

Исследование ассоциаций жирно-кислотного спектра крови с липидным профилем у мужчин г. Новосибирска (ЭССЕ-РФ3 в Новосибирской области)

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2024.01.0001

© В.С. Шрамко¹, Л.В. Щербакова¹, Г.И. Симонова¹, А.Д. Худякова¹, Ю.А. Баланова², А.Э. Имаева², С.А. Шальнова², Ю.И. Рагино¹

¹ ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», г. Новосибирск

² ФГБУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины» Минздрава России, г. Москва

Для цитирования: Шрамко Виктория Сергеевна – ORCID 0000-0002-0436-2549; Щербакова Лилия Валерьевна – ORCID 0000-0001-9270-9188; Симонова Галина Ильинична – ORCID 0000-0002-4030-6130; Худякова Алена Дмитриевна – ORCID 0000-0001-7875-1566; Баланова Юлия Андреевна – ORCID: 0000-0001-8011-2798; Имаева Асия Эмверовна – ORCID 0000-0002-9332-0622; Шальнова Светлана Анатольевна – ORCID 0000-0003-2087-6483; Рагино Юлия Игоревна – ORCID 0000-0002-4936-8362. Исследование ассоциаций жирнокислотного спектра крови с липидным профилем у мужчин г. Новосибирска (ЭССЕ-РФ3 в Новосибирской области). *Атеросклероз и дислипидемии*. 2024;1(54):5–14. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2024.01.0001.

Абстракт

Цель исследования. Изучить содержание жирных кислот в плазме крови, а также их ассоциации с липидным профилем у мужчин г. Новосибирска (ЭССЕ-РФ3 в Новосибирской области).

Материалы и методы. В рамках многоцентрового одномоментного эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ3 по Новосибирской области были обследованы 1200 жителей г. Новосибирска в возрасте 35-74 лет. В настоящее исследование были включены 500 мужчин в возрасте $54,63 \pm 11,34$ года. В сыворотке крови изучали содержание общего холестерина, липопротеидов низкой (ХС ЛНП) и высокой (ХС ЛВП) плотности, триглицеридов (ТГ). Определение холестерина, не связанного с липопротеидами высокой плотности (ХС неЛВП) рассчитывали по формуле. В плазме крови определяли жирнокислотный спектр крови, включающий омега-3, -6, -9 жирные кислоты: альфа-линоленовую (С 18:3), эйкозапентаеновую (С 20:5), докозагексаеновую (С 22:6), линолевою (С 18:2), гамма-линоленовую (С 18:3), дигомо-гамма-линоленовую (С 20:3), арахидоновую (С 20:4), докозатетраеновую (С 22:4), докозапентаеновую (С 22:5), пальмитолеиновую (С 16:1), олеиновую (С 18:1), мидовую (С 20:3), нервоновую (С 24:1).

Результаты. У мужчин 35-74 лет с уровнем ХС ЛНП $\geq 3,0$ ммоль/л и/или ХС неЛВП $\geq 3,4$ ммоль/л содержание нервоновой кислоты на 7% выше ($p=0,049$). У мужчин с уровнем ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л содержание гамма-линоленовой, дигомо-гамма-линоленовой и мидовой кислот в плазме крови выше на 38% ($p=0,001$), 34% ($p=0,028$) и 57% ($p=0,009$) соответственно. Корреляционный анализ выявил связи между исследуемыми кислотами с уровнем ТГ – С 22:6, С 18:3, С 20:3 омега-6 и С 20:3 омега-9; с уровнями ХС ЛНП и ХС неЛВП – С 24:1. Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа показали, что увеличение содержания нервоновой кислоты и снижение

арахидоновой кислоты в плазме крови ассоциировано с относительным шансом наличия ХС ЛНП $\geq 3,0$ ммоль/л или ХС неЛВП $\geq 3,4$ ммоль/л. Шанс наличия ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л увеличивается с повышением в крови гамма-линоленовой и мидовой кислот.

Заключение. Таким образом, у мужчин 35-74 лет г. Новосибирска наблюдаются значимые изменения в жирнокислотном составе плазмы крови, которые ассоциированы с изменениями показателей липидного профиля.

Ключевые слова: жирные кислоты, липидный профиль, кровь, популяция.

Study of associations of blood fatty acid spectrum with lipid profile in men of Novosibirsk (ESSE-RF3 in the Novosibirsk region)

© V.S. Shramko¹, L.V. Shcherbakova¹, G.I. Simonova¹, A.D. Khudyakova¹, Yu.A. Balanova², A.E. Imaeva², S.A. Shalnova², Yu.I. Ragino¹

¹ Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences (IIPM – Branch of IC&G SB RAS), Novosibirsk, Russia.

² Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine» of the Ministry of Health of the Russian Federation (FGBU «NMIC TPM» of the Ministry of Health of Russia), Moscow, Russia.

For citation: Shramko Viktoriya Sergeevna – ORCID 0000-0002-0436-2549; Shcherbakova Lilia Valeryevna – ORCID 0000-0001-9270-9188; Simonova Galina Ilyinichna – ORCID 0000-0002-4030-6130; Khudyakova Alyona Dmitrievna – ORCID 0000-0001-7875-1566; Balanova Yulia Andreevna – ORCID 0000-0001-8011-2798; Imaeva Asiya Enverovna – ORCID 0000-0002-9332-0622; Shalnova Svetlana Anatolyevna – ORCID 0000-0003-2087-6483; Ragino Yulia Igorevna – ORCID 0000-0002-4936-8362. Stable coronary artery disease: focus on the plaque and hypertriglyceridemia. Atherosclerosis and dyslipidemias. 2024;1(54):5–14. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2024.01.0001.

Abstract

Aim. To study the content of fatty acids in blood plasma, as well as their associations with the lipid profile in Novosibirsk men (ESSE-RF3 in the Novosibirsk region).

Material and methods. Within the framework of the multicenter single-stage epidemiological study ESSE-RF3 in the Novosibirsk region, 1200 residents of Novosibirsk aged 35-74 years were examined. The present study included 500 men with an average age of 54.63 ± 11.34 years. The serum levels of total cholesterol, low-density lipoproteins (LDL-C) and high-density lipoproteins (HDL-C), triglycerides (TG) were studied. The determination of cholesterol not associated with high-density lipoproteins (non-HDL) was calculated using the formula. The fatty acid spectrum of blood was determined in blood plasma, including omega-3,-6,-9 fatty acids: alpha-linolenic (C 18:3), eicosapentaenoic (C 20:5), docosahexaenoic (C 22:6), linoleic (C 18:2), gamma-linolenic (C 18:3), digomo-gamma-linolenic (C 20:3), arachidonic (C 20:4), docosatetraenoic (C 22:4), docosapentaenoic (C 22:5), palmitoleic (C 16:1), oleic (C 18:1), mead (C 20:3), nervonic (C 24:1).

Results. In men aged 35-74 years with LDL-C ≥ 3.0 mmol/l and/or non-HDL ≥ 3.4 mmol/l the content of nervonic acid is 7% higher ($p=0.049$). In men with a TG ≥ 1.7 mmol/l the content of gamma-linolenic, digomo-gamma-linolenic and mead acids in blood plasma is 38% higher ($p=0.001$), 34% ($p=0.028$) and 57% ($p=0.009$), respectively. Correlation analysis revealed links between the studied acids with the levels of TG-c 22:6, C 18:3, c 20:3 omega-6 and c 20:3 omega-9; with the levels of LDL-C and HC-non-HDL – c 24:1. Correlation analysis revealed links between the studied acids with the levels of TG-c 22:6, C 18:3, c 20:3 (omega-6) and c 20:3 (omega-9); with the levels of LDL-C and non-HDL – c 24:1. The results of multivariate logistic regression analysis showed that an increase in the content of nervonic acid and a decrease in arachidonic acid

in blood plasma is associated with a relative chance of having LDL-C ≥ 3.0 mmol/l or non-HDL ≥ 3.4 mmol/L. The chance of having TG ≥ 1.7 mmol/l increases with an increase in blood levels of gamma-linolenic and mead acids.

Conclusion. Thus, men aged 35-74 in Novosibirsk have significant changes in the fatty acid composition of blood plasma, which are associated with changes in the lipid profile.

Keywords: fatty acids, lipid profile, blood, population

Received/Поступила: 03.08.2023

Review received/Рецензия получена: 08.08.2023

Accepted/Принята в печать: 25.01.2024

Введение

Через столетие после того, как была сформулирована «холестериновая теория» в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), взоры исследователей наконец-то обратились к системному метаболизму жирных кислот (ЖК) [1]. Обусловлено это тем, что ЖК, в том числе длинноцепочечные, принимают участие во многих жизненно важных, нередко противоположных процессах организма [2]. Кроме того, синтез ЖК, необходимых для структурных липидов организма, происходит преимущественно за счет полиненасыщенных ЖК (ПНЖК) пищи, т.к. большинство ПНЖК являются незаменимыми [3]. Если холестерин является переносчиком ПНЖК в виде эфиров холестерина в составе липопротеидов низкой (ХС ЛНП) и высокой (ХС ЛВП) плотности, то триглицериды (ТГ) в составе липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛОНП) – носители преимущественно насыщенных ЖК (НЖК) и мононенасыщенных ЖК (МНЖК) [4]. При этом и холестерин, и ТГ могут откладываться в эндотелии сосудов, соответственно, развивая два типа бляшек – мягкие быстрорастущие из ТГ (нестабильные) и более плотные из моногидрата холестерина (стабильные). К тому же каждое повышение их концентрации в крови на 1 ммоль/л увеличивает риск развития ишемической болезни сердца [1, 5].

Таким образом, настоящее исследование направлено на изучение ЖК плазмы крови и оценку взаимосвязей различных типов ЖК с показателями липидного профиля в популяции мужчин г. Новосибирска.

Материалы и методы

Набор и обследование участников проходили в рамках многоцентрового одномоментного эпидемиологического исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации» (ЭССЕ-РФЗ) в 2020-22 гг. В рамках данного исследования на базе НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН были обследованы 1200 жителей (мужчин – 600, женщин – 600) Новосибирской области в возрасте

35-74 лет. В настоящее исследование методом случайных чисел были включены 500 мужчин в возрасте $54,63 \pm 11,34$ года. Исследование получило одобрение Независимого этического комитета ФГБУ НМИЦ ТПМ Минздрава России [6], а также было одобрено локальным этическим комитетом НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (протокол №69 от 29.09.2020). Каждый участник подписал информированное согласие.

Взятие крови из локтевой вены осуществляли натощак, после 12 ч голодания по стандартным правилам. Лабораторные исследования выполнялись в единой лаборатории ФГБУ НМИЦ ТПМ Минздрава России (г. Москва) [7]. Лабораторная диагностика включала в себя определение показателей липид-транспортной системы, включая уровни общего холестерина (ОХС), ХС ЛВП и ХС ЛНП, ТГ, а также глюкозы. Уровни указанных параметров в сыворотке крови определяли на биохимическом анализаторе Abbot Architect c8000 (США) с использованием диагностических наборов фирмы Abbot Diagnostic (США).

Кроме того, на базе НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (г. Новосибирск) в плазме крови определяли ЖК: альфа-линоленовую (С 18:3, омега-3), эйкозапентаеновую (С 20:5, омега-3), докозагексаеновую (С 22:6, омега-3), линолевую (С 18:2, омега-6), гамма-линоленовую (С 18:3, омега-6), дигомо-гамма-линоленовую (С 20:3, омега-6), арахидоновую (С 20:4, омега-6), докозатетраеновую (С 22:4, омега-6), докозапентаеновую (С 22:5, омега-6), пальмитолеиновую (С 16:1, омега-9), олеиновую (С 18:1, омега-9), мидовую (С 20:3, омега-9), нервоновую (С 24:1, омега-9) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Полученные результаты были статистически обработаны с использованием программного пакета SPSS 13.0. Для оценки характера распределения признаков использовался тест Колмогорова-Смирнова. Ввиду ненормального распределения показателей, описательная статистика для непрерывных признаков представлена в виде медианы Me [25%; 75%]. Для сравнения групп использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Для определения статистической значимости различий качественных признаков применяли критерий Пирсона (χ^2).

Ассоциативные связи были изучены с помощью многофакторной логистической регрессионной модели (со стандартизацией по возрасту и индексу массы тела). Результаты представлены как отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ) для ОШ. Уровень значимости был установлен на уровне $p < 0,05$.

Результат

Отобранные в исследование мужчины были разделены на экспериментальные подгруппы (ЭП) и подгруппы сравнения (ПС) согласно содержанию показателей липидного профиля крови: ЭП₁ – ОХС $\geq 5,0$ ммоль/л, ПС₁ – ОХС $< 5,0$ ммоль/л; ЭП₂ – ХС ЛВП $< 1,0$ ммоль/л, ПС₂ – ХС ЛВП $\geq 1,0$ ммоль/л; ЭП₃ – ХС ЛНП $\geq 3,0$ ммоль/л, ПС₃ – ХС ЛНП $< 3,0$ ммоль/л; ЭП₄ – ХС неЛВП $\geq 3,4$ ммоль/л, ПС₄ – ХС неЛВП $< 3,4$ ммоль/л; ЭП₅ – ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л, ПС₅ – ТГ $< 1,7$ ммоль/л.

К ЭП₃ с содержанием ХС ЛНП $\geq 3,0$ ммоль/л относились 357 мужчин, к ПС₃ с содержанием ХС ЛНП $< 3,0$ ммоль/л – 143. При изучении распределения ЖК плазмы крови у мужчин исследу-

емых подгрупп (3) установлено, что содержание нервоновой кислоты на 7% выше в ЭП₃ ($p=0,049$; табл. 1).

К ЭП₄ с содержанием ХС неЛВП $\geq 3,4$ ммоль/л относились 353 мужчин, к ПС₄ с содержанием ХС неЛВП $< 3,4$ ммоль/л – 147 мужчин. Проанализировав содержание жирнокислотного спектра между ЭП₄ и ПС₄, удалось выявить результаты по содержанию нервоновой кислоты ($p=0,041$), аналогичные полученным при сравнении подгрупп, разделенных по содержанию ХС ЛНП (табл. 2).

В ЭП₅ с уровнем ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л вошли 188 мужчин. Содержание гамма-линоленовой, дигомо-гамма-линоленовой и мидовой кислот в плазме крови было выше на 38% ($p=0,001$), 34% ($p=0,028$) и 57% ($p=0,009$) соответственно при сравнении с 312 мужчинами из ПС₅, чей уровень ТГ был $< 1,7$ ммоль/л (табл. 3).

Статистически значимых различий в содержании ЖК плазмы крови при сравнении подгрупп по содержанию ОХС (ЭП₁ с ПС₁) и ХС ЛВП (ЭП₂ с ПС₂) обнаружено не было.

Изучение корреляционных связей показателей липидного профиля с изучаемыми ЖК показало

Таблица 1. Распределение ЖК плазмы крови у мужчин ЭП₃ и ПС₃, Ме [25%; 75%]

Жирные кислоты (нмоль/мл)	ЭП ₃ , ХС ЛНП $\geq 3,0$ ммоль/л (n=357)	ПС ₃ , ХС ЛНП $< 3,0$ ммоль/л (n=143)	p
Альфа-линоленовая кислота, С 18:3, омега-3	66,0 [53,0; 86,5]	68,0 [55,0; 86,25]	0,453
Эйкозапентаеновая кислота, С 20:5, омега-3	29,0 [19,0; 44,5]	27,0 [19,0; 44,0]	0,416
Докозагексаеновая кислота, С 22:6, омега-3	99,0 [52,0; 157,0]	88,5 [52,0; 156,75]	0,775
Линолевая кислота* С 18:2, омега-6	3,24 [1,83; 3,85]	3,12 [1,78; 3,81]	0,710
Гамма-линоленовая кислота, С 18:3, омега-6	55,0 [31,5; 89,5]	57,5 [29,75; 88,5]	0,661
Дигомо-гамма-линоленовая кислота, С 20:3, омега-6	86,0 [51,0; 146,0]	82,5 [52,0; 137,25]	0,918
Арахидоновая кислота*, С 20:4, омега-6	0,93 [0,39; 1,27]	1,03 [0,38; 1,3]	0,559
Докозатетраеновая кислота, С 22:4, омега-6	25,0 [14,0; 33,0]	24,0 [14,0; 34,0]	0,836
Докозапентаеновая кислота, С 22:5, омега-6	24,0 [8,0; 41,0]	25,0 [8,75; 39,0]	0,880
Пальмитолеиновая кислота, С 16:1, омега-9	34,0 [18,0; 56,0]	35,0 [18,0; 56,0]	0,982
Олеиновая кислота*, С 18:1, омега-9	1,77 [0,94; 2,77]	1,65 [0,93; 2,86]	0,726
Мидовая кислота, С 20:3, омега-9	16,0 [4,0; 30,0]	15,0 [4,0; 33,0]	0,589
Нервоновая кислота, С 24:1, омега-9	62,0 [45,0; 87,0]	58,0 [41,75; 77,0]	0,049

* единицы измерения для линолевой, арахидоновой и олеиновой кислот представлены в мкмоль/мл

Таблица 2. Распределение ЖК плазмы крови у мужчин ЭП₄ и ПС₄, Ме [25%; 75%]

Жирные кислоты (нмоль/мл)	ЭП ₄ , ХС неЛВП ≥3,4 ммоль/л (n=353)	ПС ₄ , ХС неЛВП <3,4 ммоль/л (n=147)	р
Альфа-линоленовая кислота, С 18:3, омега-3	67,0 [53,0; 87,0]	67,0 [54,75; 86,0]	0,909
Эйкозапентаеновая кислота, С 20:5, омега-3	29,0 [19,0; 44,5]	26,5 [18,5; 43,25]	0,328
Докозагексаеновая кислота, С 22:6, омега-3	102,0 [52,0; 158,5]	83,5 [51,0; 150,75]	0,250
Линолевая кислота* С 18:2, омега-6	3,29 [1,85; 3,86]	3,07 [1,75; 3,76]	0,192
Гамма-линоленовая кислота, С 18:3, омега-6	56,0 [30,5; 91,5]	57,0 [30,0; 81,25]	0,998
Дигомо-гамма-линоленовая кислота, С 20:3, омега-6	86,0 [51,0; 147,0]	75,5 [51,0; 139,0]	0,440
Арахидоновая кислота*, С 20:4, омега-6	0,95 [0,39; 1,27]	0,97 [0,38; 1,28]	0,903
Докозатетраеновая кислота, С 22:4, омега-6	25,0 [14,0; 33,0]	23,5 [14,0; 33,0]	0,565
Докозапентаеновая кислота, С 22:5, омега-6	24,0 [8,0; 41,0]	23,5 [8,0; 39,0]	0,703
Пальмитолеиновая кислота, С 16:1, омега-9	34,0 [18,0; 56,0]	33,5 [18,0; 56,0]	0,887
Олеиновая кислота*, С 18:1, омега-9	1,80 [0,96; 2,84]	1,62 [0,90; 2,6]	0,202
Мидовая кислота, С 20:3, омега-9	17,0 [4,0; 31,0]	14,5 [4,0; 30,0]	0,438
Нервоновая кислота, С 24:1, омега-9	60,5 [45,0; 87,0]	56,5 [41,0; 78,25]	0,041

* единицы измерения для линолевой, арахидоновой и олеиновой кислот представлены в мкмоль/мл

Таблица 3. Распределение ЖК плазмы крови в ЭП₅ и ПС₅, Ме [25%; 75%]

Жирные кислоты (нмоль/мл)	ЭП ₅ , ТГ ≥1,7 ммоль/л (n=188)	ПС ₅ , ТГ <1,7 ммоль/л (n=312)	р
Альфа-линоленовая кислота, С 18:3, омега-3	68,0 [54,0; 85,0]	66,5 [54,0; 87,0]	0,894
Эйкозапентаеновая кислота, С 20:5, омега-3	30,0 [19,0; 47,0]	28,0 [19,0; 43,0]	0,206
Докозагексаеновая кислота, С 22:6, омега-3	107,0 [52,0; 171,0]	89,0 [52,0; 155,0]	0,220
Линолевая кислота* С 18:2, омега-6	3,29 [1,91; 3,85]	3,19 [1,77; 3,83]	0,409
Гамма-линоленовая кислота, С 18:3, омега-6	69,0 [37,0; 101,0]	50,0 [28,0; 79,75]	0,001
Дигомо-гамма-линоленовая кислота, С 20:3, омега-6	100,0 [54,0; 152,0]	74,5 [50,25; 136,0]	0,028
Арахидоновая кислота*, С 20:4, омега-6	0,99 [0,41; 1,29]	0,85 [0,39; 1,27]	0,258
Докозатетраеновая кислота, С 22:4, омега-6	25,5 [14,0; 33,0]	24,0 [14,0; 33,0]	0,579
Докозапентаеновая кислота, С 22:5, омега-6	26,0 [8,0; 41,0]	23,0 [7,25; 39,75]	0,384

Жирные кислоты (нмоль/мл)	ЭП ₅ , ТГ ≥1,7 ммоль/л (n=188)	ПС ₅ , ТГ <1,7 ммоль/л (n=312)	p
Пальмитолеиновая кислота, С 16:1, омега-9	35,0 [19,0; 53,0]	33,0 [18,0; 58,0]	0,781
Олеиновая кислота*, С 18:1, омега-9	1,83 [0,92; 2,87]	1,66 [0,94; 2,7]	0,580
Мидовая кислота, С 20:3, омега-9	22,0 [4,0; 33,0]	14,0 [4,0; 29,0]	0,009
Нервоновая кислота, С 24:1, омега-9	61,0 [46,0; 87,0]	58,0 [43,0; 83,0]	0,171

* единицы измерения для линолевой, арахидоновой и олеиновой кислот представлены в мкмоль/мл

прямую связь уровня ТГ с докозагексаеновой (0,088, $p=0,05$), гамма-линоленовой (0,210, $p=0,01$), дигомо-гамма-линоленовой (0,161, $p=0,01$) и мидовой (0,180, $p=0,01$) ЖК. Для нервоновой ЖК была выявлена прямая связь с ХС ЛНП и ХС нЛВП (0,101, $p=0,024$; 0,133, $p=0,027$).

Далее был проведен пошаговый многофакторный логистический регрессионный анализ, кото-

рый показал независимые ассоциации некоторых исследованных нами ЖК с вероятностью (шансом) наличия ХС ЛНП ≥3,0 ммоль/л в крови (табл. 4).

Результаты регрессионного анализа показали, что вероятность наличия ХС ЛНП ≥3,0 ммоль/л у мужчин 35-74 лет независимо от возраста и индекса массы тела обратно ассоциируется с концентрацией арахидоновой кислоты ($p=0,029$) и прямо с – нервоновой ЖК ($p=0,002$) в крови.

Таблица 4. Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа ассоциаций ЖК с ХС ЛНП ≥3,0 ммоль/л

Параметр	ОШ (95% ДИ для ОШ), p
Альфа-линоленовая кислота, С 18:3, омега-3	0,993 (0,982-1,003), $p=0,182$
Эйкозапентаеновая кислота, С 20:5, омега-3	1,007 (0,992-1,023), $p=0,360$
Докозагексаеновая кислота, С 22:6, омега-3	1,001 (0,993-1,009), $p=0,770$
Линолевая кислота*С 18:2, омега-6	1,096 (0,787-1,527), $p=0,586$
Гамма-линоленовая кислота, С 18:3, омега-6	0,998 (0,989-1,007), $p=0,641$
Дигомо-гамма-линоленовая кислота, С 20:3, омега-6	1,002 (0,997-1,008), $p=0,400$
Арахидоновая кислота*, С 20:4, омега-6	0,237 (0,065-0,866), $p=0,029$
Докозатетраеновая кислота, С 22:4, омега-6	1,005 (0,971-1,041), $p=0,769$
Докозапентаеновая кислота, С 22:5, омега-6	1,006 (0,987-1,026), $p=0,536$
Пальмитолеиновая кислота, С 16:1, омега-9	1,004 (0,989-1,020), $p=0,567$
Олеиновая кислота*, С 18:1, омега-9	1,153 (0,784-1,696), $p=0,469$
Мидовая кислота, С 20:3, омега-9	0,985 (0,952-1,018), $p=0,366$
Нервоновая кислота, С24:1, омега-9	1,018 (1,007-1,030), $p=0,002$

* для линолевой, арахидоновой и олеиновой кислот рассчитаны в мкмоль/мл

Следующим этапом оценивали вероятность (шанс) наличия ХС нЛВП ≥3,4 ммоль/л в крови в зависимости от содержания изучаемых ЖК в модели логистического регрессионного анализа (табл. 5).

Согласно результатам многофакторного логистического регрессионного анализа вероятность наличия ХС нЛВП ≥3,4 ммоль/л у мужчин 35-74 лет ассоциирована с повышением уровня

нервоновой кислоты и снижением арахидоновой ЖК в плазме крови.

Для оценки вероятности наличия ТГ ≥1,7 ммоль/л в крови в зависимости от содержания и/или распределения ЖК также был применен многофакторный логистический регрессионный анализ (табл. 6).

Анализ результатов показал, что повышение гамма-линоленовой и мидовой ЖК на 1 нмоль/л

Таблица 5. Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа ассоциаций ЖК с ХС неЛВП $\geq 3,4$ ммоль/л

Параметр	ОШ (95% ДИ для ОШ), p
Альфа-линоленовая кислота, С 18:3, омега-3	0,993 (0,982-1,004), p=0,217
Эйкозапентаеновая кислота, С 20:5, омега-3	0,996 (0,981-1,012), p=0,610
Докозагексаеновая кислота, С 22:6, омега-3	1,006 (0,997-1,014), p=0,176
Линолевая кислота*С 18:2, омега-6	1,193 (0,849-1,675), p=0,309
Гамма-линоленовая кислота, С 18:3, омега-6	0,996 (0,987-1,006), p=0,430
Дигомо-гамма-линоленовая кислота, С 20:3, омега-6	1,002 (0,996-1,007), p=0,570
Арахидоновая кислота*, С 20:4, омега-6	0,151 (0,040-0,575), p=0,006
Докозатетраеновая кислота, С 22:4, омега-6	1,011 (0,975-1,047), p=0,556
Докозапентаеновая кислота, С 22:5, омега-6	1,003 (0,984-1,022), p=0,783
Пальмитолеиновая кислота, С 16:1, омега-9	1,002 (0,986-1,017), p=0,828
Олеиновая кислота*, С 18:1, омега-9	1,225 (0,827-1,815), p=0,469
Мидовая кислота, С 20:3, омега-9	1,001 (0,967-1,036), p=0,941
Нервоновая кислота, С24:1, омега-9	1,016 (1,004-1,027), p=0,009

* для линолевой, арахидоновой и олеиновой кислот рассчитаны в мкмоль/мл

Таблица 6. Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа ассоциаций ЖК с уровнем ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л

Параметр	ОШ (95% ДИ для ОШ), p
Альфа-линоленовая кислота, С 18:3, омега-3	0,998 (0,987-1,008), p=0,671
Эйкозапентаеновая кислота, С 20:5, омега-3	1,002 (0,987-1,018), p=0,763
Докозагексаеновая кислота, С 22:6, омега-3	1,003 (0,995-1,011), p=0,420
Линолевая кислота*С 18:2, омега-6	1,084 (0,790-1,488), p=0,616
Гамма-линоленовая кислота, С 18:3, омега-6	1,012 (1,003-1,022), p=0,007
Дигомо-гамма-линоленовая кислота, С 20:3, омега-6	1,001 (0,996-1,007), p=0,670
Арахидоновая кислота*, С 20:4, омега-6	0,289 (0,078-1,071), p=0,063
Докозатетраеновая кислота, С 22:4, омега-6	0,987 (0,953-1,023), p=0,475
Докозапентаеновая кислота, С 22:5, омега-6	0,996 (0,977-1,015), p=0,644
Пальмитолеиновая кислота, С 16:1, омега-9	0,977 (0,962-1,003), p=0,104
Олеиновая кислота*, С 18:1, омега-9	0,789 (0,536-1,161), p=0,229
Мидовая кислота, С 20:3, омега-9	1,049 (1,013-1,086), p=0,007
Нервоновая кислота, С24:1, омега-9	1,006 (0,996-1,017), p=0,251

* – для линолевой, арахидоновой и олеиновой кислот рассчитаны в мкмоль/мл

прямо ассоциировано с уровнем ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л в крови у мужчин 35-74 лет.

Обсуждение

Нарушение липидного обмена, характеризующееся изменениями концентрации липидов и липопротеидов крови, традиционно рассматривается как независимый фактор риска развития и прогрессирования различной сердечно-сосудистой патологии [8]. В то же время основную часть

липидов составляют ЖК и все соединения, в состав которых они входят [5].

Различные пищевые ЖК метаболически связаны и действуют противоположно не только на ССЗ, но и на обычный липидный профиль сыворотки крови, особенно на уровни ОХС и ХС ЛНП [9]. Повышенный уровень ЖК в плазме способствует увеличению внутриклеточного пула свободных ЖК в гепатоцитах и, как следствие, усиленной продукции ХС ЛОНП этими клетками. В крови ХС ЛОНП катаболизируются, обогащая холестерин

и его эфирами другие фракции липопротеиновых частиц, вследствие чего повышается содержание наиболее атерогенной фракции – ХС ЛНП. Именно ХС-ЛНП наиболее интенсивно инфильтруются в стенку кровеносных сосудов и окисляются, что является первым этапом в формировании атеросклеротической бляшки [10].

Нервоновая (или селэхолевая, С 24:1) кислота представляет собой высшую карбоновую омега-9 ЖК, не является незаменимой, потому что может быть синтезирована организмом из ненасыщенных жиров, начиная с олеиновой кислоты (С 18:1) [11]. На сегодняшний день большинство исследований сосредоточено на биологических функциях нервоновой кислоты. Тем не менее имеются данные о прямых ассоциациях нервоновой ЖК с маркерами воспаления, ССЗ, а также со смертностью от всех причин [12]. В нашем исследовании уровни нервоновой кислоты были выше в группах мужчин с содержанием ХС ЛНП $\geq 3,0$ ммоль/л и ХС неЛВП $\geq 3,4$ ммоль/л, чем у мужчин с ХС ЛНП $< 3,0$ ммоль/л и ХС неЛВП $< 3,4$ ммоль/л. Кроме того, мы установили прямые ассоциации С 24:1 с ХС ЛНП $\geq 3,0$ ммоль/л и ХС неЛВП $\geq 3,4$ ммоль/л. По данным Yamazaki Y et al. [13], нервоновая кислота может быть связана с усилением стресса эндоплазматического ретикула, в результате которого повышается холестерин (в том числе ХС ЛНП), что частично согласуется с нашими данными. Однако текущее понимание роли нервоновой кислоты в общей популяции и механизмов того, как диетические и физиологические факторы влияют на ее уровни и молекулярные формы у людей, ограничено из-за отсутствия крупных систематических исследований [11], поэтому необходимо ее дальнейшее изучение.

Линолевая кислота (С 18:2) является омега-6 незаменимой ПНЖК, она конвертируется в гамма-линоленовую кислоту (С 18:3), которая является предшественником дигомо-гамма-линоленовой ЖК (С 20:3), и далее арахидоновой ЖК (С 20:4). Основная польза линолевой кислоты заключается в снижении концентрации ОХС и ХС ЛНП в крови, особенно когда она заменяет НЖК. Несмотря на то, что существует метаболический путь превращения линолевой кислоты в арахидоновую, изменение потребления линолевой кислоты не оказывает большого влияния на содержание арахидоновой ЖК [14]. Тем не менее имеются схожие результаты воздействия арахидоновой ЖК, показывающие обратную связь С 20:4 с уровнями ТГ, ХС ЛОНП и ХС ЛНП в сыворотке крови [13, 15]. По результатам нашего исследования мы не получили достоверной разницы в уровне арахидоновой ЖК между исследуемых подгрупп. Однако при проведении многофакторного логистического регрессионного анализа были установлены обратные ассоциации С 20:4 с ХС ЛНП $\geq 3,0$ ммоль/л и ХС

неЛВП $\geq 3,4$ ммоль/л у мужчин 35-74 лет независимо от возраста и индекса массы тела. Поэтому можно предположить, что арахидоновая ПНЖК оказывает влияние на метаболизм холестерина.

Опираясь на немногочисленные данные, можно утверждать, что гамма-линоленовая, дигомо-гамма-линоленовая и мидовая ЖК выполняют биологически важные функции в организме [16, 17]. В настоящем исследовании уровни данных ЖК были выше у лиц, имеющих уровень ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л, чем у мужчин, где ТГ $< 1,7$ ммоль/л. С одной стороны, существует мнение, что повышенное содержание мидовой ЖК в крови может указывать на дефицит незаменимых ЖК [18]. С другой стороны, при некоторых заболеваниях показано, что повышение уровня дигомо-гамма-линоленовой и мидовой ЖК компенсирует низкий уровень арахидоновой ЖК [17], что пересекается с результатами нашего исследования. Нами не учитывалось количество потребления ЖК, поступающих с пищей, таким образом, невозможно установить, обусловлены ли наблюдаемые различия пищевыми привычками или другими факторами (воспалительные, наследственные заболевания). Поэтому наши выводы нуждаются в дальнейшем подтверждении в более крупном исследовании с учетом различных ковариат питания, чтобы включить эти данные в модель.

Заключение

Полученные результаты отражают значимые изменения в жирнокислотном составе плазмы крови у мужчин 35-74 лет г. Новосибирска, которые ассоциированы с изменениями показателей липидного профиля. У мужчин наличие ХС ЛНП $\geq 3,0$ ммоль/л или ХС неЛВП $\geq 3,4$ ммоль/л прямо ассоциировано с уровнем в крови омега-9 нервоновой кислоты и обратно ассоциировано с содержанием омега-6 арахидоновой ПНЖК. Кроме того, наличие ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л прямо ассоциировано с повышением в крови омега-6 гамма-линоленовой и омега-9 мидовой ЖК.

Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявлен.

Conflict of interest

No conflict of interest declared.

Финансирование

Работа проведена в рамках: ЭССЕ-РФЗ по Новосибирской области, бюджетной темы по Государственному заданию FWNR-2024-0004.

Financing

The work was carried out within the framework of: ESSE-RF3 for the Novosibirsk region, budget topic under the State Assignment FWNR-2024-0004.

Список литературы / References

1. Titov V.N., Kukharchuk V.V. The integrated etiology and separate pathogenesis of atherosclerosis and atheromatosis. The differences of fatty acids transfer in lipoproteins of herbivorous and carnivorous animals. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2017; 62 (4): 196-204. Russian. (Титов В.Н., Кухарчук В.В. Единая этиология и раздельный патогенез атеросклероза и атероматоза. Различия переноса жирных кислот в липопротеинах травоядных и плотоядных животных. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2017;62(4):196-204). doi: 10.18821/0869-2084-2017-62-4-196-204.
2. Elagizi A, Lavie CJ, O'Keefe E, Marshall K, O'Keefe JH, Milani RV. An Update on Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Cardiovascular Health. *Nutrients*. 2021;13(1):204. doi: 10.3390/nu13010204.
3. Gladyshev M.I. Essential polyunsaturated fatty acids and their dietary sources for man. *Journal of the Siberian Federal University. Series: Biology*. 2012;5(4):352-386. Russian. (Гладышев М.И. Незаменимые полиненасыщенные жирные кислоты и их пищевые источники для человека. *Журнал Сибирского федерального университета. Серия: Биология*. 2012;5(4):352-386).
4. Titov V.N., Rozbkova T.A., Amelysbkina V.A., Kukharchuk V.V., Kotlovsky M.Yu., Yakimenko A.V., et al. Lipolysis in very low density lipoproteins - locus minoris resistentiae - in the pathogenesis of hypertriglyceridemia. Positive effects of diet, polyenic fatty acids, statins and fibrates. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2019; 64(7): 388-396. Russian. (Титов В.Н., Рожкова Т.А., Амелюшкина В.А., Кухарчук В.В., Котловский М.Ю., Якименко А.В., и др. Липолиз в липопротеинах очень низкой плотности - locus minoris resistentia в патогенезе гипертриглицеридемии. Позитивное действие диеты, полиеновых жирных кислот, статинов и фибратов. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2019; 64(7): 388-396). doi:10.18821/0869-2084-2019-64-7-388-396.
5. Sergienko I.V., Ansheles A.A., Kukharchuk V.V. Dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease: Genetics, pathogenesis, phenotypes, diagnosis, therapy, comorbidity. 4th edition, revised and expanded. Moscow: Patiss, 2020. – 297 p. Russian. (Сергиенко И. В., Аншелес А. А., Кухарчук В. В. Дислипидемии, атеросклероз и ишемическая болезнь сердца: Генетика, патогенез, фенотипы, диагностика, терапия, коморбидность. Издание 4-е, переработанное и дополненное. Москва: Патисс, 2020. – 297 с.)
6. Drapkina O.M., Sbalnova S.A., Imaeva A.E., Balanova Yu.A., Maksimov S.A., Muromtseva G.A., et al. Epidemiology of Cardiovascular Diseases in Regions of Russian Federation. Third survey (ESSE-RF-3). Rationale and study design. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(5):3246. Russian. (Драпкина О.М., Шальнова С.А., Имаева А.Э., Баланова Ю.А., Максимов С.А., Муромцева Г.А., и др. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации. Третье исследование (ЭССЕ-РФ-3). Обоснование и дизайн исследования. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(5):3246). doi:10.15829/1728-8800-2022-3246.
7. Pokrovskaya M.S., Borisova A.L., Metelskaya V.A., Efimova I.A., Doludin Yu.V., Kozlova V.A., et al. Role of biobanking in managing large-scale epidemiological studies. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):2958. Russian. (Покровская М.С., Борисова А.Л., Метельская В.А., Ефимова И.А., Долудин Ю.В., Козлова В.А., и др. Роль биобанкирования в организации крупномасштабных эпидемиологических исследований. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):2958). doi:10.15829/1728-8800-2021-2958.
8. Ezbov M.V., Kukharchuk V.V., Sergienko I.V., Alieva A.S., Antsiferov M.B., Ansheles A.A., et al. Disorders of lipid metabolism. *Clinical Guidelines 2023. Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5471. Russian. (Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В., Алиева А.С., Анциферов М.Б., Аншелес А.А., и др. Нарушения липидного обмена. *Клинические рекомендации 2023. Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5471). doi:10.15829/1560-4071-2023-5471
9. Sun SY, Yang WY, Tan Z, Zhang XY, Shen YL, Guo QW, et al. Serum Levels of Free Fatty Acids in Obese Mice and Their Associations with Routine Lipid Profiles. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2022;15:331-343. doi: 10.2147/DMSO.S348800.
10. Kolchanov N.A., Voevoda M.I., Kuznetsova T.N., Mordvinov V.A., Ignatieva E.V. Gene networks of lipid metabolism. *Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2006;26(2):29-42. Russian. (Колчанов Н.А., Воевода М.И., Кузнецова Т.Н., Мордвинов В.А., Игнатиева Е.В. Генные сети липидного метаболизма. *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2006; 26(2):29-42).

11. Liu F, Wang P, Xiong X, Zeng X, Zhang X, Wu G. A Review of Nervonic Acid Production in Plants: Prospects for the Genetic Engineering of High Nervonic Acid Cultivars Plants. *Front Plant Sci.* 2021;12:626625. doi: 10.3389/fpls.2021.626625.
 12. Delgado GE, Krömer BK, Lorkowski S, Mörz W, von Schacky C, Kleber ME. Individual omega-9 monounsaturated fatty acids and mortality-The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study. *J Clin Lipidol.* 2017;11(1):126-135.e5. doi: 10.1016/j.jacl.2016.10.015.
 13. 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.
 14. Calder PC. Functional Roles of Fatty Acids and Their Effects on Human Health. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2015;39(1 Suppl):18S-32S. doi: 10.1177/0148607115595980.
 15. Choo J, Ueshima H, Curb JD, Shin C, Evans RW, El-Saed A, et al. Serum n-6 fatty acids and lipoprotein subclasses in middle-aged men: the population-based cross-sectional ERA-JUMP study. *Am J Clin Nutr.* 2010;91(5):1195-203. doi: 10.3945/ajcn.2009.28500.
 16. Bialek M, Rutkowska J. Znaczenie kwasu γ -linolenowego w profilaktyce i terapii [The importance of γ -linolenic acid in the prevention and treatment]. *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 2015;69:892-904. Polish. doi: 10.5604/17322693.
 17. Uc A, Strandvik B, Yao J, Liu X, Yi Y, Sun X, et al. The fatty acid imbalance of cystic fibrosis exists at birth independent of feeding in pig and ferret models. *Clin Sci (Lond).* 2022;136(24):1773-1791. doi: 10.1042/CS20220450.
 18. Hamazaki K, Kawaguchi Y, Nakano M, Yasuda T, Seki S, Hori T, et al. Mead acid (20:3n-9) and n-3 polyunsaturated fatty acids are not associated with risk of posterior longitudinal ligament ossification: results of a case-control study. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2015;96:31-6. doi: 10.1016/j.plefa.2015.01.003.
-