

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2024.4.22>

Динамика изменений спектра жирных кислот липопротеиновых комплексов крови и простагландинов у пациентов, принимавших такролимус в поздние сроки после пересадки почки

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

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

Вестник ВГМУ. – 2024. – Том 23, №4. – С. 22-30.

The dynamics of changes in the spectrum of fatty acids of lipoprotein blood complexes and prostaglandins in patients who have taken tacrolimus in the late terms after kidney transplantation

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

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

Vestnik VGMU. 2024;23(4):22-30.

Резюме.

Цель – изучить изменения концентрации PGE₂, PGE₃ и спектр жирных кислот нативных липопротеиновых комплексов крови у реципиентов почечного аллотрансплантата в отдаленные сроки после операции.

Материал и методы. В исследуемую группу вошли 15 женщин (36-55 лет) и 15 мужчин (36-60 лет) через 1, 3 и 5 лет после трансплантации почки. Контрольную группу составили 15 здоровых женщин и мужчин того же возраста. Нативные липопротеиновые комплексы крови выделяли методом препаративного ультрацентрифугирования. Количество простагландина E₂(PGE₂) и E₃(PGE₃) определяли иммуноферментным методом. Спектр жирных кислот определяли при помощи газовой хроматографии.

Результаты. Количество PGE₂ и соотношение PGE₂/PGE₃ во все послеоперационные сроки было выше, чем в группе здоровых людей. Оценка жирнокислотного спектра липопротеиновых комплексов показала, что соотношение насыщенных жирных кислот к полиненасыщенным (НЖК/ПНЖК) снижено во все сроки после пересадки почки. В жирнокислотном спектре ЛПОИП определено увеличение содержания C18:2n6 и C20:4n6 во все сроки исследования, а содержание C20:3n3 увеличивалось через 3 года после операции; снижение C18:3n6 через 3 года после операции у мужчин в сравнении с контролем и женщинами после пересадки почки и снижение содержания C22:6n3 через 3 и 5 лет после операции. В жирнокислотном спектре ЛПНП и ЛПВП определено снижение C18:3n6, C18:3n3 и C20:3n6 и увеличение C18:2n6 во все сроки после операции.

Закключение. Факт увеличения продукции провоспалительного PGE₂ и отношения PGE₂/PGE₃ может быть свидетельством наличия воспалительного процесса. Обнаруженное снижение отношения НЖК/ПНЖК может увеличить жидкостность липопротеиновых комплексов крови, изменить конформацию их апопротеинов и модифицировать их функциональную активность. Имеет место дефицит и дисбаланс эссенциальных ПНЖК в составе всех липопротеиновых комплексов крови, что может являться причиной изменения структуры транспорта эссенциальных ПНЖК с ослаблением их включения в состав фосфолипидов ЛПВП и увеличением включения в состав триглицеридов ЛПОИП.

Ключевые слова: пересадка почки, липопротеиновые комплексы, жирные кислоты, такролимус, простагландины.

Abstract.

Objectives. To study the changes in the concentration of PGE₂, PGE₃ and the spectrum of fatty acids of native blood lipoprotein complexes in kidney allograft recipients in the long term after surgery.

Material and methods. The study group included 15 women (36-55 years old) and 15 men (36-60 years old) in 1, 3 and 5 years after kidney transplantation. The control group consisted of 15 healthy women and men of the same age. Native

blood lipoprotein complexes were isolated by means of preparative ultracentrifugation. The amount of prostaglandin E2 (PGE2) and E3 (PGE3) was determined by enzyme immunoassay. The spectrum of fatty acids was determined using gas chromatography.

Results. The amount of PGE2 and the PGE2/PGE3 ratio at all postoperative periods were higher than in the group of healthy people. An assessment of the fatty acid spectrum of lipoprotein complexes showed that the ratio of saturated to polyunsaturated fatty acids (SFA/PUFA) was reduced at all times after kidney transplantation.

In the fatty acid spectrum of VLDL, an increase in the content of C18:2n6 and C20:4n6 was determined during all periods of the study, and the content of C20:3n3 increased in 3 years after surgery; a decrease in C18:3n6 in 3 years after surgery in men compared to controls and women after kidney transplantation and a decrease in C22:6n3 levels in 3 and 5 years after surgery. In the fatty acid spectrum of LDL and HDL, a decrease in C18:3n6, C18:3n3 and C20:3n6 and an increase in C18:2n6c were determined at all times after surgery.

Conclusions. The fact of an increase in the production of pro-inflammatory PGE2 and the PGE2/PGE3 ratio may be the evidence of the presence of an inflammatory process. The detected decrease in the SFA/PUFA ratio can increase the fluidity of lipoprotein blood complexes, change the conformation of their apoproteins and modify their functional activity. There is a deficiency and imbalance of essential PUFAs in the composition of all lipoprotein blood complexes, which may cause a change in the structure of transport of essential PUFAs with a weakening of their inclusion in the HDL phospholipids and an increase in the inclusion of VLDL in the triglycerides.

Keywords: kidney transplantation, lipoprotein complexes, fatty acids, tacrolimus, prostaglandins.

Введение

Одним из наиболее важных составляющих отторжения пересаженного органа является активация выраженного воспалительного процесса, опосредуемого, в том числе и производным арахидоновой кислоты (C20:4n6) – простагландином E2 (PGE2) [1]. Однако роль PGE2 не ограничивается потенцированием воспалительного процесса, он участвует в осморегуляторной активности почек [2], регуляции почечного кровотока [3], выработке ренина и, как следствие, регуляции артериального давления [4]. В статье [5] показано, что у пациентов, получавших циклоспорин А после трансплантации почки снижалось количество PGE2 в моче на фоне роста его содержания в крови. Изменения сопряжены со снижением экскреции натрия и калия с мочой. Авторы рассматривают исследование содержания PGE2 в моче как маркер высокой вероятности отторжения органа. Таким образом, базовый уровень синтеза PGE2 необходим для нормального функционирования почечного трансплантата, а его значительное повышение сопряжено с выраженными воспалительными процессами и отторжением органа.

Напротив, синтезирующийся из эйкозапентаеновой (ЭПК 20:5n3) и докозагексаеновой кислот (ДГК 22:6n3) простагландин E3 (PGE3) обладает противовоспалительной и противоопухолевой активностью [6]. Интересно отметить, что высвобождение PGE2/3 происходит намного раньше,

высвобождения провоспалительных цитокинов [7], что позволяет регулировать активность воспалительного процесса через доступность предшественников PGE2/3. Такая точка зрения подтверждается модельными экспериментами [8], показавшими, что изменение соотношения ω 3/ ω 6 ПНЖК способно снизить продукцию PGE2, увеличив количество PGE3, и таким образом уменьшить активность воспалительного процесса.

В связи с этим целью настоящей работы было изучение изменения концентрации PGE2, PGE3, спектра жирных кислот нативных липопротеиновых комплексов крови и выявления их взаимосвязей.

Материал и методы

Работа проведена в рамках задания 3.37 ГПНИ «Трансляционная медицина» № государственной регистрации 20220305 от 16.03.2022. Пациенты для обследования подобраны и представлены Минским НПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии в рамках договора о сотрудничестве с Учреждением образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

В группу изучаемых пациентов вошли 15 женщин (36-55 лет) и 15 мужчин (36-60 лет) второго периода зрелого возраста [9] через 1, 3 и 5 лет после трансплантации почки. В контрольную группу включены по 15 здоровых женщин и мужчин того

же возраста. Кровь обследуемых пациентов забирала из локтевой вены вакуутайнерами с 3,8% цитратом натрия в утренние часы натощак не менее, чем через 12 часов после последнего приема пищи. Полученную плазму до обработки хранили в морозильной камере при -20°C . Нативные липопротеиновые комплексы крови (ЛПК) (липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП)) выделяли препаративным ультрацентрифугированием на ультрацентрифуге Beckman Optima LE80K (США) с использованием ротора 50.4Ti [10].

Количество простагландина E2 (PGE2) и простагландина E3 (PGE3) определяли с использованием иммуноферментных наборов фирмы Elabscience (КНР). Спектр жирных кислот, после их метилирования метилатом натрия (ISO 5509:2000), определяли на газовом хроматографе Thermo Focus GC (США), укомплектованном капиллярной колонкой: 60 м X 0,25 мм ID-BPX70 0.25UM (Australia) в программе: to испарителя 200°C , to пламенно-ионизационного детектора 280°C , to термостата колонок – начальная 120°C при скорости $3^{\circ}\text{C}/\text{мин}$, до to 245°C , изотерма при 245°C – 5 минут (полное время анализа составило 46,66 минуты). 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 в пакете прикладных программ R version 4.0.5 (2021-03-31). Распределение исследуемых показателей оценивали согласно критерию Шапиро-Уилка. При соответствии распределению Гаусса использовали методы параметрической статистики, при несоответствии – непараметрические методы. Парное сравнение проводили с использованием критерия Стьюдента или критерия Вилкоксона-Манна-Уитни. Множественные сравнения проводили при помощи ANOVA (в случае гетерогенности дисперсий исследуемых признаков применяли поправку Уэлча) или Н-критерия Кра-

скела-Уоллиса. При проведении post hoc анализа использовали критерий Тьюки или Н-критерий Краскела-Уоллиса в модификации Данна с поправкой на множественные сравнения Бенджамини-Йекутиели. Анализ повторных измерений проводили с использованием линейных моделей со смешанными эффектами [11]. Оценка статистической значимости отличий по полу проводилась построением контрастов линейной модели [12]. Для визуализации суммарных изменений спектра жирных кислот использовалось построение «Лиц Чернова» [13].

Результаты и обсуждение

Исследование содержания PGE2 и PGE3 показало, что количество PGE2 во все послеоперационные сроки было статистически значимо выше, чем в группе здоровых людей (табл. 1, $p < 0,001$ для всех сроков исследования). При этом содержание PGE3 статистически значимо не отличалось от такового у здоровых людей. Соотношение PGE2/PGE3 было статистически значимо увеличено во все сроки исследования ($p < 0,001$, =0,0094 и 0,0018 соответственно). Выявленные изменения можно расценить как негативные и свидетельствующие о наличии воспалительного процесса во все послеоперационные сроки.

Анализ спектра эссенциальных ПНЖК (табл. 2) показал, что наиболее высокое содержание этих кислот как у здоровых людей, так и у обследуемых пациентов было в составе ЛПВП и ЛПНП.

Полученный результат совпадает с представлением о структуре транспорта эссенциальных жирных кислот в ткани, поскольку основное их количество входит в состав фосфолипидов ЛПВП, а затем, посредством лецитинхолестеролацилтрансферазы (ЛХАТ КФ 2.3.1.43), переносятся на холестерол с образованием эфиров холестерола, которые, в свою очередь, посредством белка, переносящего эфиры холестерола, попадают в состав ЛПНП для последующего рецепторно-опосредованного транспорта в ткани [14].

Вместе с тем триглицериды также способны переносить в своем составе эссенциальные жир-

Таблица 1 – Изменения содержания PGE2 и PGE3

	Контроль	1 год	3 года	5 лет
PGE2 пг/мл	142,45±90,16	417,15±167,39*	384,68±130,29*	369,15±150,78*
PGE3 пг/мл	163,42±133,85	93,38±45,37	136,28±86,80	129,42±108,45
PGE2/PGE3	1,88±2,46	5,65±3,74*	3,38±1,23*	3,87±2,32*

Таблица 2 – Изменения спектра эссенциальных жирных кислот

	Контроль	1 год	3 года	5 лет
ЛПОНП				
C18:2n6c	22,00±6,62	29,22±4,87*	27,10±4,70*	28,41±4,38*
C18:3n6	0,40±0,41	0,27±0,20	ж0,32±0,17 м0,17±0,09*	0,23±0,13
C18:3n3	0,61±0,74	0,52±0,30	0,46±0,18	0,50±0,38
C20:3n6	0,50±0,26	0,53±0,18	0,65±0,18*	0,59±0,21
C20:4n6	2,05±0,86	2,73±0,87*	2,88±0,68*	2,92±0,91*
C20:5n3	0,29±0,43	0,29±0,43	0,22±0,22	0,20±0,18
C22:6n3	1,19±2,01	1,19±0,86	1,16±0,63*	1,06±0,57
НЖК/ПНЖК	2,01±0,89	0,91±0,24*	0,99±0,21*	0,92±0,22*
ЛПНП				
C18:2n6c	41,21±4,91	43,82±5,11	40,48±4,32**	41,25±5,14
C18:3n6	0,48±0,19	0,32±0,20*	0,29±0,15*	0,36±0,23*
C18:3n3	ж0,32±0,11 м0,23±0,09	0,21±0,10ж*	0,19±0,06ж*	0,22±0,14ж*
C20:3n6	1,40±0,43	0,93±0,28*	1,05±0,27*	1,00±0,33*
C20:4n6	6,59±1,66	6,46±1,75	6,80±1,57	6,68±1,97
C20:5n3	0,55±0,45	0,62±0,80	0,44±0,46	0,52±0,46
C22:6n3	1,20±0,62	1,41±0,78	1,36±0,66	1,34±0,53
НЖК/ПНЖК	1,38±0,07	0,46±0,10*	0,51±0,08*	0,50±0,11*
ЛПВП				
C18:2n6c	ж33,11±3,30 м29,69±3,75	38,79±4,68*	ж34,08±2,69 м37,47±3,01*	36,24±5,82м*
C18:3n6	0,35±0,15	0,20±0,20*	0,18±0,10*	0,17±0,16*
C18:3n3	0,24±0,09	ж0,17±0,07 м0,14±0,08*	0,14±0,05*	0,16±0,10*
C20:3n6	1,99±0,46	1,28±0,37*	ж1,66±0,40 м1,31±0,42*	1,40±0,50*
C20:4n6	9,53±1,97	9,10±2,14	9,30±2,11	9,53±2,33
C20:5n3	0,78±0,60	0,76±1,00	0,58±0,69	0,59±0,55
C22:6n3	2,79±0,97	2,47±0,87	ж2,66±0,85 м1,94±0,64	2,61±1,12
НЖК/ПНЖК	1,34±0,05	0,54±0,07*	0,61±0,08*	0,57±0,11*

Примечание: * – статистически значимо по сравнению с контролем; ** – статистически значимо по сравнению с 1 годом.

ные кислоты, однако при этом они в большей степени выполняют роль депо полиненасыщенных жирных кислот и в частности арахидоновой кислоты (C20:4n6) [15].

Оценка содержания жирных кислот в ЛПОНП показала, что во все наблюдавшиеся сроки после пересадки почки отношение насыщенных жирных кислот к полиненасыщенным (НЖК/ПНЖК) было статистически значимо снижено ($p < 0,0001$ для всех сроков исследования), что говорит об увеличении суммы ПНЖК. Оценка образа всего спектра жирных кислот с использованием «Лиц Чернова» показала (рис. 1), что спектр жирных кислот ЛПОНП во все сроки значительно отли-

чался от такового у здоровых людей группы контроля. Поскольку ПНЖК отвечают за текучесть липидного слоя [16], можно заключить, что выявленный рост ПНЖК способен увеличить текучесть ЛПОНП и, таким образом, оказать влияние на конформацию его апопротеинов приводя к провоспалительным изменениям [17].

Оценка содержания индивидуальных ПНЖК показала, что в ЛПОНП во все сроки исследования было увеличено содержание линолевой кислоты (C18:2n6) ($p < 0,001$, 0,018 и $< 0,001$ соответственно). Содержание γ -линоленовой кислоты (C18:3n6) имело гендерные отличия через 3 года после операции, статистически значимо сни-



Рисунок 1 – Образы спектра ПНЖК ЛПК крови: высота лица, высота уха и ширина глаз – $C_{18:2n6}$; ширина лица и высота волос – $C_{18:3n3}$; строение лица и ширина волос – $C_{18:3n6}$; высота рта и стиль волос - $C_{20:4n6}$; ширина рта и высота носа – $C_{20:5n3}$; улыбается и ширина носа – $C_{22:6n3}$; высота глаз и ширина уха – отношение НЖК/ПНЖК

жаясь у мужчин как по сравнению с контролем, так по сравнению с женщинами после пересадки почки ($p=0,041$ и $0,0061$ соответственно), и не отличалось от контроля во все остальные сроки исследований. Содержание продукта элонгации γ -линоленовой кислоты ($C_{18:3n6}$) – дигомо- γ -линоленовой кислоты ($C_{20:3n3}$) статистически значимо увеличивалось по сравнению с контролем через 3 года после операции ($p=0,032$), а арахидоновой кислоты ($C_{20:4n6}$) было статистически значимо увеличено во все сроки исследования ($p=0,0017$, $0,0013$ и $<0,001$ соответственно). Следует обратить внимание, что содержание докозагексаеновой кислоты ($C_{22:6n3}$) было статистически значимо снижено через 3 и 5 лет после операции ($p=0,0015$ и $0,042$ соответственно).

Оценка корреляционных взаимосвязей PG и содержания ПНЖК ЛПОНП (табл. 3) показала, что у здоровых людей PGE₃ имело прямую корреляционную зависимость с γ -линоленовой ($C_{18:3n6}$) и эйкозапентаеновой ($C_{20:5n3}$) кислотами ($p=0,014$ и $0,047$ соответственно). Учитывая, что ЛПОНП продуцируются печенью, а $\omega 3$ и $\omega 6$ ПНЖК конкурируют за активные центры элонгаз и десатураз [18] и $\omega 3$ ПНЖК вытесняют из активных центров этих ферментов $\omega 6$ ПНЖК [19] выявленные взаимосвязи могут отражать именно эту особенность продукции ПНЖК в печени. Через год после операции корреляционные взаимоотношения PG с ПНЖК ЛПОНП не выявляются, что говорит об изменении метаболических процессов в печени при формировании ЛПОНП.

Таким образом, можно заключить, что во все

сроки после пересадки почки увеличивается активность включения ПНЖК $\omega 6$ ряда в триглицериды ЛПОНП и уменьшается активность включения ПНЖК $\omega 3$ ряда. В составе ЛПОНП через 3 и 5 лет после операции выявляется дефицит эссенциальной докозагексаеновой кислоты ($C_{22:6n3}$), что, вероятно, является причиной увеличения включения продукции ПНЖК $\omega 6$ ряда в печени и включения их в ЛПОНП. Происходят изменения корреляционных связей PG и ПНЖК ЛПОНП, изменяется текучесть ЛПОНП, что может быть одной из причин накопления провоспалительных PGE₂.

Оценка спектра жирных кислот в составе ЛПНП показала (табл. 2), что отношение НЖК/ПНЖК, как и в ЛПОНП, было снижено ($p<0,001$ для всех сроков исследований), что говорит о существенном преобладании ПНЖК и изменении жидкостности ЛПНП. Оценка суммарной картины спектра жирных кислот по «Лицам Чернова» (рис. 1) подтверждает значительные отличия ЛПНП пациентов от здоровых лиц и позволяет предположить существенные изменения конформации апопротеина В100 с возможным нарушением рецепторно-опосредованного захвата ЛПНП периферическими клетками. Анализ спектра эссенциальных ПНЖК показал, что в ходе липолитического преобразования ЛПОНП в ЛПНП из ЛПОНП во все послеоперационные сроки исследования изымались γ -линоленовая ($C_{18:3n6}$) ($p=0,023$, $0,006$ и $0,04$ соответственно), α -линоленовая кислота ($C_{18:3n3}$) ($p=0,034$, $0,002$ и $0,003$ соответственно) (при этом нивелировались характерные для здоровых людей ген-

дерные отличия с более низким содержанием C18:3n3 у мужчин). Отмечается также снижение содержания синтезирующейся из 18:3n6 дигомо-γ-линоленовой кислоты (C20:3n6) ($p < 0,001$, 0,002 и $< 0,001$ соответственно). Через 3 года после операции также отмечено снижение содержания линолевой кислоты (C18:2n6) по сравнению с 1 годом после операции ($p = 0,049$).

Выявленные изменения свидетельствуют о дефиците эссенциальных жирных кислот ω6 и ω3 ряда – предшественников длинноцепочечных ПНЖК, использующихся для синтеза РГ. Кроме того, учитывая то, что липопротеинлипаза и печеночная триглицеридлипаза специфически разрушают триглицериды отдавая предпочтение связям, образованным ПНЖК [20], можно предположить, что в послеоперационном периоде произошли изменения транспорта эссенциальных жирных кислот ориентированного на фосфолипиды ЛПВП на транспорт в составе триглицеридов ЛПОНП. Более того, поскольку вероятнее всего жидкость ЛПНП существенно изменена, поставка ПНЖК в ткани снижается через рецепторно – опосредованный захват apoB100/E рецепторами.

Оценка корреляционных взаимодействий РГ показала (табл. 3), что через 1 год после операции содержание PGE2 имело обратную зависимость с содержанием γ-линоленовой кислоты (C18:3n6) ЛПНП ($p = 0,024$), через 3 года – обратную зависимость с синтезирующейся из 18:3n6 дигомо-γ-линоленовой кислотой (C20:3n6) ($p = 0,022$) ЛПНП. Появилась обратная зависимость PGE3 и γ-линоленовой кислоты (C18:3n6) ЛПНП. Через

5 лет после операции корреляционные зависимости РГ и ПНЖК ЛПНП не выявлялись. Полученные данные могут свидетельствовать о сохранении некоторой активности поставки ПНЖК в ткани через apoB100/E рецепторы.

Таким образом, анализ спектра жирных кислот ЛПНП показал существенное снижение эссенциальных жирных кислот ω6 и ω3 ряда, свидетельствующее о возможном изменении транспорта ПНЖК в ткани с фосфолипидов на триглицериды, значительном изменении физико-химических свойств ЛПНП и возможной модификации рецепторно-опосредованного захвата ЛПНП тканями.

Анализ спектра жирных кислот ЛПВП показал, что в группе здоровых женщин содержание линолевой кислоты (C18:2n6) было выше, чем у мужчин ($p = 0,013$). Анализ отношения ПНЖК/ЛПВП показал, что во все сроки исследований это отношение было статистически значимо ниже, чем у здоровых людей ($p < 0,001$ для всех сроков исследований). Как и в предыдущих случаях, такие изменения говорят о повышении суммы ПНЖК и связанной с этим ростом жидкости липидного слоя и изменением конформации ассоциированных с ним белков. Оценка суммарного спектра жирных кислот с использованием «Лиц Чернова» подтверждает данное предположение (рис. 1). Во все сроки после операции суммарная картина жирнокислотного состава ЛПВП значительно отличалась от таковой у здоровых людей.

Анализ отличий индивидуальных жирных кислот показал, что через 1 год после операции

Таблица 3 – Корреляционная матрица для PGE2/3

Контроль			
PGE2	LD_C18_3n3	0,4465	0,0134
PGE3	VLD_C18_3n6	0,4554	0,0149
PGE3	VLD_C20_5n3	0,3771	0,0479
1 год			
PGE2	LD_C18_3n6	-0,4565	0,0249
PGE2	HD_C18_2n6c	0,4409	0,0311
PGE2	HD_C18_3n6	-0,6687	<0,001
3 года			
PGE2	LD_C20_3n6	-0,5651	0,0225
PGE2	HD_C20_3n6	-0,5004	0,0484
PGE3	LD_C20_3n6	-0,7559	<0,001
PGE3	HD_C20_3n6	-0,6735	0,0042
5 лет			
PGE3	HD_C22_6n3	-0,4554	0,0222

были нивелированы половые отличия в содержании линолевой кислоты (C18:2n6), при этом её содержание было статистически значимо выше, чем у здоровых мужчин ($p < 0,001$). Через 3 года после операции содержание этой кислоты у мужчин было выше, чем у женщин ($p = 0,002$) и выше, чем у здоровых мужчин ($p = 0,006$ и $< 0,001$ соответственно). Через 5 лет содержание линолевой кислоты (C18:2n6) оставалось статистически значимо выше, чем у здоровых мужчин ($p < 0,001$), при этом половые отличия не выявлялись. Оценка содержания γ -линоленовой кислоты (C18:3n6) показала статистически значимое снижение её содержания во все сроки исследований ($p < 0,001$ для всех сроков). Также во все сроки исследований уменьшилось количество продукта элонгации C18:3n6 – дигомо- γ -линоленовой кислоты (C20:3n6) ($p < 0,001$ для всех сроков исследования). Учитывая, что из C20:3n6 синтезируется PGE1, который подавляет воспаление, способствует расширению сосудов и снижению артериального давления, а также ингибирует пролиферацию гладкомышечных клеток и оказывает противоопухолевую активность [21], можно сделать вывод о негативном характере выявленных отклонений. К негативным также можно отнести статистически значимое снижение на всех сроках исследования содержания α -линоленовой кислоты (C18:3n3) ($p < 0,001$ для всех сроков исследования), поскольку она также обладает выраженным противовоспалительным действием [22]. Учитывая то, что ЛПВП синтезируется в печени и в их составе преобладают фосфолипиды, можно заключить, что выявленные изменения ПНЖК, в отличие от ЛПОНП, ассоциированы с продукцией фосфолипидов, обедненных эссенциальными ПНЖК. Анализ корреляционных взаимодействий показал, что через 1 год после операции содержание PGE2 имело прямую корреляционную зависимость с C18:2n6с ЛПВП ($p = 0,031$, табл. 3) и обратную с C18:3n6 ЛПВП ($p < 0,001$). Через 3 года PGE2 обратно коррелировал с C20:3n6 ЛПВП ($p = 0,048$) и появлялась обратная взаимосвязь PGE3 с C20:3n6 ЛПВП ($p = 0,004$).

Через 5 лет после операции выявлялась обратная корреляционная зависимость PGE3 с C22:6n3 ЛПВП. Выявленные зависимости представляются логичными, поскольку жирные кислоты из состава ЛПВП, участвующие в корреляционных взаимодействиях, являются либо прямыми предшественниками PG, либо участвуют в регуляции элонгаз и десатураз, задействованных в метаболизме этих жирных кислот [18].

Заключение

Таким образом, исходя из полученных результатов исследования спектра жирных кислот ЛПВП можно заключить, что в составе ЛПВП снижено отношение НЖК/ПНЖК, что способно привести к росту текучести липидного слоя, изменению конформации апопротеинов и модификации активности ЛПВП. Суммарно спектр жирных кислот на всех этапах исследования существенно отличается от такового у здоровых людей. В составе ЛПВП отмечается дефицит C18:3n6, C18:3n3, C20:3n6 и избыток C18:2n6. Корреляционные зависимости свидетельствуют о причастности ЛПВП к продукции PGE2 и PGE3.

Исходя из представленного материала можно сделать выводы о том, что у пациентов с трансплантацией почки, принимавших такролимус в течение 5 лет после операции:

1. Увеличены продукция провоспалительного PGE2 и отношение PGE2/PGE3.
2. Снижено отношение НЖК/ПНЖК, что может увеличить жидкость липопротеиновых комплексов крови и их функциональную активность.
3. Имеет место дефицит и дисбаланс эссенциальных ПНЖК в составе всех липопротеиновых комплексов крови. Отмечается снижение содержания 20:3n6 в ЛПВП как предшественницы противовоспалительного PGE1.
4. Ослабляется включение эссенциальных ПНЖК в состав фосфолипидов ЛПВП и увеличивается их включения в состав триглицеридов ЛПОНП.

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов. 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. Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов авторы не получали.

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 (GPN) “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. The authors didn't get any financial support on the part of the manufacturing companies of medicinal agents.

Литература

1. Differential Expression of Prostaglandin E2 Receptors in Porcine Kidney Transplants / A. Harner [et al.] // *Transplant. Proc.* 2019 Jul-Aug. Vol. 51, N 6. P. 2124–2131.
2. Prostaglandin E2, Osmoregulation, and Disease Progression in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease / F. Geurts [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2023 Nov. Vol. 18, N 11. P. 1426–1434.
3. Kim, G. H. Renal effects of prostaglandins and cyclooxygenase-2 inhibitors / G. H. Kim // *Electrolyte Blood Press.* 2008 Jun. Vol. 6, N 1. P. 35–41.
4. Role of cyclooxygenase-2 in hyperprostaglandin E syndrome/antenatal Bartter syndrome / S. C. Reinalter [et al.] // *Kidney Int.* 2002 Jul. Vol. 62, N 1. P. 253–260.
5. el-Sharabasy, M. M. Prostaglandin E2 in renal transplant recipients / M. M. el-Sharabasy, M. M. el-Naggar // *Int. Urol. Nephrol.* 1992. Vol. 24, N 4. P. 447–451.
6. Prostaglandin E3 attenuates macrophage-associated inflammation and prostate tumour growth by modulating polarization / J. Cui [et al.] // *J. Cell. Mol. Med.* 2021 Jun. Vol. 25, N 12. P. 5586–5601.
7. Polyunsaturated fatty acid metabolism signature in ischemia differs from reperfusion in mouse intestine / T. Gobetti [et al.] // *PLoS One.* 2013 Sep. Vol. 8, N 9. Art. e75581.
8. The Omega-3 Fatty Acid Docosahexaenoic Acid Modulates Inflammatory Mediator Release in Human Alveolar Cells Exposed to Bronchoalveolar Lavage Fluid of ARDS Patients / P. Cotogni [et al.] // *Biomed. Res. Int.* 2015. Vol. 2015. Art. 642520.
9. Бунак, В. В. Выделение этапов онтогенеза и хронологические границы возрастных периодов / В. В. Бунак // *Совет. педагогика.* 1965. № 11. С. 105–119.
10. Perkins, E. G. Analysis of lipids and lipoproteins / E. G. Perkins, F. T. Lindgren. Champaign III : American Oil Chemists' Society, 1975.

11. Fitting Linear Mixed-Effects Models Using lme4 / D. Bates [et al.] // *J. Stat. Software.* 2015. Vol. 67, N 1. P. 1–48.
12. 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. Stat.* 1980 Nov. Vol. 34, N 4. P. 216–221.
13. Chernoff, H. The Use of Faces to Represent Points in K-Dimensional Space Graphically / H. Chernoff // *J. Am. Stat. Assoc.* 1973 Jun. Vol. 68, N 342. P. 361–368.
14. Титов, В. Н. Атеросклероз как патология полиеновых жирных кислот. Биологические основы патогенеза, диагностики, профилактики и лечения атеросклероза / В. Н. Титов. Москва : Клиника XXI века, 2002. 730 с.
15. Lipid droplets in activated mast cells – a significant source of triglyceride-derived arachidonic acid for eicosanoid production / A. Dichlberger [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* 2016 Aug. Vol. 785. P. 59–69.
16. Inhibition of Polyunsaturated Fatty Acids Synthesis Decreases Growth Rate and Membrane Fluidity of *Rhodospiridium kratochvilovae* at Low Temperature / J. Wang [et al.] // *Lipids.* 2017 Aug. Vol. 52, N 8. P. 729–735.
17. VLDL lipolysis products increase VLDL fluidity and convert apolipoprotein E4 into a more expanded conformation / S. D. Tetali [et al.] // *J. Lipid Res.* 2010 Jun. Vol. 51, N 6. P. 1273–1283.
18. Gibson, R. A. Conversion of linoleic acid and alpha-linolenic acid to long-chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFAs), with a focus on pregnancy, lactation and the first 2 years of life / R. A. Gibson, B. Muhlhauser, M. Makrides // *Matern. Child Nutr.* 2011 Apr. Vol. 7, suppl 2. P. 17–26.
19. Hypothyroidism and thyroxin substitution affect the n-3 fatty acid composition of rat liver mitochondria / D. Raederstorff [et al.] // *Lipids.* 1991 Oct. Vol. 26, N 10. P. 781–787.
20. Specificity of lipoprotein lipase and hepatic lipase toward monoacylglycerols varying in the acyl composition / C. H. Miller, J. W. Parce, P. Sisson, M. Waite // *Biochim. Biophys. Acta.* 1981 Sep. Vol. 665, N 3. P. 385–392.
21. 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.
22. The review of alpha-linolenic acid: Sources, metabolism, and pharmacology / Q. Yuan [et al.] // *Phytother. Res.* 2022 Jan. Vol. 36, N 1. P. 164–188.

Поступила 20.06.2024 г.

Принята в печать 28.08.2024 г.

References

1. Harner A, Wang Y, Fang X, Merchen T, Cox PB, Ho S, et al. Differential Expression of Prostaglandin E2 Receptors in Porcine Kidney Transplants. *Transplant Proc.* 2019 Jul-Aug;51(6):2124-31. doi: 10.1016/j.transproceed.2019.05.016
2. Geurts F, Xue L, Kramers BJ, Zietse R, Gansevoort RT, Fenton RA, et al. Prostaglandin E2, Osmoregulation, and Disease Progression in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2023 Nov;18(11):1426-1434. doi: 10.2215/CJN.0000000000000269
3. Kim GH. Renal effects of prostaglandins and cyclooxygenase-2 inhibitors. *Electrolyte Blood Press.* 2008 Jun;6(1):35-41. doi: 10.5049/EBP.2008.6.1.35
4. Reinalter C, Jeck N, Brochhausen C, Watzler B, Nüsing

- RM, Seyberth HW, et al. Role of cyclooxygenase-2 in hyperprostaglandin E syndrome/antenatal Bartter syndrome. *Kidney Int.* 2002 Jul;62(1):253-60. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00435.x
5. el-Sharabasy MM, el-Naggar MM. Prostaglandin E2 in renal transplant recipients. *Int Urol Nephrol.* 1992;24(4):447-51. doi: 10.1007/BF02550640
6. Cui J, Shan K, Yang Q, Qi Y, Qu H, Li J, et al. Prostaglandin E3 attenuates macrophage-associated inflammation and prostate tumour growth by modulating polarization. *J Cell Mol Med.* 2021 Jun;25(12):5586-601. doi: 10.1111/jcmm.16570
7. Gobetti T, Le Faouder P, Bertrand J, Dubourdeau M, Barocelli E, Cenac N, et al. Polyunsaturated fatty acid metabolism signature in ischemia differs from reperfusion in mouse intestine. *PLoS One.* 2013 Sep;8(9):e75581. doi: 10.1371/

- journal.pone.0075581
8. Cotogni P, Trombetta A, Muzio G, Maggiora M, Canuto RA. The Omega-3 Fatty Acid Docosahexaenoic Acid Modulates Inflammatory Mediator Release in Human Alveolar Cells Exposed to Bronchoalveolar Lavage Fluid of ARDS Patients. *Biomed Res Int.* 2015;2015:642520. doi: 10.1155/2015/642520
 9. Bunak VV. Identification of ontogenesis stages and chronological boundaries of age periods. *Sovet Pedagogika.* 1965;(11):105-19. (In Russ.)
 10. Perkins EG, Lindgren FT. Analysis of lipids and lipoproteins. Champaign III: American Oil Chemists' Society; 1975.
 11. Bates D, Machler M, Bolker B, Walker SJ. Fitting Linear Mixed-Effects Models Using lme4. *J Stat Software.* 2015;67(1):1-48. doi.org/10.18637/jss.v067.i01
 12. Searle SR, Speed FM, Milliken GA. Population Marginal Means in the Linear Model: An Alternative to Least Squares Means. *Am Stat.* 1980 Nov;34(4):216-21.
 13. Chernoff H. The Use of Faces to Represent Points in K-Dimensional Space Graphically. *J Am Stat Assoc.* 1973 Jun;68(342):361-8.
 14. Titov VN. Biological bases of pathogenesis, diagnosis, prevention and treatment of atherosclerosis. Moscow, RF: Klinika XXI veka; 2002. 730 p. (In Russ.)
 15. Dichlberger A, Schlager S, Kovanen PT, Schneider WJ. Lipid droplets in activated mast cells – a significant source of triglyceride-derived arachidonic acid for eicosanoid production. *Eur J Pharmacol.* 2016 Aug;785:59-69. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.07.020
 16. Wang J, Chen W, Nian H, Ji X, Lin L, Wei Y, et al. Inhibition of Polyunsaturated Fatty Acids Synthesis Decreases Growth Rate and Membrane Fluidity of *Rhodospiridium kratochvilovae* at Low Temperature. *Lipids.* 2017 Aug;52(8):729-35. doi: 10.1007/s11745-017-4273-y
 17. Tetali SD, Budamagunta MS, Simion C, den Hartigh LJ, Kálai T, Hideg K, et al. VLDL lipolysis products increase VLDL fluidity and convert apolipoprotein E4 into a more expanded conformation. *J Lipid Res.* 2010 Jun;51(6):1273-83. doi: 10.1194/jlr.M000406
 18. Gibson RA, Muhlhausler B, Makrides M. Conversion of linoleic acid and alpha-linolenic acid to long-chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFAs), with a focus on pregnancy, lactation and the first 2 years of life. *Matern Child Nutr.* 2011 Apr;7 Suppl 2:17-26. doi: 10.1111/j.1740-8709.2011.00299.x
 19. Raederstorff D, Meier CA, Moser U, Walter P. Hypothyroidism and thyroxin substitution affect the n-3 fatty acid composition of rat liver mitochondria. *Lipids.* 1991 Oct;26(10):781-7. doi: 10.1007/BF02536158
 20. Miller CH, Parce JW, Sisson P, Waite M. Specificity of lipoprotein lipase and hepatic lipase toward monoacylglycerols varying in the acyl composition. *Biochim Biophys Acta.* 1981 Sep;665(3):385-92. doi: 10.1016/0005-2760(81)90250-2
 21. 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
 22. Yuan Q, Xie F, Huang W, Hu M, Yan Q, Chen Z, et al. The review of alpha-linolenic acid: Sources, metabolism, and pharmacology. *Phytother Res.* 2022 Jan;36(1):164-88. doi: 10.1002/ptr.7295

Submitted 20.06.2024

Accepted 28.08.2024

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 – ассистент 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>;

Н.Н. Яроцкая – к.б.н., доцент кафедры общей и клинической биохимии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0002-2493-7653>.

Information about authors:

A.T. Shchastnyy – 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, <https://orcid.org/0000-0003-2796-4240>;

A.S. Osouchuk – lecturer 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. Osouchuk;

S.S. Osouchuk – 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>;

N.N. Yarotskaya – 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://0000-0002-2493-7653>.