001(к)	0,24±0,25 0,035 (к)
C18:3n3 0,036	0,61±0,74	0,47±0,26		0,34±0,14	0,38±0,16	0,38±0,16
C20:0 <0,001	1,33±1,77	0,26±0,61 <0,001(к)		0,26±0,23 0,015(к)	0,20±0,11 0,019(к)	0,21±0,31 0,0016(к)
C20:2 <0,001	1,13±1,29	0,40±0,54 0,004 (к)		0,32±0,23 0,003(к)	0,29±0,27 <0,001(к)	0,27±0,29 <0,001(к)
C20:4n6 <0,001	2,05±0,86	2,99±1,09 0,003 (к)		3,13±1,32 0,0018 (к)	2,97±0,69 0,004 (к)	2,83±1,01 0,02 (к)
C22:1n9 0,027	0,19±0,25	0,04±0,05 0,057 (к)		0,06±0,09 0,04 (к)	0,04±0,08 0,012 (к)	0,03±0,04 0,015 (к)
C22:2 <0,001	3,12±3,04	0,55±1,03 <0,001 (к)		1,20±1,98 0,003(к)	0,32±0,33 <0,001 (к)	0,29±0,32 0,004(к)
C24:0 <0,001	0,17±0,19	0,07±0,07		0,11±0,13	0,06±0,03	0,04±0,02 0,0011(к)
НЖК/МНЖК 0,02	2,22±0,39	2,12±0,36		2,08±0,29	2,05±0,55 0,03(к)	1,97±0,40 0,01(к)
НЖК/ПНЖК <0,001	2,01±0,89	2,06±0,70		2,04±0,52	2,09±0,20 0,012(к)	2,38±1,47 0,007(к)

Примечание: статистически значимо по сравнению с к – здоровыми, 1 – ХПН, ж – женщинами.

лирование и тканевое дыхание, и таким образом стимулировать термогенез и снижать вероятность развития ожирения [23, 24]. Кроме того,

описана способность C14:1 стимулировать активность гликолиза в эритроцитах [25], что говорит о её причастности к энергетическому обмену

и в частности к метаболизму глюкозы. Описана также способность С14:1 участвовать в регуляции взаимоотношений между кишечником и печенью с участием стеарил-КоА-дегидрогеназы-1 (SCD1) [26]. Таким образом, имеющиеся в литературе сведения свидетельствуют о возможной причастности к выявленному нами снижению содержания С14:1 ЛПОП дисбаланса микробиоты кишечника, сопровождающейся нарушением взаимодействия между кишечником и печенью с возможным изменением чувствительности тканей к инсулину.

Из опубликованных данных известно, что пентадекановая кислота (С15:0) сыворотки крови человека происходит главным образом из молочных продуктов [27]. Однако имеет место менее активный источник – синтез нечетных жирных кислот (С15:0, С17:0) посредством α -окисления [28]. Кроме того, для некоторых микроорганизмов кишечника человека так же свойственно продуцировать С15:0 [29]. Следует отметить, что ряд исследований демонстрирует наличие обратной связи между содержанием С15:0 и инсулинорезистентностью и сахарным диабетом II [30, 31]. Таким образом, снижение содержания С15:0 также может быть следствием дисбаланса микробиоты кишечника, способствующей развитию инсулинорезистентности.

В работе [32] продемонстрирована способность пальмитиновой кислоты (С16:0) повреждать митохондрии и индуцировать продукцию ими повышенного количества свободных радикалов. Кроме того, сравнительный анализ С16:0 и олеиновой (С18:1) кислот показал, что С16:0 индуцирует накопление липидов в клетках проксимальных канальцев почек и расценивается как медиатор прогрессирования хронической почечной недостаточности [33]. Вероятно, выявленное снижение содержания С16:0 является адаптационным механизмом защиты почек при терминальной почечной недостаточности.

Анализ содержания гексадеценной кислоты (С16:1) показал, что мужчины и женщины реагируют по-разному на терминальную почечную недостаточность по содержанию этой кислоты. У женщин содержание С16:1 было выше, чем у мужчин ($p=0,04$) и не отличалось от здоровых людей. У мужчин количество С16:1 было меньше, чем у женщин, и ниже, чем у здоровых людей ($p=0,029$). Известно, что в организме гексадеценные жирные кислоты представлены четырьмя изомерами – пальмитолеиновой (С16:1n7), са-

пеновой (С16:1n10), гипогейновой (С16:1n9) и пальмитовакценовой (С16:1n5) кислотами, синтез которых распределен по разным компартментам клеток. Наиболее распространенной и изученной является С16:1n7 [34]. Представленные в литературе мнения разноречивы, однако важность этой жирной кислоты подчеркивается приписываемым ей свойствам липокина [35]. В экспериментах на животных С16:1n7 продемонстрировала способность увеличивать чувствительность тканей к инсулину регулируя фосфорилирование глюкозного переносчика GLUT4 [36], усиливала активность липолиза жировой ткани [37]. Однако на людях полученные результаты не однозначны. Была выявлена связь между содержанием этой кислоты и ожирением [38], и диабетом II типа [39]. Имеют место и работы, показывающие наличие связи между С16:1n7 и повышенной чувствительностью к инсулину [40]. Таким образом, содержание С16:1n7 реагирует на терминальную почечную недостаточность по-разному. Вероятно, мужчины с терминальной почечной недостаточностью более склонны к развитию инсулинорезистентности, однако разноречивость опубликованных данных подчеркивает необходимость дополнительных исследований.

Таким образом, снижение содержания насыщенных и мононенасыщенных жирных кислот у лиц с терминальной почечной недостаточностью может быть расценено как косвенное свидетельство нарушения функционирования микробиома кишечника, способствующего снижению чувствительности к инсулину. Изменения содержания С16:1n7 имело гендерные отличия.

Такая точка зрения частично подтверждается статистически значимым снижением содержания трансизомера линолевой кислоты (С18:2n6с), конъюгированной линолевой кислоты (С18:2n6t $p=0,006$). Известно, что основным источником транс-жиров в организме человека являются молочные и мясные продукты жвачных животных [41]. Вместе с тем, ряд микроорганизмов кишечника человека способны продуцировать конъюгированную линолевою кислоту [42], обладающую, в отличие от большинства трансжирных кислот, широким спектром позитивных эффектов, включающих противовоспалительное, противоопухолевое, антиатерогенное действие [43].

Таким образом, снижение содержания С18:2n6t косвенно подтверждает возможность нарушения функционирования микробиома кишечника и свидетельствует о повышении воспри-

имчивости пациентов с терминальной почечной недостаточностью к воспалительным процессам и атерогенезу.

Оценка содержания олеиновой кислоты (C18:1n9c) показала её увеличение по сравнению со здоровыми людьми ($p < 0,001$). Учитывая описанное в литературе позитивное действие этой кислоты [44] можно предположить, что увеличение её содержания является компенсаторным механизмом, противостоящим проатерогенным изменениям.

Оценка содержания незаменимых ПНЖК показала статистически значимое увеличение содержания линолевой кислоты (C18:2n6c, $p = 0,006$) и арахидоновой кислоты (C20:4n6, $p = 0,003$). При этом содержание линоленовой кислоты (C18:3n6) было снижено с ошибкой 8,5% ($p = 0,085$). Учитывая способность линолевой и линоленовой кислот преобразовываться через $\Delta 6$ и $\Delta 5$ – десатуразы и элонгазу в арахидоновую кислоту [45], можно предположить, что при терминальной почечной недостаточности происходит активное преобразование C18:3n6 в C20:4n6. Учитывая, что содержание α -линоленовой (C18:3n3) и эйкозапентаеновой (C20:5n3) кислот было неизменным, можно заключить, что ПНЖК $\omega 6$ ряда выигрывают конкуренцию за активный центр десатураз и элонгазы. Такая картина вероятнее всего является негативной, поскольку C20:4n6 в отличие от C20:5n3 является предшественницей провоспалительных простагландинов и потенциально способна увеличивать активность воспалительного процесса.

Дальнейший анализ изменений спектра жирных кислот показал статистически значимое снижение содержания арахидоновой (C20:0), эйкозодиеновой (C20:2), эруковой (C22:1), докозодиеновой (C22:2) и лигноцериновой (C24:0) кислот ($p < 0,001$, $= 0,004$, $= 0,05$, $< 0,001$ соответственно). Учитывая, что более высокие значения C20:0 и C24:0 характерны для лиц с низким уровнем атерогенеза [46], а снижение количества длинноцепочечных насыщенных и мононенасыщенных жирных кислот ассоциировано с метаболическим синдромом [47], можно заключить, что выявленное снижение содержания этих жирных кислот у лиц с терминальной почечной недостаточностью является проатерогенным.

Таким образом, исходя из представленного материала можно заключить, что изменения спектра жирных кислот нативных ЛПОИП носили в основном негативный проатерогенный ха-

рактер, вероятно, связанный, в том числе, с нарушением продукции жирных кислот микробиотой кишечника, способствующим росту инсулинорезистентности. Также имеет место различная реакция у мужчин и женщин в содержании гексадеценовой (C16:1) кислоты, свидетельствующая о, вероятно, более высокой предрасположенности мужчин к инсулинорезистентности.

Оценка спектра жирных кислот у пациентов с терминальной почечной недостаточностью после пересадки донорской почки показала практически идентичные изменения, свидетельствующие о сохранении дисбаланса жирных кислот, в том числе и синтезируемых микробиотой кишечника. Вместе с тем, были выявлены и некоторые отличия. Так, через 24 часа и на 7 сутки после операции содержание пальмитиновой кислоты (C16:0) было статистически значимо увеличено по сравнению с дооперационным периодом. Учитывая способность пальмитиновой кислоты оказывать негативное действие на почечные каналцы [33] и митохондрии тканей [32], можно предположить, что данное изменение носит негативный характер.

Помимо указанного, обнаружено статистически значимое снижение содержания C18:1n9t ($p = 0,028$, $0,0015$), вероятно, обусловленное нарастанием нарушений в функционировании микробиоты кишечника, что также может носить негативный характер и способствовать росту инсулинорезистентности. Также отмечено уменьшение ($p < 0,001$ и $= 0,035$ – 24 часа и 7 сутки соответственно) содержания эссенциальной ПНЖК γ -линоленовой кислоты (C18:3n6c). Дополнительные изменения спектра жирных кислот привели к снижению соотношения насыщенных и мононенасыщенных жирных кислот (НЖК/МНЖК $p = 0,03$ и $0,01$) и росту соотношения НЖК/ПНЖК ($p = 0,012$ и $0,007$). Поскольку соотношение НЖК/МНЖК является важным параметром, регулирующим текучесть биологических мембран, нарушение этого соотношения из-за снижения уровня МНЖК может способствовать возникновению таких заболеваний, как диабет, сердечно-сосудистые заболевания или рак [48, 49]. Кроме того, учитывая то, что это нарушение выявлено в составе ЛПОИП, можно сделать заключение об увеличении их жесткости, что может быть одной из причин нарушения взаимодействия липопротеинлипаз и развития гипертриглицеридемии, характерной для применения такролимуса [50].

Таким образом, в ранние послеоперационные сроки после пересадки почки изменения спектра жирных кислот ЛПОНП носят еще более выраженный негативный проатерогенный и проинсулинорезистентный характер.

Заключение

Исходя из представленного материала, можно сделать следующие выводы:

1. У пациентов с терминальной почечной недостаточностью наблюдаются значительные изменения спектра жирных кислот ЛПОНП, способствующие развитию инсулинорезистентности, причиной этих изменений может быть, в том числе, нарушение микробиома кишечника.

2. Уменьшение количества гексадеценовой (C16:1) кислоты у мужчин с терминальной почечной недостаточностью может увеличить их предрасположенность к инсулинорезистентности в большей степени, чем женщин.

3. В ранние сроки после трансплантации почки изменения спектра жирных кислот ЛПОНП в основном идентичны таковым у лиц с терминальной почечной недостаточностью, однако появляются дополнительные изменения, способные усилить процесс развития дислипидемии, в ряду которых наиболее важным является уменьшение соотношения НЖК/МНЖК и содержания γ -линоленовой кислоты (C18:3n6) как предшественницы метаболически активных дигомо-гамма-линоленовой (C20:3n6) и арахидоновой (C20:4n6) кислот.

Информация об источнике поддержки в виде грантов. Работа выполнялась в рамках ГПНИ «Трансляционная медицина», подпрограмма 4.2 «Фундаментальные аспекты медицинской науки», задание 3.37 «Изучить состояние липидтранспортной и иммунной систем пациентов с пересадкой почки и обосновать подходы к их коррекции», № госрегистрации 20220305 от 16.03.2022.

Information about the source of support in the form of grants, equipment, medicinal agents. The research was carried out within the frames of the State Research Program (GPNI) “Translational medicine”, subprogram 4.2 “Fundamental aspects of medical science”, task 3.37 “To study the condition of lipid transport and immune systems of patients with kidney transplantation and to substantiate the

approaches to their correction”, State Registration No. 20220305 dated 16.03.2022.

Литература

1. Влияние терминальной почечной недостаточности на состав нативных липопротеиновых комплексов крови мужчин и женщин / А. Т. Цастный [и др.] // Вестн. ВГМУ. 2022. Т. 21, № 6. С. 71–77.
2. Fredrickson, D. S. A system for phenotyping hyperlipoproteinemia / D. S. Fredrickson, R. S. Lees // Circulation. 1965 Mar. Vol. 31, N 3. P. 321–327.
3. Feingold, K. R. Lipid and Lipoprotein Metabolism / K. R. Feingold // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. 2022 Sep. Vol. 51, N 3. P. 437–458.
4. Wu, S. A. Lipoprotein Lipase and Its Regulators: An Unfolding Story / S. A. Wu, S. Kersten, L. Qi // Trends Endocrinol. Metab. 2021 Jan. Vol. 32, N 1. P. 48–61.
5. The Role of Omega-3 Fatty Acids in Reverse Cholesterol Transport: A Review / A. Pizzini [et al.] // Nutrients. 2017 Oct. Vol. 9, N 10. Art. 1099.
6. Titov, V. N. Consecutive formation of the functions of high-, low-density and very-low-density lipoproteins during phylogenesis. Unique algorithm of the effects of lipid-lowering drugs / V. N. Titov, T. A. Rozhkova, A. V. Aripovsky // Ter. Arkh. 2015. Vol. 87, N 9. P. 123–131.
7. Calder, P. C. n-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases / P. C. Calder // Am. J. Clin. Nutr. 2006 Jun. Vol. 83, N 6, suppl. P. 1505S–1519S.
8. Further insights about the beneficial effects of n-3 fatty acids in the early molecular events of renal fibrosis in vitro / G. Priante [et al.] // J. Nephrol. 2013 Jul-Aug. Vol. 26, N 4. P. 652–659.
9. Serhan, C. N. Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology / C. N. Serhan // Nature. 2014 Jun. Vol. 510, N 7503. P. 92–101.
10. Plasma levels of marine n-3 polyunsaturated fatty acids and renal allograft survival / I. A. Eide [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. 2016 Jan. Vol. 31, N 1. P. 160–167.
11. The polyunsaturated fatty acid balance in kidney health and disease: A review / M. L. Syren [et al.] // Clin. Nutr. 2018 Dec. Vol. 37, N 6, pt. A. P. 1829–1839.
12. Blood Fatty Acid Status and Clinical Outcomes in Dialysis Patients: A Systematic Review / B. H. Khor [et al.] // Nutrients. 2018 Sep. Vol. 10, N 10. Art. 1353.
13. Myristic acid selectively augments β -tubulin levels in C2C12 myotubes via diacylglycerol kinase δ / H. Sakai [et al.] // FEBS Open Bio. 2022 Oct. Vol. 12, N 10. P. 1788–1796.
14. Бунак, В. В. Выделение этапов онтогенеза и хронологические границы возрастных периодов / В. В. Бунак // Совет педагогика. 1965. № 11. С. 105–119.
15. Perkins, E. G. Analysis of lipids and lipoproteins / E. G. Perkins. Champaign : American Oil Chemists’ Society, 1975. 299 p.
16. Fitting Linear Mixed-Effects Models Using lme4 / D. Bates [et al.] // J. Statistical Software. 2015. Vol. 67, N 1. P. 1–48.
17. Searle, S. R. Population Marginal Means in the Linear Model: An Alternative to Least Squares Means / S. R. Searle, F. M. Speed, G. A. Milliken // Am. Statistician. 1980 Nov. Vol. 34, N 4. P. 216–221.
18. Diacylglycerol kinase δ phosphorylates phosphatidylcholine-specific phospholipase C-dependent, palmitic acid-containing

- diacylglycerol species in response to high glucose levels / H. Sakai [et al.] // *J. Biol. Chem.* 2014 Sep. Vol. 289, N 38. P. 26607–26617.
19. Diacylglycerol kinases: why so many of them? / F. Sakane [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta.* 2007 Jul. Vol. 1771, N 7. P. 793–806.
 20. Shulga, Y. V. Regulation and functions of diacylglycerol kinases / Y. V. Shulga, M. K. Topham, R. M. Epanand // *Chem. Rev.* 2011 Oct. Vol. 111, N 10. P. 6186–6208.
 21. Mérida, I. Diacylglycerol kinases: at the hub of cell signaling / I. Mérida, A. Avila-Flores, E. Merino // *Biochem. J.* 2008 Jan. Vol. 409, N 1. P. 1–18.
 22. Myristic acid reduces skin inflammation and nociception / A. J. Alonso-Castro [et al.] // *J. Food Biochem.* 2022 Jan. Vol. 46, N 1. e14013.
 23. Myristoleic acid produced by enterococci reduces obesity through brown adipose tissue activation / L. H. Quan [et al.] // *Gut.* 2020. Vol. 69, N 7. P. 1239–1247.
 24. Fedorenko, A. Mechanism of fatty-acid-dependent UCP1 uncoupling in brown fat mitochondria / A. Fedorenko, P. V. Lishko, Y. Kirichok // *Cell.* 2012 Oct. Vol. 151, N 2. P. 400–413.
 25. Stimulatory effect of fatty acid treatment on glucose utilization in human erythrocytes / Y. J. Duan [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta.* 1997 Feb. Vol. 1334, N 1. P. 89–97.
 26. SCD1 is nutritionally and spatially regulated in the intestine and influences systemic postprandial lipid homeostasis and gut-liver crosstalk / N. Burchat [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Biol. Lipids.* 2022 Sep. Vol. 1867, N 9. Art. 159195.
 27. Djoussé, L. Is plasma pentadecanoic acid a reasonable biomarker of dairy consumption? / L. Djoussé // *J. Am. Heart Assoc.* 2013 Aug. Vol. 2, N 4. e000393.
 28. Jenkins, B. 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 / B. Jenkins, J. A. West, A. Koulman // *Molecules.* 2015 Jan. Vol. 20, N 2. P. 2425–2444.
 29. *Bacteroides faecalis* sp. nov., isolated from human faeces / S. Y. Yu [et al.] // *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 2019 Dec. Vol. 69, N 12. P. 3824–3829.
 30. Plasma lipid profiling shows similar associations with prediabetes and type 2 diabetes / P. J. Meikle [et al.] // *PLoS One.* 2013 Sep. Vol. 8, N 9. e74341.
 31. Specific plasma lipid classes and phospholipid fatty acids indicative of dairy food consumption associate with insulin sensitivity / P. J. Nestel [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* 2014 Jan. Vol. 99, N 1. P. 46–53.
 32. Activation of the Nrf2/ARE signaling pathway protects against palmitic acid-induced renal tubular epithelial cell injury by ameliorating mitochondrial reactive oxygen species-mediated mitochondrial dysfunction / X. S. Jiang [et al.] // *Fron. Med. (Lausanne).* 2022 Sep. Vol. 9. Art. 939149.
 33. Saturated fatty acid stimulates production of extracellular vesicles by renal tubular epithelial cells / A. Cobbs [et al.] // *Mol. Cell. Biochem.* 2019 Aug. Vol. 458, N 1/2. P. 113–124.
 34. Roles of Palmitoleic Acid and Its Positional Isomers, Hypogeic and Sapientic Acids, in Inflammation, Metabolic Diseases and Cancer / M. A. Bermúdez [et al.] // *Cells.* 2022 Jul. Vol. 11, N 14. Art. 2146.
 35. Identification of a lipokine, a lipid hormone linking adipose tissue to systemic metabolism / H. Cao [et al.] // *Cell.* 2008 Sep. Vol. 134, N 6. P. 933–944.
 36. Palmitoleic acid (n-7) increases white adipocytes GLUT4 content and glucose uptake in association with AMPK activation / A. Bolsoni-Lopes [et al.] // *Lipids Health Dis.* 2014 Dec. Vol. 13. P. 199.
 37. Palmitoleic acid (n-7) increases white adipocyte lipolysis and lipase content in a PPAR α -dependent manner / A. Bolsoni-Lopes [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2013 Nov. Vol. 305, N 9. P. E1093–E1102.
 38. Fatty acid composition of adipose tissue triglycerides after weight loss and weight maintenance: the DIOGENES study / M. Kunešová [et al.] // *Physiol. Res.* 2012. Vol. 61, N 6. P. 597–607.
 39. High levels of stearic acid, palmitoleic acid, and dihomo- γ -linolenic acid and low levels of linoleic acid in serum cholesterol ester are associated with high insulin resistance / K. Kurotani [et al.] // *Nutr. Res.* 2012 Sep. Vol. 32, N 9. P. 669–675.
 40. Circulating palmitoleate strongly and independently predicts insulin sensitivity in humans / N. Stefan [et al.] // *Diabetes Care.* 2010 Feb. Vol. 33, N 2. P. 405–407.
 41. Wahle, K. W. Conjugated linoleic acids: are they beneficial or detrimental to health? / K. W. Wahle, S. D. Heys, D. Rotondo // *Prog. Lipid Res.* 2004 Nov. Vol. 43, N 6. P. 553–587.
 42. Conjugated linoleic acid production from linoleic acid by lactic acid bacteria / S. Kishino [et al.] // *J. Am. Oil Chem. Soc.* 2002. Vol. 79. P. 159–163.
 43. Sulijaya, B. Lactobacillus-Derived Bioactive Metabolites for the Regulation of Periodontal Health: Evidences to Clinical Setting / B. Sulijaya, N. Takahashi, K. Yamazaki // *Molecules.* 2020 Apr. Vol. 25, N 9. Art. 2088.
 44. Bourre, J. M. Dose-effect of dietary oleic acid: oleic acid is conditionally essential for some organs / J. M. Bourre, O. Dumont, G. Durand // *Reprod. Nutr. Dev.* 2004 Jul-Aug. Vol. 44, N 4. P. 371–380.
 45. Sergeant, S. Gamma-linolenic acid, Dihomo-gamma linolenic, Eicosanoids and Inflammatory Processes / S. Sergeant, E. Rahbar, F. H. Chilton // *Eur. J. Pharmacol.* 2016 Aug. Vol. 785. P. 77–86.
 46. Tsou, P. L. Sex-Dimorphic Association of Plasma Fatty Acids with Cardiovascular Fitness in Young and Middle-Aged General Adults: Subsamples from NHANES 2003–2004 / P. L. Tsou, C. J. Wu // *Nutrients.* 2018 Oct. Vol. 10, N 10. Art. 1558.
 47. Proportion of nervonic acid in serum lipids is associated with serum plasmalogen levels and metabolic syndrome / Y. Yamazaki [et al.] // *J. Oleo Sci.* 2014. Vol. 63, N 5. P. 527–537.
 48. Fatty acid desaturation index in human plasma: Comparison of different analytical methodologies for the evaluation of diet effects / J. Klawitter [et al.] // *Anal. Bioanal. Chem.* 2014 Oct. Vol. 406, N 25. P. 6399–6408.
 49. Schwingshackl, L. Monounsaturated fatty acids and risk of cardiovascular disease: Synopsis of the evidence available from systematic reviews and meta-analyses / L. Schwingshackl, G. Hoffmann // *Nutrients.* 2012 Dec. Vol. 4, N 12. P. 1989–2007.
 50. Tacrolimus-induced elevation in plasma triglyceride concentrations after administration to renal transplant patients is partially due to a decrease in lipoprotein lipase activity and plasma concentrations / R. Tory [et al.] // *Transplantation.* 2009 Jul. Vol. 88, N 1. P. 62–68.

Поступила 12.05.2023 г.
Принята в печать 12.06.2023 г.

References

- Shchastny AT, Osochuk AS, Osochuk SS, Martsinkevich AF. Effect of terminal renal failure on the composition of native blood lipoprotein complexes in men and women. *Vestn VGMU*. 2022;21(6):71-7. doi: 10.22263/2312-4156.2022.6.78. (In Russ.)
- Fredrickson DS, Lees RS. A system for phenotyping hyperlipoproteinemia. *Circulation*. 1965 Mar;31:321-7. doi: 10.1161/01.cir.31.3.321.
- Feingold KR. Lipid and Lipoprotein Metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2022 Sep;51(3):437-58. doi: 10.1016/j.ecl.2022.02.008.
- Wu SA, Kersten S, Qi L. Lipoprotein Lipase and Its Regulators: An Unfolding Story. *Trends Endocrinol Metab*. 2021 Jan;32(1):48-61. doi: 10.1016/j.tem.2020.11.005.
- Pizzini A, Lungler L, Demetz E, Hilbe R, Weiss G, Ebenbichler C, et al. The Role of Omega-3 Fatty Acids in Reverse Cholesterol Transport: A Review. *Nutrients*. 2017 Oct;9(10):1099. doi: 10.3390/nu9101099.
- Titov VN, Rozhkova TA, Aripovsky AV. Consecutive formation of the functions of high-, low-density and very-low-density lipoproteins during phylogenesis. Unique algorithm of the effects of lipid-lowering drugs. *Ter Arkh*. 2015;87(9):123-31. doi: 10.17116/terarkh2015879123-131. (In Russ.)
- Calder PC. n-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *Am J Clin Nutr*. 2006 Jun;83(6 Suppl):1505S-19S. doi: 10.1093/ajcn/83.6.1505S.
- Priante G, Musacchio E, Valvason C, Clari G, Bordin L, Sartori L, et al. Further insights about the beneficial effects of n-3 fatty acids in the early molecular events of renal fibrosis in vitro. *J Nephrol*. 2013 Jul-Aug;26(4):652-9. doi: 10.5301/jn.5000193.
- Serhan CN. Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. *Nature*. 2014 Jun;510(7503):92-101. doi: 10.1038/nature13479.
- Eide IA, Jenssen T, Hartmann A, Diep LM, Dahle DO, Reisæter AV, et al. Plasma levels of marine n-3 polyunsaturated fatty acids and renal allograft survival. *Nephrol Dial Transplant*. 2016 Jan;31(1):160-7. doi: 10.1093/ndt/gfv339.
- Syren M-L, Turolo S, Marangoni F, Milani GP, Edefonti A, Montini G, et al. The polyunsaturated fatty acid balance in kidney health and disease: A review. *Clin Nutr*. 2018 Dec;37(6 Pt A):1829-39. doi: 10.1016/j.clnu.2017.11.019.
- Khor B-H, Narayanan SS, Chinna K, Gafor AHA, Daud ZAM, Khosla P, et al. Blood Fatty Acid Status and Clinical Outcomes in Dialysis Patients: A Systematic Review / B. H. Khor [et al.] // *Nutrients*. 2018 Sep. Vol. 10, N 10. Art. 1353.
- Sakai H, Matsumoto KI, Urano T, Sakane F. Myristic acid selectively augments β -tubulin levels in C2C12 myotubes via diacylglycerol kinase δ . *FEBS Open Bio*. 2022 Oct;12(10):1788-96. doi: 10.1002/2211-5463.13466.
- Bunak VV. Vydelenie etapov ontogeneza i khronologicheskije granitsy vozrastnykh periodov. *Sovet Pedagogika*. 1965;(11):105-19. (In Russ.)
- Perkins EG. Analysis of lipids and lipoproteins. Champaign: American Oil Chemists' Society; 1975. 299 p.
- Bates D, Machler M, Bolker B, Walker SJ. Fitting Linear Mixed-Effects Models Using lme4. *J Statistical Software*. 2015;67(1):1-48. doi: 10.18637/jss.v067.i01.
- Searle SR, Speed FM, Milliken GA. Population Marginal Means in the Linear Model: An Alternative to Least Squares Means. *Am Statistician*. 1980 Nov;34(4):216-21. doi: 10.2307/2684063.
- Sakai H, Kado S, Taketomi A, Sakane F. Diacylglycerol kinase δ phosphorylates phosphatidylcholine-specific phospholipase C-dependent, palmitic acid-containing diacylglycerol species in response to high glucose levels. *J Biol Chem*. 2014 Sep;289(38):26607-26617. doi: 10.1074/jbc.M114.590950.
- Sakane F, Imai S, Kai M, Yasuda S, Kanoh H. Diacylglycerol kinases: why so many of them? *Biochim Biophys Acta*. 2007 Jul;1771(7):793-806. doi: 10.1016/j.bbali.2007.04.006.
- Shulga YV, Topham MK, Epan RM. Regulation and functions of diacylglycerol kinases. *Chem Rev*. 2011 Oct;111(10):6186-208. doi: 10.1021/cr1004106.
- Mérida I, Avila-Flores A, Merino E. Diacylglycerol kinases: at the hub of cell signaling. *Biochem J*. 2008 Jan;409(1):1-18. doi: 10.1042/BJ20071040.
- Alonso-Castro AJ, Serrano-Vega R, Pérez Gutiérrez S, Isiordia-Espinoza MA, Solorio-Alvarado CR. Myristic acid reduces skin inflammation and nociception. *J Food Biochem*. 2022 Jan;46(1):e14013. doi: 10.1111/jfbc.14013.
- Quan LH, Zhang C, Dong M, Jiang J, Xu H, Yan C, et al. Myristoleic acid produced by enterococci reduces obesity through brown adipose tissue activation. *Gut*. 2020;69(7):1239-47. doi: 10.1136/gutjnl-2019-319114.
- Fedorenko A, Lishko PV, Kirichok Y. Mechanism of fatty-acid-dependent UCP1 uncoupling in brown fat mitochondria. *Cell*. 2012 Oct;151(2):400-13. doi: 10.1016/j.cell.2012.09.010.
- Duan YJ, Murase S, Okuda J, Tamura A, Miwa I. Stimulatory effect of fatty acid treatment on glucose utilization in human erythrocytes. *Biochim Biophys Acta*. 1997 Feb;1334(1):89-97. doi: 10.1016/s0304-4165(96)00075-x.
- Burchat N, Akal T, Ntambi JM, Trivedi N, Suresh R, Sampath H. SCD1 is nutritionally and spatially regulated in the intestine and influences systemic postprandial lipid homeostasis and gut-liver crosstalk. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2022 Sep;1867(9):159195. doi: 10.1016/j.bbali.2022.159195.
- Djousse L. Is plasma pentadecanoic acid a reasonable biomarker of dairy consumption? *J Am Heart Assoc*. 2013 Aug;2(4):e000393. doi: 10.1161/JAHA.113.000393.
- 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;20(2):2425-44. doi: 10.3390/molecules20022425.
- Yu SY, Kim JS, Oh BS, Park SH, Kang SW, Park JE, et al. *Bacteroides faecalis* sp. nov., isolated from human faeces. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2019 Dec;69(12):3824-9. doi: 10.1099/ijsem.0.003690.
- Meikle PJ, Wong G, Barlow CK, Weir JM, Greeve MA, MacIntosh GL, et al. Plasma lipid profiling shows similar associations with prediabetes and type 2 diabetes. *PLoS One*. 2013 Sep;8(9):e74341. doi: 10.1371/journal.pone.0074341.
- Nestel PJ, Straznicki N, Mellett NA, Wong G, De Souza DP, Tull DL, et al. Specific plasma lipid classes and phospholipid fatty acids indicative of dairy food consumption associate with insulin sensitivity. *Am J Clin Nutr*. 2014 Jan;99(1):46-53. doi: 10.3945/ajcn.113.071712.
- Jiang XS, Cai MY, Li XJ, Zhong Q, Li ML, Xia YF, et al.

- Activation of the Nrf2/ARE signaling pathway protects against palmitic acid-induced renal tubular epithelial cell injury by ameliorating mitochondrial reactive oxygen species-mediated mitochondrial dysfunction. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Sep;9:939149. doi: 10.3389/fmed.2022.939149.
33. Cobbs A, Chen X, Zhang Y, George J, Huang MB, Bond V, et al. Saturated fatty acid stimulates production of extracellular vesicles by renal tubular epithelial cells. *Mol Cell Biochem*. 2019 Aug;458(1-2):113-24. doi: 10.1007/s11010-019-03535-6.
 34. Bermúdez MA, Pereira L, Fraile C, Valerio L, Balboa MA, Balsinde J. Roles of Palmitoleic Acid and Its Positional Isomers, Hypogeic and Sapienic Acids, in Inflammation, Metabolic Diseases and Cancer. *Cells*. 2022 Jul;11(14):2146. doi: 10.3390/cells11142146.
 35. Cao H, Gerhold K, Mayers JR, Wiest MM, Watkins SM, Hotamisligil GS. Identification of a lipokine, a lipid hormone linking adipose tissue to systemic metabolism. *Cell*. 2008 Sep;134(6):933-44. doi: 10.1016/j.cell.2008.07.048.
 36. Bolsoni-Lopes A, Festuccia WT, Chimin P, Farias TS, Torres-Leal FL, Cruz MM, et al. Palmitoleic acid (n-7) increases white adipocytes GLUT4 content and glucose uptake in association with AMPK activation. *Lipids Health Dis*. 2014 Dec;13:199. doi: 10.1186/1476-511X-13-199.
 37. Bolsoni-Lopes A, Festuccia WT, Farias TS, Chimin P, Torres-Leal FL, Derogis PB, et al. Palmitoleic acid (n-7) increases white adipocyte lipolysis and lipase content in a PPAR α -dependent manner. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2013 Nov;305(9):E1093-102. doi: 10.1152/ajpendo.00082.2013.
 38. Kunešová M, Hlavatý P, Tvrzická E, Staňková B, Kalousková P, Viguerie N, et al. Fatty acid composition of adipose tissue triglycerides after weight loss and weight maintenance: the DIOGENES study. *Physiol Res*. 2012;61(6):597-607. doi: 10.33549/physiolres.932414.
 39. Kurotani K, Sato M, Ejima Y, Nanri A, Yi S, Pham NM, et al. High levels of stearic acid, palmitoleic acid, and dihomo- γ -linolenic acid and low levels of linoleic acid in serum cholesterol ester are associated with high insulin resistance. *Nutr Res*. 2012 Sep;32(9):669-675. doi: 10.1016/j.nutres.2012.07.004.
 40. Stefan N, Kantartzis K, Celebi N, Staiger H, Machann J, Schick F, et al. Circulating palmitoleate strongly and independently predicts insulin sensitivity in humans. *Diabetes Care*. 2010 Feb;33(2):405-7. doi: 10.2337/dc09-0544.
 41. Wahle KW, Heys SD, Rotondo D. Conjugated linoleic acids: are they beneficial or detrimental to health? *Prog Lipid Res*. 2004 Nov;43(6):553-87. doi: 10.1016/j.plipres.2004.08.002.
 42. Kishino S, Ogawa J, Omura Y, Matsumura K, Shimizu S. Conjugated linoleic acid production from linoleic acid by lactic acid bacteria. *J Am Oil Chem Soc*. 2002;79:159-63. doi: 10.1007/s11746-002-0451-4.
 43. Sulijaya B, Takahashi N, Yamazaki K. Lactobacillus-Derived Bioactive Metabolites for the Regulation of Periodontal Health: Evidences to Clinical Setting. *Molecules*. 2020 Apr;25(9):2088. doi: 10.3390/molecules25092088.
 44. Bourre JM, Dumont O, Durand G. Dose-effect of dietary oleic acid: oleic acid is conditionally essential for some organs. *Reprod Nutr Dev*. 2004 Jul-Aug;44(4):371-80. doi: 10.1051/rnd:2004042.
 45. Sergeant S, Rahbar E, Chilton FH. Gamma-linolenic acid, Dihomo-gamma linolenic, Eicosanoids and Inflammatory Processes. *Eur J Pharmacol*. 2016 Aug;785:77-86. doi: 10.1016/j.ejphar.2016.04.020.
 46. Tsou PL, Wu CJ. Sex-Dimorphic Association of Plasma Fatty Acids with Cardiovascular Fitness in Young and Middle-Aged General Adults: Subsamples from NHANES 2003-2004. *Nutrients*. 2018 Oct;10(10):1558. doi: 10.3390/nu10101558.
 47. Yamazaki Y, Kondo K, Maeba R, Nishimukai M, Nezu T, Hara H. Proportion of nervonic acid in serum lipids is associated with serum plasmalogen levels and metabolic syndrome. *J Oleo Sci*. 2014;63(5):527-37. doi: 10.5650/jos.ess13226.
 48. Klawitter J, Bek S, Zakaria M, Zeng C, Hornberger A, Gilbert R, et al. Fatty acid desaturation index in human plasma: Comparison of different analytical methodologies for the evaluation of diet effects. *Anal Bioanal Chem*. 2014 Oct;406(25):6399-408. doi: 10.1007/s00216-014-8020-4.
 49. Schwingshackl L, Hoffmann G. Monounsaturated fatty acids and risk of cardiovascular disease: Synopsis of the evidence available from systematic reviews and meta-analyses. *Nutrients*. 2012 Dec;4(12):1989-2007. doi: 10.3390/nu4121989.
 50. Tory R, Sachs-Barrable K, Goshko CB, Hill JS, Wasan KM. Tacrolimus-induced elevation in plasma triglyceride concentrations after administration to renal transplant patients is partially due to a decrease in lipoprotein lipase activity and plasma concentrations. *Transplantation*. 2009 Jul;88(1):62-8. doi: 10.1097/TP.0b013e3181aa7d04.

Submitted 12.05.2023

Accepted 12.06.2023

Сведения об авторах:

А.Т. Щастный – д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной хирургии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0003-2796-4240>;

А.С. Осочук – аспирант кафедры госпитальной хирургии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0002-5942-3601>,

E-mail: aos19950207@gmail.com – Осочук Александр Сергеевич;

С.С. Осочук – д.м.н., профессор, заведующий НИЛ, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0003-2074-3832>;

А.Ф. Марцинкевич – к.б.н., доцент кафедры общей и клинической биохимии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0003-3655-4489>.

Information about authors:

A.T. Shchastniy – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Hospital Surgery with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2796-4240>;

A.S. Osochuk – postgraduate of the Chair of Hospital Surgery with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, <https://orcid.org/0000-0002-5942-3601>,
E-mail: aos19950207@gmail.com – Alexander S. Osochuk;

S.S. Osochuk – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the research laboratory, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2074-3832>;

A.F. Martsinkevich – Candidate of Biological Sciences, associate professor of the Chair of General & Clinical Biochemistry with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, <https://orcid.org/0000-0003-3655-4489>.