

УДК 616.379-008.64:577.125]-055.1(571.14)
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-1-124-133>

Исследование спектра ненасыщенных жирных кислот крови у мужчин с сахарным диабетом г. Новосибирска («ЭССЕ-РФ3» в Новосибирской области)

Шрамко В.С.¹, Симонова Г.И.¹, Щербакова Л.В.¹, Афанасьева А.Д.¹, Баланова Ю.А.², Имаева А.Э.², Шальнова С.А.², Рагино Ю.И.¹

¹ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Института цитологии и генетики СО РАН (НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН)
Россия, 630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1

² Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины (НМИЦ ТПМ)
Россия, 101990, г. Москва, Петроверигский пер., 10/3

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучить содержание ненасыщенных жирных кислот (ЖК) плазмы крови у мужчин г. Новосибирска («ЭССЕ-РФ3» в Новосибирской области) с установленным сахарным диабетом 2-го типа (СД2), впервые диагностированным диабетом и «предиабетом», а также оценить ассоциации различных типов ЖК с наличием или отсутствием СД и уровнем глюкозы натощак.

Материалы и методы. В рамках многоцентрового одномоментного эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ3 по Новосибирской области были обследованы 1200 жителей г. Новосибирска (мужчин – 600, женщин – 600) в возрасте 35–74 лет. В исследование были включены 563 мужчины (средний возраст $54,4 \pm 11,48$ лет), из них: 61 человек с диагнозом СД2 на основании анамнестических данных – группа (I); 65 мужчин с впервые выявленным диабетом – группа (II); 46 мужчин с условным «предиабетом» – группа (III); 391 человек без СД – группа (IV). В плазме крови всем определяли уровень ненасыщенных ЖК методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Результаты. В группе (I) выявлено увеличение содержания омега-3, -6, -9 ЖК при сравнении с группой (IV). В группе (II) установлено увеличение уровня олеиновой ЖК ($p = 0,040$) при сравнении с группой (IV). Наличие СД2 прямо ассоциировано с повышением уровня омега-3 альфа-линоленовой (отношение шансов (ОШ) = 1,030; 95-й доверительный интервал (ДИ) 1,002–1,058; $p = 0,034$) и омега-6 гамма-линоленовой ЖК (ОШ = 1,026; 95-й ДИ 1,001–1,051; $p = 0,044$). Наличие впервые выявленного СД обратно ассоциировано с содержанием в плазме крови линолевой кислоты (ОШ = 0,545; 95-й ДИ 0,301–0,996; $p = 0,048$) и прямо ассоциировано с уровнем олеиновой ЖК (ОШ = 1,961; 95-й ДИ 1,054–3,648; $p = 0,034$). Наличие «предиабета» обратно ассоциировано с содержанием гексадеценовой кислоты (ОШ = 0,969; 95-й ДИ 0,943–0,996; $p = 0,025$).

Заключение. Выявление изменений профиля ненасыщенных ЖК в плазме крови может использоваться в качестве дополнительного прогностического биомаркера для выявления пациентов с риском развития СД.

Ключевые слова: сахарный диабет, жирные кислоты, кровь, факторы риска

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Работа проведена в рамках «ЭССЕ-РФ3» по Новосибирской области и бюджетной темы по государственному заданию № FWNR-2024-0004.

Соответствие принципам этики. Все участники исследования подписали информированное согласие. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (протокол № 69 от 29.09.2020).

✉ Шрамко Виктория Сергеевна, Nosova@211.ru

Для цитирования: Шрамко В.С., Симонова Г.И., Щербаклова Л.В., Афанасьева А.Д., Баланова Ю.А., Имаева А.Э., Шальнова С.А., Рагино Ю.И. Исследование спектра ненасыщенных жирных кислот крови у мужчин с сахарным диабетом г. Новосибирска («ЭССЕ-РФ3» в Новосибирской области). *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(1):124–133. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-1-124-133>.

Study of the spectrum of unsaturated fatty acids in the blood of men with diabetes mellitus in Novosibirsk (ESSE-RF3 in the Novosibirsk region)

Shramko V.S.¹, Simonova G.I.¹, Shcherbakova L.V.¹, Afanasieva A.D.¹, Balanova J.A.², Imaeva A.E.², Shalnova S.A.², Ragino Yu.I.¹

¹Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Division of the Russian Academy of Sciences (IIPM – Branch of IC&G SD of RAS) 175/1 B. Bogatkov Str., Novosibirsk, 630089, Russian Federation

²Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation 10, Bldg. 3, Petroverigsky Lane, Moscow, 101990, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To study the content of unsaturated fatty acids (FAs) in blood plasma in men from Novosibirsk (ESSE-RF3 in the Novosibirsk region) with established type 2 diabetes mellitus (DM2), newly diagnosed diabetes, and prediabetes, as well as to evaluate the associations of various types of FAs with the presence or absence of diabetes and fasting glucose levels.

Materials and methods. Within the framework of the multicenter, single-stage epidemiological ESSE-RF3 study in the Novosibirsk region, 1 200 residents of Novosibirsk (600 men, 600 women) aged 35–74 years were examined. The present study included 563 men with an average age of 54.4 ± 11.48 years, comprising: 61 individuals diagnosed with DM2 based on anamnestic data (Group I); 65 men with newly diagnosed diabetes (Group II); 46 men with conditional prediabetes (Group III); and 391 men without diabetes – (Group IV). The levels of unsaturated FAs in blood plasma were determined via high-performance liquid chromatography.

Results. An increase in omega-3, -6, and -9 FA levels was revealed in Group I compared to Group IV. An increase in the level of oleic acid ($p = 0.040$) was found in Group II compared to Group IV. The relative chance of DM2 is directly associated with an increase in the levels of omega-3 alpha-linolenic acid (odds ratio (OR) = 1.030, 95 confidence interval (CI) 1.002–1.058; $p = 0.034$) and omega-6 gamma-linolenic acid (OR = 1.026, 95 CI 1.001–1.051; $p = 0.044$). Newly diagnosed diabetes is inversely associated with the level of linoleic acid in blood plasma (OR = 0.545, 95 CI 0.301–0.996; $p = 0.048$), as well as directly associated with the level of oleic acid (OR = 1.961, 95 CI 1.054–3.648; $p = 0.034$). Prediabetes is inversely associated with the level of hexadecenoic acid (OR = 0.969, 95 CI 0.943–0.996; $p = 0.025$).

Conclusion. Detection of changes in the profile of unsaturated FAs in blood plasma can be used as an additional prognostic biomarker to identify patients at risk of developing DM.

Keywords: diabetes mellitus, fatty acids, blood, risk factors

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The work was carried out within the framework of ESSE-RF3 for the Novosibirsk region and a budget topic for State assignment No. FWNR-2024-0004.

Conformity with the principles of ethics. All participants of the study signed an informed consent. The study was approved by the local Ethics committee of IIPM – Branch of IC&G SD of RAS (Protocol No. 69 dated September 29, 2020).

For citation: Shramko V.S., Simonova G.I., Shcherbakova L.V., Afanasieva A.D., Balanova J.A., Imaeva A.E., Shalnova S.A., Ragino Yu.I. Study of the spectrum of unsaturated fatty acids in the blood of men with diabetes mellitus in Novosibirsk (ESSE-RF3 in the Novosibirsk region). *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(1):124–133. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-1-124-133>.

ВВЕДЕНИЕ

По данным International Diabetes Federation, на 2021 г. в мире насчитывалось около 537 млн больных сахарным диабетом (СД), а к 2045 г. ожидается, что их число возрастет до 783 млн [1]. При этом на долю СД 2-го типа (СД 2) приходится от 90 до 95% всех случаев диабета [2]. Наличие СД 2 представляет значительный риск для здоровья и продолжительности жизни людей. Так, средняя продолжительность жизни 50-летнего человека с СД 2 на 6 лет короче по сравнению с людьми без СД 2 [3].

Согласно гипотезе липотоксичности, хронически повышенное содержание свободных жирных кислот (ЖК) может вызывать дисфункцию β -клеток поджелудочной железы и тем самым нарушать секрецию инсулина, ускоряя два основных дефекта, лежащих в основе патофизиологии СД 2 [4]. Тем не менее данные о связи между различными типами ЖК (омега-3, -6, -9) и риском развития СД2 довольно противоречивы. Так, в исследовании J. Shanta и соавт. [5] отмечается прямое влияние арахидоновой кислоты (20 : 4, омега-6), а не ее метаболитов, на регуляцию секреции инсулина β -клетками. В работе М.А. Lankinen и соавт. [6] уровни дигомо- γ -линоленовой кислоты (20 : 3, омега-6) в составе фосфолипидов и эфиров холестерина, но не в триглицеридах, положительно связаны с риском развития СД 2. Напротив, согласно недавнему метаанализу, более высокое потребление линолевой кислоты (18 : 2, омега-6) и более высокие ее концентрации в жировой ткани и крови связаны с уменьшением риска развития СД 2 [7].

В экспериментальных исследованиях, касаемо добавок и (или) диеты с высоким содержанием омега-3 полиненасыщенных ЖК (ПНЖК), показано, что омега-3 ЖК (в частности α -линоленовая 18 : 3) могут повышать уровень глюкозы натощак [8] и напрямую ассоциированы с риском развития СД2 [9]. Вместе с тем в ряде метаанализов уровень докозагексаеновой кислоты (20 : 3, омега-3) был ниже у пациентов с СД 2 при сравнении их с контрольной группой здоровых обследуемых [10]. В совокупности можно говорить о том, что состав ЖК, а не их общий уровень, в большей степени влияет на инсулин-глюкозный гомеостаз.

Цель исследования – изучить уровни ненасыщенных ЖК плазмы крови у мужчин г. Новосибирска («Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации» («ЭССЕ-РФ3») в Новосибирской области) при наличии установленного диагноза СД 2, впервые диагностированного СД и «предиабета», а также оценить ассоциации различных типов ненасыщенных

ЖК с наличием или отсутствием СД и уровнем глюкозы натощак.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Набор и обследование участников проходили в рамках многоцентрового одномоментного эпидемиологического исследования «ЭССЕ-РФ3» в 2020–2022 гг. Исследование получило одобрение независимого этического комитета Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации [11]. В рамках данного исследования были обследованы 1 200 жителей Новосибирской области в возрасте 35–74 лет (мужчин – 600, женщин – 600) на базе Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН».

Диагноз СД 2 устанавливался на основании анамнестических данных – участники исследования, которые положительно отвечали на вопросы: «Говорил ли Вам когда-нибудь врач, что у Вас имеются (имелись) следующие болезни – сахарный диабет?» и «Тип сахарного диабета – 2 тип?» Лица, которые имели уровень глюкозы плазмы натощак $\geq 7,0$ ммоль/л без предшествующей истории СД и не принимающие сахароснижающих препаратов, относились к группе с впервые выявленным диабетом. Респонденты, положительно ответившие на вопрос: «Говорил ли Вам врач или другой медицинский работник, что у Вас повышенный уровень сахара крови?», но при этом на момент скрининга имеющие уровень глюкозы плазмы крови $< 7,0$ ммоль/л и не принимающие сахароснижающих препаратов, были отнесены к пациентам с условным «предиабетом».

Забор крови для лабораторных исследований (а именно уровни общего холестерина, холестерин липопротеидов высокой и низкой плотности, триглицеридов, а также глюкозы) осуществлялся у всех участников натощак венопункцией из локтевой вены. Анализы выполнялись в единой лаборатории Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва) [12]. Уровни указанных параметров в сыворотке крови определяли на биохимическом анализаторе Abbot Architect c8000 (США) с использованием диагностических наборов фирмы Abbot Diagnostic (США). Перерасчет глюкозы сыворотки крови в

глюкозу плазмы осуществлялся по формуле (The European Association for the Study of Diabetes, 2005): глюкоза плазмы (ммоль/л) = $-0,137 + 1,047 \times$ глюкоза сыворотки (ммоль/л).

Вместе с тем в плазме крови были определены уровни омега-3 ПНЖК: альфа-линоленовой (С 18 : 3), эйкозапентаеновой (С 20 : 5), докозагексаеновой (С 22 : 6); омега-6 ПНЖК: линолевой (С 18 : 2), гамма-линоленовой (С 18 : 3), дигомо-гамма-линоленовой (С 20 : 3), арахидоновой (С 20 : 4), докозатетраеновой (С 22 : 4), докозапентаеновой (С 22 : 5); омега-9 ЖК: гексадеценовой (С 16 : 1), олеиновой (С 18 : 1), мидовой (С 20 : 3), нервоновой (С 24 : 1) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, на базе НИИТПИМ – филиал ИЦиГ СО РАН (г. Новосибирск).

Полученные в ходе исследования значения были статистически обработаны с использованием пакета статистических программ SPSS 13.0. Для оценки характера распределения признаков использовался тест Колмогорова – Смирнова. Ввиду ненормального распределения показателей, описательная статистика для непрерывных признаков представлена в виде *Me* [25%; 75%]. Для сравнения групп использовался непараметрический *U*-тест Манна – Уитни.

Для определения статистической значимости различий качественных признаков применяли критерий χ^2 Пирсона. Ассоциативные связи ЖК с наличием установленного СД2, впервые выявленного СД, «предиабета» были изучены с помощью многофакторной логистической регрессионной модели (со стандартизацией по возрасту, индексу массы тела (ИМТ) и уровню глюкозы плазмы). Результаты представлены как отношение шансов (ОШ) и 95%-й доверительный интервал (ДИ). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В настоящее исследование были включены 563 мужчины, средний возраст $54,4 \pm 11,48$ лет. Участники исследования были разделены на четыре группы, в зависимости от наличия (отсутствия) диагноза СД2 и уровня глюкозы натощак выше/ниже 7,0 ммоль/л: группа (I) – 61 человек с установленным диагнозом СД 2; группа (II) – 65 мужчин с впервые выявленным диабетом; группа (III) – 46 мужчин с условным «предиабетом»; группа (IV) – 391 человек без СД. В табл. 1 представлено распределение ЖК плазмы крови по группам.

Таблица 1

Содержание жирных кислот в плазме крови у мужчин исследуемых групп, ммоль/мл, *Me* [25%; 75%]

Жирная кислота	Группа I, <i>n</i> = 61	Группа II, <i>n</i> = 65	Группа III, <i>n</i> = 46	Группа IV, <i>n</i> = 391	<i>P</i> _{I-IV}	<i>P</i> _{II-IV}	<i>P</i> _{III-IV}
Альфа-линоленовая, 18 : 3, омега-3	86,0 [64,5; 114,5]	69,0 [55,5; 92,0]	74,0 [52,0; 94,25]	68,0 [54,0; 92,0]	0,001	0,581	0,955
Эйкозапентаеновая, 20 : 5, омега-3	40,0 [24,5; 62,0]	31,0 [22,0; 52,5]	32,0 [19,75; 62,75]	30,0 [19,0; 48,0]	0,002	0,169	0,270
Докозагексаеновая, 22 : 6, омега-3	124,5 [80,0; 171,5]	124,0 [55,5; 178,5]	96,5 [52,25; 176,0]	106,0 [53,0; 159,0]	0,040	0,230	0,899
Линолевая, 18 : 2, омега-6, мкмоль/мл	3,52 [3,07; 3,8]	3,13 [1,94; 3,72]	3,14 [1,6; 3,98]	3,22 [1,89; 3,76]	0,021	0,823	0,738
Гамма-линоленовая, 18 : 3, омега-6	88,0 [48,5; 112,0]	64,0 [37,5; 98,0]	48,0 [27,75; 101,5]	59,0 [33,0; 86,0]	0,001	0,480	0,786
Дигомо-гамма-линоленовая, 20 : 3, омега-6	139,0 [74,0; 216,5]	98,0 [54,5; 153,0]	111,0 [49,0; 190,25]	91,0 [53,0; 155,0]	0,001	0,712	0,805
Арахидоновая, 20 : 4, омега-6, мкмоль/мл	1,13 [0,72; 1,33]	1,06 [0,42; 1,3]	0,90 [0,35; 1,32]	0,97 [0,41; 1,26]	0,015	0,374	0,783
Докозатетраеновая, 22 : 4, омега-6	27,5 [19,5; 32,75]	27,0 [19,0; 34,0]	21,0 [12,75; 33,0]	25,0 [14,0; 33,0]	0,086	0,118	0,499
Докозапентаеновая, 22 : 5, омега-6	32,0 [20,0; 44,0]	28,0 [8,0; 43,5]	24,0 [7,75; 41,25]	26,0 [8,0; 40,0]	0,041	0,427	0,839
Гексадеценовая, 16 : 1, омега-9	46,0 [29,5; 75,0]	40,0 [19,0; 58,0]	32,0 [17,0; 59,25]	39,0 [19,0; 62,0]	0,004	0,994	0,330
Олеиновая, 18 : 1, омега-9, мкмоль/мл	2,09 [1,63; 2,88]	2,14 [1,19; 3,04]	1,44 [0,77; 2,51]	1,66 [0,96; 2,64]	0,007	0,040	0,204
Мидовая, 20 : 3, омега-9	25,0 [12,5; 33,0]	23,0 [5,5; 34,0]	12,5 [4,0; 30,0]	18,0 [4,0; 29,0]	0,017	0,072	0,664
Нервоновая, 24 : 1, омега-9	73,0 [56,0; 95,5]	67,0 [43,5; 94,5]	60,0 [42,75; 95,25]	63,0 [46,0; 89,0]	0,025	0,602	0,845

В группе (I) у мужчин с СД 2 выявлено увеличение относительного содержания омега-3 ПНЖК: альфа-линолевой кислоты на 26% ($p = 0,001$), эйкозапентаеновой – на 33% ($p = 0,002$), докозагексаеновой – на 17% ($p = 0,040$); омега-6 ПНЖК: линолевой кислоты на 9% ($p = 0,021$), гамма-линоленовой – на 49% ($p = 0,001$), дигомо-гамма-линоленовой – на 52% ($p = 0,001$), арахидоновой – на 16% ($p = 0,015$), докозапентаеновой – на 23% ($p = 0,041$); и омега-9 ЖК: гексадеценной – на 18% ($p = 0,004$), олеиновой – на 26% ($p = 0,007$), мидовой – на 38% ($p = 0,017$), нервоновой – на 15% ($p = 0,040$), при сравнении с группой (IV) мужчин без СД. В группе (II) у лиц с впервые выявленным СД по сравнению с группой (IV) мужчин без СД установлено увеличение относительного содержания на 29% ($p = 0,040$) только омега-9 олеиновой кислоты (см. табл. 1).

Уровни ненасыщенных ЖК у мужчин с условным «предиабетом» (группа III) были аналогичны уровню в образцах, полученных от мужчин без СД, соответствующего возраста (группа IV). Достоверной разницы при сравнении групп III и IV не обнаружено (см. табл. 1).

В модели-1 многофакторного логистического регрессионного анализа оценивали вероятность наличия СД 2 (табл. 2).

В качестве зависимой переменной использовался дихотомический параметр – наличие или отсутствие СД 2 (по данным анамнеза), в качестве независимых – изучаемые ненасыщенные ЖК. Анализ модели-1 проводился со стандартизацией по возрасту, ИМТ и содержанию глюкозы плазмы крови.

Таблица 2

Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа ассоциаций СД 2 в зависимости от уровня жирных кислот, нмоль/мл	
Жирная кислота	ОШ (95%-й ДИ), p
Альфа-линоленовая, 18 : 3, омега-3	1,030 (1,002–1,058), 0,034
Эйкозапентаеновая, 20 : 5, омега-3	0,993 (0,962–1,025), 0,685
Докозагексаеновая, 22 : 6, омега-3	0,986 (0,967–1,006), 0,160
Линолевая, 18 : 2, омега-6	0,639 (0,287–1,422), 0,272
Гамма-линоленовая, 18 : 3, омега-6	1,026 (1,001–1,051), 0,044
Дигомо-гамма-линоленовая, 20 : 3, омега-6	1,003 (0,990–1,015), 0,680
Арахидононая, 20 : 4, омега-6	1,002 (0,999–1,005), 0,300
Докозатетраеновая, 22 : 4, омега-6	0,956 (0,874–1,045), 0,319
Докозапентаеновая, 22 : 5, омега-6	1,019 (0,971–1,068), 0,447
Гексадеценная, 16 : 1, омега-9	1,007 (0,971–1,045), 0,694
Олеиновая, 18 : 1, омега-9	1,848 (0,691–4,940), 0,221
Мидовая, 20 : 3, омега-9	0,943 (0,861–1,032), 0,200
Нервононая, 24 : 1, омега-9	0,998 (0,973–1,023), 0,885

Согласно результатам, относительный шанс наличия СД2 прямо ассоциирован с повышением уровня омега-3 альфа-линоленовой (ОШ = 1,030; 95-й ДИ 1,002–1,058; $p = 0,034$) и омега-6 гамма-линоленовой ПНЖК (ОШ = 1,026; 95-й ДИ 1,001–1,051; $p = 0,044$). При увеличении их уровня на 1 нмоль/мл вероятность наличия СД 2 у мужчин возрастает на 3 и 2,6% соответственно.

Проведенный далее пошаговый многофакторный логистический регрессионный анализ показал независимые ассоциации некоторых исследованных нами ЖК с шансом наличия впервые выявленного диабета (модель 2) со стандартизацией по возрасту и ИМТ (табл. 3).

Таблица 3

Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа ассоциаций впервые выявленного диабета в зависимости от уровня жирных кислот, нмоль/мл	
Жирная кислота	ОШ (95%-й ДИ), p
Альфа-линоленовая, 18 : 3, омега-3	1,013 (0,995–1,031), 0,161
Эйкозапентаеновая, 20 : 5, омега-3	0,987 (0,961–1,014), 0,342
Докозагексаеновая, 22 : 6, омега-3	1,004 (0,990–1,019), 0,553
Линолевая, 18 : 2, омега-6	0,545 (0,301–0,996), 0,048
Гамма-линоленовая, 18 : 3, омега-6	1,004 (0,989–1,020), 0,590
Дигомо-гамма-линоленовая, 20 : 3, омега-6	0,998 (0,989–1,008), 0,744
Арахидононая, 20 : 4, омега-6	1,431 (0,147–3,896), 0,757
Докозатетраеновая, 22 : 4, омега-6	1,001 (0,937–1,069), 0,979
Докозапентаеновая, 22 : 5, омега-6	0,994 (0,958–1,032), 0,760
Гексадеценная, 16 : 1, омега-9	0,988 (0,962–1,016), 0,401
Олеиновая, 18 : 1, омега-9	1,961 (1,054–3,648), 0,034
Мидовая, 20 : 3, омега-9	0,998 (0,939–1,061), 0,949
Нервононая, 24 : 1, омега-9	1,002 (0,985–1,019), 0,841

Наличие впервые выявленного СД у мужчин 35–74 лет обратно ассоциировано с содержанием в плазме крови линолевой кислоты (ОШ = 0,545; 95%-й ДИ 0,301–0,996; $p = 0,048$) и прямо – с уровнем олеиновой ЖК (ОШ = 1,961; 95%-й ДИ 1,054–3,648; $p = 0,034$). Так, при снижении концентрации омега-6 линолевой ПНЖК на 1 мкмоль/мл шанс наличия впервые выявленного диабета возрастает на 45%; при увеличении уровня омега-9 олеиновой ЖК на 1 мкмоль/мл – в 1,96 раза.

В модели 3 многофакторного логистического регрессионного анализа оценивали вероятность наличия «предиабета» в зависимости от содержания изучаемых ненасыщенных ЖК (табл. 4). Анализ модели 3 проводился со стандартизацией по возрасту и ИМТ.

Таблица 4

Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа ассоциаций «предиабета» в зависимости от уровня жирных кислот, нмоль/мл	
Жирная кислота	ОШ (95%-й ДИ), <i>p</i>
Альфа-линоленовая, 18 : 3, омега-3	1,001 (0,984–1,019), 0,887
Эйкозапентаеновая, 20 : 5, омега-3	1,023 (0,997–1,049), 0,080
Докозагексаеновая, 22 : 6, омега-3	1,007 (0,994–1,020), 0,278
Линолевая, 18 : 2, омега-6	1,042 (0,606–1,793), 0,881
Гамма-линоленовая, 18 : 3, омега-6	1,004 (0,990–1,017), 0,592
Дигомо-гамма-линоленовая, 20 : 3, омега-6	1,002 (0,994–1,011), 0,579
Арахидоновая, 20 : 4, омега-6	0,814 (0,102–3,510), 0,846
Докозатетраеновая, 22 : 4, омега-6	0,951 (0,895–1,010), 0,100
Докозапентаеновая, 22 : 5, омега-6	0,996 (0,962–1,031), 0,827
Гексадеценовая, 16 : 1, омега-9	0,969 (0,943–0,996), 0,025
Олеиновая, 18:1, омега-9	0,657 (0,344–1,256), 0,204
Мидовая, 20 : 3, омега-9	1,007 (0,953–1,064), 0,801
Нервоновая, 24 : 1, омега-9	1,008 (0,992–1,024), 0,334

При изучении результатов обнаружено, что наличие «предиабета» независимо от возраста и ИМТ обратно ассоциировано с содержанием гексадеценовой кислоты (ОШ = 0,969; 95%-й ДИ 0,943–0,996; *p* = 0,025). Снижение уровня омега-9 гексадеценовой ЖК на 1 нмоль/мл увеличивает шанс наличия «предиабета» на 3,1%.

ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день почти каждый одиннадцатый человек в возрасте от 20 до 79 лет страдает диабетом [1]. При этом СД часто остается не диагностированным в течение продолжительного времени, поскольку увеличение уровня глюкозы в крови развивается постепенно. А клинические проявления на ранних стадиях часто бывают недостаточно тяжелыми, чтобы пациент мог заметить классические симптомы СД. Тем не менее даже у не диагностированных пациентов имеется повышенный риск развития макро- и микрососудистых осложнений [2]. Это, в свою очередь, актуализирует целесообразность проведения раннего диагностического обследования для выявления СД, а также своевременного начала медикаментозного лечения для уменьшения риска развития осложнений.

Имеются доказательства, что СД тесно связан с нарушениями обмена липидов, особенно с участием

свободных ЖК. Повышенные уровни свободных ЖК в крови могут вызывать резистентность к инсулину, нарушение сигнальных путей инсулина и разрушение β -клеток. Впрочем, разные виды ЖК оказывают разное или даже противоположное влияние в развитии и течении инсулинорезистентности и СД 2 [4]. Следовательно, изучение взаимосвязи между конкретными типами ЖК и СД более важно, чем исследование общего уровня ЖК.

Линолевая ЖК (18 : 2) принадлежит к семейству незаменимых омега-6 ПНЖК. Немалое ее количество содержится в растительных маслах и орехах [13]. Известно, что линолевая ПНЖК является биохимическим предшественником провоспалительных метаболитов, особенно эйкозаноидов и эндоканнабиноидов. В связи с чем принято считать, что ее избыток в рационе напрямую или косвенно связан с маркерами воспаления и метаболическими заболеваниями (такими, как ожирение). Тем не менее провоспалительные эффекты могут зависеть от сложного взаимодействия метаболических факторов и окончательно не доказаны [14].

Подобные противоречия также наблюдаются в исследованиях, посвященных изучению линолевой кислоты в качестве биомаркера. Когда некоторые исследования показывают, что более высокие уровни 18 : 2 в крови или жировой ткани связаны с более низким риском развития СД 2 [15, 16]. Другие не обнаруживают каких-либо значимых ассоциаций либо содержат противоречивые данные между линолевой ЖК в крови и СД 2 [17, 18]. В настоящем исследовании у мужчин 35–74 лет уровень линолевой ЖК обратно ассоциирован с наличием впервые выявленного диабета и значительно выше в группе с установленным диагнозом СД 2 (на основании анамнестических данных). По данным метаанализа проспективных исследований S.M. Mousavi и соавт. [7], каждое увеличение потребления линолевой ПНЖК на 5% связано со уменьшением риска развития СД 2 на 10%, в то время как снижение риска диабета на 15% наблюдается при увеличении уровня 18 : 2 в качестве биомаркера. Результаты исследования EPIC-InterAct [15] также предоставляют убедительные доказательства сильной обратной связи между уровнями линолевой ПНЖК крови и СД 2. Нами же анализировались уровень линолевой кислоты только на исходной точке исследования, а ее изменения с течением времени от впервые выявленного до уже установленного СД не оценивались, что могло привести к данным различиям. Кроме того, необходимо учитывать общее количество потребления с пищей линолевой ПНЖК, что не определялось в настоящем исследовании и нуждается в дальнейшем подтверждении.

Гамма-линоленовая ПНЖК (18 : 3, омега-6) относится к классу незаменимых омега-6 ЖК. В организм человека обычно поступает в составе биологически активных добавок. Из-за быстрого преобразования в омега-6 дигомо-гамма-линоленовую ПНЖК в крови и тканях обнаруживается в низких концентрациях [19]. Поэтому повышенное содержание гамма-линоленовой ЖК нельзя связать с высоким потреблением продуктов. В проспективном исследовании Z. Miao и соавт. [17] установлено, что исходные уровни 18 : 3 (омега-6) в эритроцитах были положительно связаны с возникновением СД 2 независимо от ИМТ и других потенциальных факторов, влияющих на результат. Авторы предположили, что высокий уровень циркулирующей гамма-линоленовой кислоты может быть фактором риска развития СД 2.

В рамках популяционного исследования KINH [20] было также обнаружено, что более высокие концентрации гамма-линоленовой и дигомо-гамма-линоленовой ПНЖК могут быть связаны с более высоким риском развития СД 2. В нашем случае уровни гамма-линоленовой кислоты оказались самыми высокими у лиц с установленным диагнозом СД 2. Кроме того, независимо от факторов риска (возраст, ИМТ, содержание глюкозы плазмы крови), выявлены прямые ассоциации между гамма-линоленовой ЖК и наличием СД 2, что может указывать на значимость данной ПНЖК в развитии заболевания.

Альфа-линоленовая ЖК (18 : 3, омега-3) является наиболее распространенной ПНЖК омега-3 класса. Однако человеческий организм не может синтезировать данную ПНЖК, следовательно, ее необходимо получать с пищей [13]. Среди известных пищевых масел льняное имеет самое высокое содержание альфа-линоленовой кислоты и является отличным источником добавок. В экспериментальных исследованиях на животных было показано, что потребление альфа-линоленовой ЖК может улучшать липидный профиль, лечить диабет и уменьшать осложнения, вызванные диабетом, а также снижать риск развития болезней системы кровообращения [21]. Тем не менее в одном из обширных систематических обзоров, зарегистрированных на PROSPERO, не нашлось доказательств того, что альфа-линоленовая ПНЖК изменяет метаболизм глюкозы или влияет на риск развития СД [8].

По данным 20 проспективных исследований, участвовавших в Консорциуме FORCE (<https://force.nutrition.tufts.edu/>), уровень альфа-линоленовой кислоты в крови (жировой ткани растительного происхождения) также не был значимо связан с СД 2 [22]. Часть данных, представленных в крупных ме-

таанализах, о влиянии альфа-линоленовой ЖК либо ограничены, либо низкого качества. Нами был установлен более высокий уровень альфа-линоленовой ПНЖК в группе мужчин с СД 2 (на основании анамнестических данных), а в модели 1 регрессионного анализа являлся значимым показателем, влияющим на наличие диабета, что противоречит большинству литературных данных и, конечно, требует дальнейшего изучения.

Олеиновая кислота (18 : 1) одна из наиболее распространенных омега-9 мононенасыщенных ЖК (МНЖК), содержащаяся как в животных, так и в растительных маслах. Составляет примерно 80% МНЖК в составе общих липидов плазмы [13]. Считается, что олеиновая ЖК может стимулировать секрецию глюкагоноподобного пептида-1, тем самым проявляя свое защитное действие при СД2 [23]. Более того, она может повышать чувствительность к инсулину, подавляя выработку активных форм кислорода и регулируя активность матриксных металлопротеиназ-2 [24]. Напротив, в крупном проспективном когортном исследовании [25] не наблюдалось какой-либо значительной общей связи между циркулирующей олеиновой кислотой и диабетом. В работе T. Plötz и соавт. [26] фиксируют токсичность олеиновой ЖК и ее неспособность нейтрализовать токсическое воздействие пальмитиновой кислоты. В поперечном исследовании M. Kang и соавт. [27] установили, что повышение 18 : 1 и активности десатуразы может приводить к нарушению метаболизма ЖК (в том числе МНЖК) и дисфункции жировой ткани. Следовательно, возникает состояние гиперсекреции проатерогенных, провоспалительных и продиабетических адипоцитокинов, способствующих развитию СД2. В нашем исследовании более высокие уровни олеиновой ЖК у мужчин с установленным и впервые выявленным СД, а также прямые ассоциации с наличием впервые выявленного диабета, вероятно, связаны с характерным накоплением жира в области передней брюшной стенки и висцерально, которое часто встречается у мужчин.

Гексадеценная ЖК (16 : 1 омега-9) – еще одна омега-9 МНЖК, которая может быть получена в результате частичного β-окисления олеиновой ЖК. В основном обнаруживается в нейтральных липидах (триглицериды и эфиры холестерина) и моноцитах [28]. О гексадеценной ЖК доступно очень мало информации. Эта МНЖК почти не упоминается в исследованиях либо встречается в эпидемиологических статьях, где ЖК просто указаны как второстепенный компонент определенных тканей без учета возможных биологических или биохимических последствий [29]. Недавние исследования показали,

что омега-9 гексадециеновая ЖК проявляет сильное противовоспалительное действие *in vitro* и *in vivo*, которое отличается от воздействия омега-7 пальмитолеиновой кислоты (16 : 1) и сравнимо по величине с действием омега-3 ПНЖК [29]. В нашем случае концентрации гексадециеновой МНЖК не отличались в исследуемых группах, однако в модели 3 регрессионного анализа выявлена обратная ассоциация с наличием «предиабета». Несмотря на то, что мы не оценивали активность данной омега-9 МНЖК, полученные результаты можно использовать в новых направлениях последующих исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках проведенного сравнительного исследования было показано, что уровни ненасыщенных ЖК плазмы крови у мужчин с установленным СД2 значительно отличаются от уровней ЖК у лиц с впервые диагностированным СД, «предиабетом», а также без диабета. У мужчин 35–74 лет наличие СД2 прямо ассоциировано с содержанием в плазме крови альфа-линоленовой и гамма-линоленовой ПНЖК; наличие впервые выявленного СД обратно ассоциировано с уровнем линолевой кислоты и прямо – с уровнем олеиновой ЖК; наличие «предиабета» обратно ассоциировано с содержанием гексадециеновой кислоты. Таким образом, определение изменений профиля ненасыщенных ЖК может использоваться в качестве дополнительного прогностического биомаркера для выявления пациентов с риском развития СД.

Ограничения: не оценивались чувствительность и секреция инсулина, которые являются важными механизмами, способствующими риску развития СД 2 и (или) ухудшению гликемии.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th ed. Brussels, Belgium: 2021. Available at: <https://www.diabetesatlas.org>
- American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S13–S27. DOI: 10.2337/dc18-S002.
- Rao Kondapally Seshasai S., Kaptoge S., Thompson A., Di Angelantonio E., Gao P., Sarwar N. et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N. Engl. J. Med*. 2011;364(9):829–841. DOI: 10.1056/NEJMoa1008862.
- Lytrivi M., Castell A.L., Poutout V., Cnop M. Recent insights into mechanisms of β -cell lipo- and glucolipotoxicity in type 2 diabetes. *J. Mol. Biol.* 2020;432(5):1514–1534. DOI: 10.1016/j.jmb.2019.09.016.
- Persaud S.J., Muller D., Belin V.D., Kitsou-Mylona I., Asare-Anane H., Papadimitriou A. et al. The role of arachidonic acid and its metabolites in insulin secretion from human islets of langerhans. *Diabetes*. 2007;56(1):197–203. DOI: 10.2337/db06-0490.
- Lankinen M.A., Stančáková A., Uusitupa M., Ågren J., Pihlajamäki J., Kuusisto J. et al. Plasma fatty acids as predictors of glycaemia and type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2015;58(11):2533–2544. DOI: 10.1007/s00125-015-3730-5.
- Mousavi S.M., Jalilpiran Y., Karimi E., Aune D., Larijani B., Mozaffarian D. et al. Dietary Intake of Linoleic Acid, Its Concentrations, and the Risk of Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Dose-Response Meta-analysis of Prospective Cohort Studies. *Diabetes Care*. 2021;44(9):2173–2181. DOI: 10.2337/dc21-0438.
- Brown T.J., Brainard J., Song F., Wang X., Abdelhamid A., Hooper L.; PUFAH Group. Omega-3, omega-6, and total dietary polyunsaturated fat for prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2019;366:l4697. DOI: 10.1136/bmj.l4697.
- Zhou Y., Tian C., Jia C. Association of fish and n-3 fatty acid intake with the risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *Br. J. Nutr.* 2012;108(3):408–417. DOI: 10.1017/S0007114512002036.
- Li D. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and non-communicable diseases: meta-analysis based systematic review. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2015;24(1):10–15. DOI: 10.6133/ap-jcn.2015.24.1.21.
- 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.
- Покровская М.С., Борисова А.Л., Метельская В.А., Ефимова И.А., Долудин Ю.В., Козлова В.А. и др. Роль биоанкирования в организации крупномасштабных эпидемиологических исследований. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):2958. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2958.
- Shramko V.S., Polonskaya Y.V., Kashtanova E.V., Stakhneva E.M., Ragino Y.I. The short overview on the relevance of fatty acids for human cardiovascular disorders. *Biomolecules*. 2020;10(8):1127. DOI: 10.3390/biom10081127.
- Choque B., Catheline D., Rioux V., Legrand P. Linoleic acid: between doubts and certainties. *Biochimie*. 2014;96:14–21. DOI: 10.1016/j.biochi.2013.07.012.
- Forouhi N.G., Imamura F., Sharp S.J., Koulman A., Schulze M.B., Zheng J. et al. Association of Plasma Phospholipid n-3 and n-6 Polyunsaturated Fatty Acids with Type 2 Diabetes: The EPIC-InterAct Case-Cohort Study. *PLoS Med*. 2016;13(7):e1002094. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002094.
- Wu J.H.Y., Marklund M., Imamura F., Tintle N., Ardisson Korat A.V., de Goede J. et al. Omega-6 fatty acid biomarkers and incident type 2 diabetes: pooled analysis of individual-level data for 39 740 adults from 20 prospective cohort studies. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(12):965–974. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30307-8.

17. Miao Z., Lin J.S., Mao Y., Chen G.D., Zeng F.F., Dong H.L. et al. Erythrocyte n-6 Polyunsaturated Fatty Acids, Gut Microbiota, and Incident Type 2 Diabetes: A Prospective Cohort Study. *Diabetes Care*. 2020;43(10):2435–2443. DOI: 10.2337/dc20-0631.
18. Takkunen M.J., Schwab U.S., de Mello V.D., Eriksson J.G., Lindström J., Tuomilehto J. et al. Longitudinal associations of serum fatty acid composition with type 2 diabetes risk and markers of insulin secretion and sensitivity in the Finnish Diabetes Prevention Study. *Eur. J. Nutr.* 2016;55(3):967–979. DOI: 10.1007/s00394-015-0911-4.
19. Sergeant S., Rahbar E., Chilton F.H. Gamma-linolenic acid, dihomo-gamma linolenic, eicosanoids and inflammatory processes. *Eur. J. Pharmacol.* 2016;785:77–86. DOI: 10.1016/j.ejphar.2016.04.020.
20. Yary T., Voutilainen S., Tuomainen T.P., Ruusunen A., Nurmi T., Virtanen J.K. Serum n-6 polyunsaturated fatty acids, $\Delta 5$ - and $\Delta 6$ -desaturase activities, and risk of incident type 2 diabetes in men: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2016;103(5):1337–1343. DOI: 10.3945/ajcn.115.128629.
21. 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;36(1):164–188. DOI: 10.1002/ptr.7295.
22. Qian F., Ardisson Korat A.V., Imamura F., Marklund M., Tintle N., Virtanen J.K. et al. n-3 Fatty Acid Biomarkers and Incident Type 2 Diabetes: An Individual Participant-Level Pooling Project of 20 Prospective Cohort Studies. *Diabetes Care*. 2021;44(5):1133–1142. DOI: 10.2337/dc20-2426.
23. Zhang L.W., McMahon Tobin G.A., Rouse R.L. Oleic acid and glucose regulate glucagon-like peptide 1 receptor expression in a rat pancreatic ductal cell line. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2012;264(2):274–283. DOI: 10.1016/j.taap.2012.08.008.
24. Nemezc M., Constantin A., Dumitrescu M., Alexandru N., Filippi A., Tanko G. et al. The distinct effects of palmitic and oleic acid on pancreatic beta cell function: the elucidation of associated mechanisms and effector molecules. *Front. Pharmacol.* 2019;9:1554. DOI: 10.3389/fphar.2018.01554.
25. Ma W., Wu J.H., Wang Q., Lemaitre R.N., Mukamal K.J., Djoussé L. et al. Prospective association of fatty acids in the de novo lipogenesis pathway with risk of type 2 diabetes: the Cardiovascular Health Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2015;101(1):153–163. DOI: 10.3945/ajcn.114.092601.
26. Plötz T., Krümmel B., Laporte A., Pingitore A., Persaud S.J., Jörns A. et al. The monounsaturated fatty acid oleate is the major physiological toxic free fatty acid for human beta cells. *Nutr. Diabetes.* 2017;7(12):305. DOI: 10.1038/s41387-017-0005-x.
27. Kang M., Lee A., Yoo H.J., Kim M., Kim M., Shin D.Y. et al. Association between increased visceral fat area and alterations in plasma fatty acid profile in overweight subjects: a cross-sectional study. *Lipids Health Dis.* 2017;16(1):248. DOI: 10.1186/s12944-017-0642-z.
28. Astudillo A.M., Meana C., Guijas C., Pereira L., Lebrero P., Balboa M.A. et al. Occurrence and biological activity of palmitoleic acid isomers in phagocytic cells. *J. Lipid Res.* 2018;59(2):237–249. DOI: 10.1194/jlr.M079145.
29. Guijas C., Meana C., Astudillo A.M., Balboa M.A., Balsinde J. Foamy monocytes are enriched in cis-7-hexadecenoic fatty acid (16:1n-9), a possible biomarker for early detection of cardiovascular disease. *Cell Chem. Biol.* 2016;23(6):689–699. DOI: 10.1016/j.chembiol.2016.04.012.

Вклад авторов

Шрамко В.С. – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, написание статьи. Симонова Г.И., Афанасьева А.Д. – внесение в рукопись правки с целью повышения научной ценности статьи. Щербакова Л.В. – анализ и интерпретация данных. Баланова Ю.А. – окончательное утверждение для публикации рукописи. Имаева А.Э., Шальнова С.А. – проверка критически важного интеллектуального содержания. Рагино Ю.И. – разработка концепции и дизайна, окончательное утверждение для публикации рукописи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Информация об авторах

Шрамко Виктория Сергеевна – канд. мед. наук, науч. сотрудник, лаборатория клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, руководитель отдела клинико-биохимических и молекулярно-генетических методов исследований клиники, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, Nosova@211.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0436-2549>

Симонова Галина Ильинична – д-р мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, гл. науч. сотрудник, лаборатория этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, g.simonova2019@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4030-6130>

Щербакова Лилия Валерьевна – ст. науч. сотрудник, лаборатория клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, руководитель отдела внебюджетных работ, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, 9584792@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9270-9188>

Афанасьева Алёна Дмитриевна – канд. мед. наук, зав. лабораторией генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, alene.elene@gmail.com, 0000-0001-7875-1566

Баланова Юлия Андреевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник, отдел эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦ ТПМ, г. Москва, jbalanova@gnicpm.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8011-2798>

Имаева Асия Эмвяровна – д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник, отдел эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦ ТПМ, г. Москва, Almaeva@gnicpm.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9332-0622>

Шальнова Светлана Анатольевна – д-р мед. наук, профессор, руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦ ТПМ, г. Москва, SShalnova@gnicpm.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2087-6483>

Рагино Юлия Игоревна – д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, гл. науч. сотрудник, лаборатория клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, руководитель НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, ragino@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4936-8362>

(✉) **Шрамко Виктория Сергеевна**, Nosova@211.ru

Поступила в редакцию 01.07.2024;
одобрена после рецензирования 08.07.2024;
принята к публикации 12.09.2024