

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-5-2

Возможности использования электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов для диагностики стеатогепатита у пациентов с жировой болезнью печени

М.В. Кручинина^{1,2}, М.В. Паруликова¹, А.В. Белковец^{1,2}, А.А. Громов¹¹НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия²ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, Новосибирск, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучение возможностей использования электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов для дифференцирования стеатогепатита от стеатоза печени.

Материал и методы: обследованы 84 мужчины (средний возраст $48,9 \pm 2,5$ года) с жировой болезнью печени, диагностированной при ультразвуковом исследовании органов брюшной полости. Выраженность фиброза печени, которая не превышала 1-ю степень, устанавливали методом непрямой эластометрии на аппарате FibroScan® 502 (Echosens, Франция) с подтверждением с помощью тест-системы FibroTest-ActiTest (BioPredictive, Франция). По степени некровоспалительной активности в печени, оцениваемой с помощью той же тест-системы, пациентов распределили в 2 группы. В 1-ю группу ($n=44$) включили пациентов со стеатозом печени с минимальной гистологической активностью (A0–1); во 2-ю группу ($n=40$) вошли пациенты со стеатогепатитом с выраженной некровоспалительной активностью (A2–3). Электрические и вязкоупругие параметры эритроцитов определяли с помощью диэлектрофореза на 4 частотах неоднородного переменного электрического поля.

Результаты и обсуждение: наиболее значимыми электрическими и вязкоупругими показателями, позволяющими дифференцировать стеатогепатит от стеатоза печени, оказались сниженные значения амплитуды деформации на частоте 1 МГц ($p=0,0003$), дипольного момента ($p=0,009$), емкости ($p=0,014$) и поляризуемости клеток на частоте 1 МГц ($p=0,03$) и более высокие обобщенные показатели вязкости ($p=0,006$), жесткости ($p=0,005$), электропроводности ($p=0,008$). Диагностическая панель, включающая совокупность электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов, для дифференциации стеатогепатита от стеатоза продемонстрировала AUC 0,904, чувствительность 0,9, специфичность 0,83. Установлены корреляции параметров эритроцитов с показателями синдрома цитолиза (активность трансаминаз, уровни сывороточного железа, прямого билирубина) и сывороточными маркерами воспаления (фибриноген, С-реактивный белок, ферритин).

Заключение: электрические и вязкоупругие параметры эритроцитов, исследованные с помощью метода диэлектрофореза, следует рассматривать как новый перспективный подход в определении степени тяжести жировой болезни печени.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: жировая болезнь печени, стеатогепатит, стеатоз, электрические, вязкоупругие параметры, эритроциты, диэлектрофорез, диагностическая модель.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Кручинина М.В., Паруликова М.В., Белковец А.В., Громов А.А. Возможности использования электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов для диагностики стеатогепатита у пациентов с жировой болезнью печени. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(5):249–257. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-5-2.

Possibilities of using electrical and viscoelastic parameters of erythrocytes for the diagnosis of steatohepatitis in patients with fatty liver disease

M. V. Kruchinina^{1,2}, M. V. Parulikova¹, A. V. Belkovets^{1,2}, A. A. Gromov¹¹Research Institute for Therapy and Preventive Medicine — Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the RAS, Novosibirsk, Russian Federation²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to study the possibilities of using electrical and viscoelastic parameters of erythrocytes to differentiate steatohepatitis from liver steatosis.

Patients and Methods: 84 men (48.9 ± 2.5 years) with fatty liver disease diagnosed by abdominal ultrasound were examined. Liver fibrosis severity, which did not exceed grade 1, was determined by indirect elastometry on the FibroScan® 502 Echosens device (France), with confirmation using the FibroTest-ActiTest test system (BioPredictive, France). Patients were divided into 2 groups according to the severity of hepatic necroinflammatory activity, assessed using the same test system. Group 1 ($n=44$) included patients with hepatic steatosis with minimal histologic disease activity (A 0–1); group 2 ($n=40$) included patients with steatohepatitis with significant necro-inflammatory activity (A 2–3). The electrical and viscoelastic parameters of erythrocytes were determined by dielectrophoresis at 4 frequencies of an inhomogeneous alternating electric field.

Results and Discussion: the most significant electrical and viscoelastic indicators allowing to differentiate steatohepatitis from fatty liver disease were reduced values of strain amplitude at a frequency of 1 MHz ($p=0.0003$), dipole moment ($p=0.009$), capacity ($p=0.014$) and cell polarizability at a frequency of 1 MHz ($p=0.03$) and more high summarized viscosity ($p=0.006$), rigidity ($p=0.005$) and electrical conductivity ($p=0.008$). Diagnostic panel, including a set of electrical and viscoelastic parameters of erythrocytes, for the differentiation of steatohepatitis from steatosis demonstrated the following: AUC 0.904, sensitivity 0.9, specificity 0.83. Correlations of erythrocyte parameters with indicators of cytolysis syndrome (transaminase activity, serum iron levels, direct bilirubin) and serum inflammatory markers (fibrinogen, C-reactive protein, ferritin) were established.

Conclusion: the electrical and viscoelastic parameters of erythrocytes studied using the dielectrophoresis should be considered as a new promising method in determining the severity of fatty liver disease.

KEYWORDS: fatty liver disease, steatohepatitis, steatosis, electrical and viscoelastic parameters, erythrocytes, dielectrophoresis, diagnostic model.

FOR CITATION: Kruchinina M.V., Parulikova M.V., Belkovets A.V., Gromov A.A. Possibilities of using electrical and viscoelastic parameters of erythrocytes for the diagnosis of steatohepatitis in patients with fatty liver disease. *Russian Medical Inquiry*. 2023;7(5):249–257 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-5-2.

ВВЕДЕНИЕ

Жировая болезнь печени (ЖБП) различной этиологии, включающая неалкогольную (НАЖБП) и алкогольную жировую болезнь печени (АЖБП), — актуальная проблема здравоохранения в связи с высокой распространенностью и потенциальным прогрессированием в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному [1, 2]. Прогрессирование ассоциировано со стеатогепатитом, представляющим сложный спектр патологических изменений в печени, включая, кроме стеатоза, воспаление, апоптоз, некроз и фиброз [3, 4]. Именно поэтому разграничение стеатоза и стеатогепатита при ЖБП столь важная, но не простая задача.

«Золотой стандарт» диагностики ЖБП, включая стеатогепатит, — биопсия печени, поскольку ни один из доступных неинвазивных тестов не обладает приемлемой точностью [5]. Гистологическое исследование биоптата позволяет оценить степень стеатоза, некротических изменений, фиброза, определить активность и стадию болезни. Однако в реальной практике использование биопсии ограничено целым рядом факторов, таких как инвазивность и вероятность осложнений, оценка очень малой части органа, что при мозаичном поражении печени снижает точность диагностики, и т. д. [6]. Именно поэтому большое значение приобретают неинвазивные способы оценки функции и структуры печени.

Среди визуализирующих методов в качестве первоочередного инструмента для диагностики стеатоза рекомендуется ультразвуковое исследование (УЗИ) печени, однако этот метод не позволяет разграничить стеатоз и стеатогепатит [6]. Возможность количественной оценки стеатоза печени путем измерения ультразвукового ослабления эховолны, именуемого контролируемым параметром затухания, — CAP-функция была реализована на устройстве FibroScan [7]. Еще более точный метод диагностики и оценки степени выраженности стеатоза — магнитно-резонансная спектроскопия [8]. Однако оба подхода не позволяют оценить наличие активного воспаления в печени.

Для диагностики стеатоза было предложено несколько лабораторных методов: применение SteatoTest™, определение индекса ожирения печени (FLI), индекса стеатоза печени (HSI), индекса накопления липидов, индексов NASH и ASH, а также показателя содержания жира в печени при НАЖБП (NAFLD-LFS) [9]. Однако диагностические характеристики данных тестов трудносопоставимы в случае определения стеатоза, а при установлении выраженности стеатогепатита необходима информация о его этиологии (неалкогольная или алкогольная), которая не всегда очевидна.

Для неинвазивной диагностики неалкогольного стеатогепатита было предложено несколько маркеров или показателей, таких как фрагменты цитокератина 18, комбинация клинических показателей, комбинация клинических показателей с мутацией *I148M* в гене *PNPLA3*, оценки на основе метаболомики или липидомики, а также методы визуализации. Однако противоречивые результаты, отсутствие валидационных исследований и ряда параметров, включенных во многие шкалы оценки, ограничивают рекомендации относительно применения предлагаемых инструментов в клинической практике [8, 10]. Именно поэтому продолжается поиск новых малоинвазивных и доступных маркеров, позволяющих дифференцировать стеатоз от стеатогепатита.

В проведенных нами ранее исследованиях показаны особенности электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов у пациентов с диффузной патологией печени различного генеза [11], при разных стадиях заболевания [12], степени фиброза [13], применение их для различения пациентов с ЖБП алкогольного и неалкогольного генеза [14].

Цель исследования: изучение возможностей использования электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов для дифференцирования стеатогепатита от стеатоза печени.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено сравнительное нерандомизированное открытое исследование серии случаев. Обследованы 84 мужчины (средний возраст $48,9 \pm 2,5$ года) с ЖБП по данным УЗИ органов брюшной полости. Степень выраженности фиброза печени устанавливали методом непрямой эластомерии на аппарате FibroScan® 502 (Echosens, Франция) с разграничением стадии фиброза по шкале METAVIR от F0 до F4. У всех обследованных она не превышала 1-ю степень, что было подтверждено алгоритмом FibroTest в составе FibroTest-ActiTest (BioPredictive, Франция) [5]. Степень некрвоспалительной активности в печени определяли с помощью алгоритма ActiTest в составе FibroTest-ActiTest, предполагающего определение 6 биохимических параметров: α_2 -макроглобулина, гаптоглобина, аполипопротеина A1, общего билирубина, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), аланинаминотрансферазы (АЛТ).

Пациентов распределили в 2 группы в зависимости от степени активности некрвоспалительного процесса. В 1-ю группу ($n=44$) включили пациентов со стеатозом, у которых определялась минимальная гистологическая

активность (A0–1); во 2-ю группу (n=40) вошли пациенты со стеатогепатитом с показателями выраженной некровоспалительной активности (A2–3). Пациенты со стеатозом и стеатогепатитом были сопоставимы по возрасту, этиологии ЖБП, показателям липидного профиля и пуринового обмена.

Отсутствие серологических маркеров, определяемых методом иммуноферментного анализа (ИФА), и/или ДНК и РНК вирусов, определяемых методом полимеразной цепной реакции, исключали вирусную этиологию заболевания. Алкогольный генез стеатоза устанавливали по данным о потреблении алкоголя в настоящее время и в анамнезе с использованием стандартного опроса о стиле потребления алкоголя, в том числе с помощью опросников CAGE, AUDIT. НАЖБП диагностирована в соответствии с критериями клинических рекомендаций [15]. В случае регулярного потребления пациентами алкоголя и проявлений у них метаболического синдрома этиологию ЖБП считали смешанной (метаболическая + алкогольная) и диагностировали ее согласно рекомендациям экспертов Всероссийского научного общества кардиологов¹.

Пациентам проведено комплексное клинико-инструментальное обследование, включающее изучение показателей красной крови и биохимическое исследование.

Наличие или отсутствие инсулинорезистентности оценивали на основании расчетного индекса Саго [16]:

$$\text{Индекс Саго} = \frac{\text{глюкоза (ммоль/л) натощак}}{\text{инсулин (мкЕд/мл) натощак}}$$

Значения индекса <0,33 свидетельствовали о наличии инсулинорезистентности.

Также рассчитывали NAFLD-LFS по формуле [17]:

$$\text{NAFLD-LFS} = -2,89 + 1,18 \times (\text{МС: да} - 1, \text{ нет} - 0) + 0,45 \times (\text{СД2: да} - 2, \text{ нет} - 0) + 0,15 \times \text{инсулин (мкЕд/мл)} + 0,04 \times \text{АСТ (Ед/л)} - 0,94 \times \frac{(\text{АСТ (Ед/л)})}{(\text{АЛТ (Ед/л)})}$$

где МС — метаболический синдром, СД2 — сахарный диабет 2 типа, АЛТ — активность аланинаминотрансферазы, АСТ — активность аспартатаминотрансферазы.

У всех обследованных изучены параметры электрических и вязкоупругих характеристик эритроцитов методом диэлектрофореза в неоднородном переменном электрическом поле с помощью электрооптической системы детекции клеток [11]. Оценивали средний диаметр эритроцитов (мкм), относительное количество дискоцитов (%), сфероцитов (%), деформированных клеток (%), поляризуемость клеток на разных частотах диапазона (м³), относительную поляризуемость (соотношение величины показателя на частоте 1 МГц к величине на частоте 0,1 МГц), обобщенные показатели жесткости (Н/м), вязкости (Па·с), электропроводность мембран (См/м), индексы деструкции (на разных частотах диапазона) (%) и агрегации (усл. ед.), амплитуду деформации эритроцитов на частоте 1 МГц (м), степень деформации клеток на частоте 0,5 МГц (%), емкость мембран эритроцитов (Ф), скорость движения клеток к электродам (мкм/с), положение равновесной частоты (Гц), величину дипольного момента (Кл·м). Для распознавания образа клеток и компьютерной обработки данных использовали пакет оригинальных программ CELLFIND (Россия). Ошибка воспроизводимости метода составила 7–12%.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием программы IBM SPSS Statistics 26.0 (IBM, США). Определяли характер распределения количественных признаков методом Колмогорова — Смирнова. В случае нормального распределения вычисляли среднее значение (M) и стандартную ошибку средней арифметической (m) (M±m). При сравнении двух выборок с нормальным распределением использовали t-тест Стьюдента. При отсутствии нормального распределения вычисляли медиану (Me), верхний и нижний квартиль (Me [Q1; Q3]) достоверность различия показателей оценивали с помощью непараметрических критериев (U-критерий Манна — Уитни, Краскела — Уоллиса, χ² критерий Пирсона). Для оценки статистической значимости различий относительных показателей использован χ² критерий Пирсона. Связи между признаками для интервальных и порядковых переменных оценивали ранговым коэффициентом корреляции Спирмена. Для определения параметров эритроцитов, которые могут служить потенциальными маркерами для дифференцирования стеатогепатита и стеатоза печени, проводили процедуру нормализации показателей с последующим использованием метода Volcano plot (непарная статистика). Диагностическую точность показателей эритроцитов в качестве биомаркеров стадии заболевания оценивали с помощью ROC-анализа. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости нулевой гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Исследование одобрено этическим комитетом НИИТГМ — филиалом ИЦиГ СО РАН (протокол заседания № 122 от 29.11.2016). Все обследуемые дали информированное согласие на участие в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В 1-й группе у 11 (25%) пациентов диагностировали АЖБП, у 10 (22,7%) — НАЖБП, у 23 (52,3%) этиология ЖБП оказалась смешанной (метаболическая + алкогольная). Во 2-й группе у 12 (30%) пациентов стеатогепатит был алкогольного генеза, у 10 (25%) — неалкогольного, у 18 (45%) — смешанного. В группе пациентов со стеатогепатитом статистически значимо выше были показатели синдрома цитолиза (активность трансаминаз, уровни билирубина, сывороточного железа) (p<0,05) и маркеры воспаления (фибриноген, С-реактивный белок (СРБ), ферритин) (p<0,05). Индекс Саго свидетельствовал о наличии инсулинорезистентности у большей части пациентов обеих групп. Индекс NAFLD-LFS не различался в обеих группах, поскольку в них преобладали пациенты с метаболическим синдромом.

Клинико-биохимические показатели пациентов исследуемых групп представлены в таблице 1.

У пациентов обеих групп исследованы электрические и вязкоупругие параметры эритроцитов методом диэлектрофореза.

Размер эритроцитов у пациентов со стеатогепатитом и стеатозом не различался, однако среди пациентов со стеатогепатитом количество сфероцитов (p=0,024) и деформированных клеток (p=0,005) оказалось значимо больше (табл. 2). Снижение количества дискоцитов (p=0,03) ассоциировано с внутриклеточным энергодефицитом [18]. У пациентов со стеатогепатитом была снижена амплитуда

¹ Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (2-й пересмотр). Практическая медицина. 2010;5(44):81–101.

Таблица 1. Клинико-биохимические показатели у пациентов с жировой болезнью печени (M±m)**Table 1.** Clinical and biochemical parameters in patients with fatty liver disease (M±m)

Показатель / Indicator	1-я группа / Group 1 (n=44)	2-я группа / Group 2 (n=40)	p
Возраст, годы / Age, g	47,8±2,3	48,9±2,0	0,719
Индекс массы тела, кг/м ² / Body mass index, kg/m ²	33,9±0,91	32,8±0,85	0,379
Окружность талии, см / Waist circumference, cm	110,7±2,7	107,9±1,9	0,398
Инсулин сыворотки, мкЕд/мл / Serum insulin, mcU/mL	33,82±2,5	34,1±2,8	0,940
Общий холестерин, мг/дл / Total cholesterol, mg/dL	247±8,5	251,2±7,9	0,718
Холестерин липопротеинов высокой плотности, мг/дл High-density lipoprotein cholesterol, mg/dL	37,2±2,1	36,9±1,98	0,917
Холестерин липопротеинов низкой плотности, мг/дл Low-density lipoprotein cholesterol, mg/dL	172,5±7,9	180,4±6,9	0,453
Триглицериды, мг/дл / Triglycerides, mg/dL	215,8±11,9	227,4±12,7	0,506
Глюкоза крови натощак, ммоль/л / Fasting blood glucose, mmol/L	6,82±0,45	6,95±0,68	0,873
Общий белок, г/л / Total protein, g/L	71,4±0,62	72,5±0,74	0,257
Альбумин, г/л / Albumin, g/L	45,6±0,51	44,8±0,66	0,340
АЛТ, Ед/л / ALT, U/L	19,8±7,6	54,9±6,1	0,0005
АСТ, Ед/л / AST, U/L	21,7±8,2	60,4±7,5	0,0008
Коэффициент Де Ритиса (АСТ/АЛТ) / De Ritis ratio (AST/ALT ratio)	0,98±0,04	1,06±0,05	0,215
ГГТП, Ед/л / GGT, U/L	38,6±4,2	42,4±3,8	0,504
Щелочная фосфатаза (ЩФ), Ед/л / Alkaline phosphatase (ALP), U/L	145,2±7,2	157,3±8,4	0,277
Общий билирубин, мкмоль/л / Total bilirubin, μmol/L	15,7±4,62	32,4±5,98	0,029
Прямой билирубин, мкмоль/л / Direct bilirubin, μmol/L	3,25±0,92	7,54±1,25	0,007
Мочевая кислота, мг/дл / Uric acid, mg/dL	420,9±9,5	417,5±10,2	0,807
Креатинин, мкмоль/л / Creatinine, μmol/L	89,2±2,9	94,8±2,5	0,147
Мочевина, ммоль/л / Urea, mmol/L	6,57±0,42	6,98±0,57	0,564
Железо сыворотки, мкмоль/л / Serum iron, μmol/L	15,9±1,81	24,8±1,77	0,0007
Эластичность печени, кПа / Hepatic elasticity, kPa	5,57±1,55	6,18±2,98	0,856
NAFLD-LFS	3,42±0,33	2,98±0,45	0,432
Индекс CARO / CARO index	0,24±0,09	0,23±0,08	0,934
Фибриноген, г/л / Fibrinogen, g/L	2,29±0,64	4,59±0,91	0,041
СРБ, мг/л / CRP, mg/L	2,33±0,86	5,78±0,94	0,008
Ферритин, мкг/л / Ferritin, μg/L	187,8±28,9	337,7±21,2	0,00007

да деформации на высоких частотах электрического поля ($p < 0,001$ и $p = 0,002$ на 1 МГц и 0,5 МГц соответственно) с увеличением обобщенных показателей жесткости ($p = 0,004$) и вязкости ($p = 0,006$) по сравнению с пациентами со стеатозом (рис. 1). Уменьшение способности эритроцитов к деформации приводит к снижению высвобождения кислорода и внутриэритроцитарного оксида азота в тканях [19], в том числе в печени, способствуя нарастанию ишемии и гипоксии — факторов повреждения гепатоцитов и триггеров фиброгенеза [20]. При продукции активных форм кислорода (АФК) нарушается деформируемость эритро-

цитов с одновременной деградацией мембранных белков, индукцией перекисного окисления фосфолипидов эритроцитарной мембраны, набуханием эритроцитов, образованием метгемоглобина, окислительным гемолизом [21]. Внеклеточные АФК, по-видимому, индуцируют перекисное окисление липидов эритроцитов, в то время как внутриклеточная генерация АФК сшивает мембранные белки, включая гемоглобин-мембранные поперечные связи [20].

Равновесная частота (отражающая токсическое воздействие на эритроциты циркулирующих свободных жирных кислот, цитокинов с измененными профилями и хемоки-

Таблица 2. Электрические и вязкоупругие показатели эритроцитов у пациентов со стеатозом и стеатогепатитом (Me [Q1; Q3])**Table 2.** Electrical and viscoelastic parameters of erythrocytes in patients with steatosis and steatohepatitis (Me [Q1; Q3])

Показатель / Indicator	1-я группа (n=44) / Group 1 (n=44)	2-я группа / Group 2 (n=40)	p
Средний диаметр эритроцита, мкм / Mean cell diameter, μm	7,58 [7,52; 7,56]	7,52 [7,50; 7,54]	0,625
Доля дискоцитов, % / Discocyte rate, %	70,4 [63,4; 75,2]	64,2 [48,1; 69,7]	0,03
Доля сфероцитов, % / Spherocyte rate, %	18,5 [14,1; 20,7]	31,4 [27,1; 40,7]	0,024
Доля деформированных клеток, % / Distorted cell rate, %	24,4 [20,5; 26,9]	35,8 [31,3; 42,8]	0,005
Амплитуда деформации на частоте 1 МГц, м Deformation amplitude at a frequency of 1 MHz, m	$6,6 \cdot 10^{-6}$ [$5,8 \cdot 10^{-6}$; $6,9 \cdot 10^{-6}$]	$5,9 \cdot 10^{-6}$ [$5,4 \cdot 10^{-6}$; $6,3 \cdot 10^{-6}$]	0,001
Степень изменения амплитуды деформации на частоте 0,5 МГц, % Deformation amplitude variation at a frequency of 0.5 MHz, %	54 [42; 62]	38 [32; 43]	0,002
Обобщенный показатель жесткости, Н/м / Summarized rigidity, N/m	$8,99 \cdot 10^{-6}$ [$8,47 \cdot 10^{-6}$; $9,31 \cdot 10^{-6}$]	$9,41 \cdot 10^{-6}$ [$9,02 \cdot 10^{-6}$; $9,85 \cdot 10^{-6}$]	0,004
Обобщенный показатель вязкости, Па \times с / Summarized viscosity, Pa \times s	0,69 [0,64; 0,71]	0,72 [0,68; 0,73]	0,006
Емкость клеточной мембраны, Ф / Cell membrane capacitance, F	$5,02 \cdot 10^{-14}$ [$3,78 \cdot 10^{-14}$; $7,33 \cdot 10^{-14}$]	$3,25 \cdot 10^{-14}$ [$1,88 \cdot 10^{-14}$; $6,03 \cdot 10^{-14}$]	0,001
Электропроводность, См/м / Electrical conductivity, S/m	$6,32 \cdot 10^{-5}$ [$5,57 \cdot 10^{-5}$; $8,12 \cdot 10^{-5}$]	$7,83 \cdot 10^{-5}$ [$6,12 \cdot 10^{-5}$; $9,1 \cdot 10^{-5}$]	0,004
Скорость движения эритроцитов к электродам, мкм/с RBC velocity to the electrodes, $\mu\text{m/s}$	5,4 [4,1; 6,8]	4,2 [3,6; 5,2]	0,02
Положение равновесной частоты, Гц / Equilibrium frequency, Hz	$0,39 \cdot 10^6$ [$0,29 \cdot 10^6$; $1,22 \cdot 10^6$]	$1,19 \cdot 10^6$ [$0,34 \cdot 10^6$; $1,93 \cdot 10^6$]	0,049
Дипольный момент, Кл \times м / Dipole moment, C \times m	$5,72 \cdot 10^{-21}$ [$5,04 \cdot 10^{-21}$; $6,57 \cdot 10^{-21}$]	$4,0 \cdot 10^{-21}$ [$3,4 \cdot 10^{-21}$; $4,8 \cdot 10^{-21}$]	0,001
Индекс агрегации эритроцитов, усл. коэффициент RBC aggregation index, conditional rate	0,67 [0,63; 0,73]	0,68 [0,63; 0,74]	0,570

нов [12]) у пациентов со стеатогепатитом оказалась сдвинутой в высокочастотный диапазон по сравнению с лицами со стеатозом ($p=0,049$). В группе со стеатогепатитом обнаружены косвенные признаки модификации структуры мембран эритроцитов: статистически значимое снижение показателей дипольного момента ($p<0,001$) и скорости движения клеток к электродам ($p=0,02$), ассоциированные с уменьшением поверхностного отрицательного заряда эритроцитов [22]. Одна из возможных причин наблюдаемых изменений — адсорбция на поверхности клеток крупномолекулярных белков, в том числе маркеров воспаления [23]. Действительно, корреляционный анализ позволил выявить связь между величинами дипольного момента, скоростью движения эритроцитов к электродам и уровнями фибриногена ($r=-0,675$, $p<0,0001$ для дипольного момента, $r=-0,428$, $p=0,042$ для скорости), СРБ ($r=-0,507$, $p=0,004$ для дипольного момента, $r=-0,534$, $p=0,004$ для скорости), ферритина ($r=-0,417$, $p=0,032$ для дипольного момента, $r=-0,411$, $p=0,007$ для скорости).

Повышенный показатель электропроводности ($p=0,004$) и сниженный — емкости мембран клеток ($p<0,001$) у пациентов со стеатогепатитом свидетельствуют об утолщении мембран с повышением способности проводить электрический ток [12]. Подобные сдвиги могут быть обусловлены изменением соотношения в мембранах эритроцитов холестерина и фосфолипидов, уменьшением фракций легкоокисляемых фосфолипидов, изменением профиля жирных кислот (повышение уровней насыщенных, мононенасыщенных, линолевой, омега-6 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) и снижение — омега-3 ПНЖК, увеличение активности элонгазы (белка

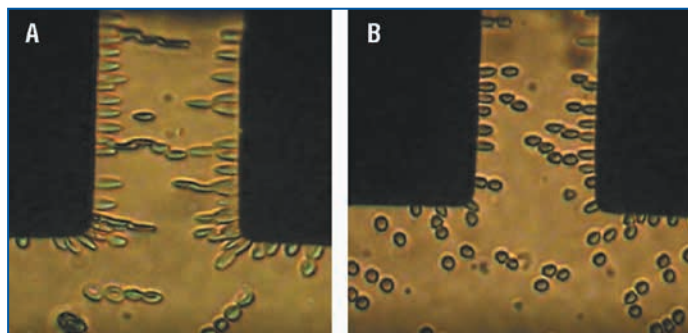


Рис. 1. Данные исследования клеток методом диэлектрофореза в неоднородном переменном электрическом поле с помощью электрооптической системы детекции клеток. Умеренное снижение амплитуды деформации эритроцитов при стеатозе печени (А) и выраженное — при стеатогепатите (В)

Fig. 1. Data from the dielectrophoresis study of cells in inhomogeneous alternating electric field using an electro-optical biosensor system for cell detection. Moderate decrease in the deformation amplitude of RBC in fatty liver disease (A), and significant decrease — in steatohepatitis (B)

ELOVL6), показателя липогенеза *de novo* — C16:0/C18:2n-6 и снижение активности стеароил-КоА-десатуразы 1) [24] и связанной с этим нарушением активности вискозитропных трансмембранных ферментов [18].

Метод диэлектрофореза позволяет исследовать показатели поляризуемости и гемолиза эритроцитов на разных частотах электрического поля, которые служат моделью воздействия стресса различной интенсивности [12].

Таблица 3. Индексы деструкции эритроцитов и показатели поляризуемости у пациентов со стеатогепатитом и стеатозом (Me [Q1; Q3])**Table 3.** RBC destruction and polarizability indices in patients with steatohepatitis and steatosis (Me [Q1; Q3])

Показатель / Indicator	1-я группа (n=44) / Group 1 (n=44)	2-я группа (n=40) / Group 2 (n=40)	p
Индекс деструкции эритроцитов на частоте 1 МГц, % RBC destruction index at a frequency of 1 MHz, %	1,8 [1,2; 2,1]	4,2 [3,7; 4,9]	0,001
Индекс деструкции эритроцитов на частоте 0,5 МГц, % RBC destruction index at a frequency of 0,5 MHz, %	1,6 [1,0; 1,8]	3,9 [3,1; 4,6]	0,002
Индекс деструкции эритроцитов на частоте 0,1 МГц, % RBC destruction index at a frequency of 0,1 MHz, %	1,5 [0,9; 1,9]	1,6 [1,2; 2,1]	0,511
Индекс деструкции эритроцитов на частоте 0,05 МГц, % RBC destruction index at a frequency of 0,05 MHz, %	1,1 [0,8; 1,5]	1,4 [1,1; 1,9]	0,672
Поляризуемость на частоте 1 МГц, м ³ Polarizability at a frequency of 1 MHz, m ³	4,6·10 ⁻¹⁵ [4,4·10 ⁻¹⁵ ; 4,9·10 ⁻¹⁵]	4,3·10 ⁻¹⁵ [4,1·10 ⁻¹⁵ ; 4,5·10 ⁻¹⁵]	0,0001
Поляризуемость на частоте 0,5 МГц, м ³ Polarizability at a frequency of 0,5 MHz, m ³	3,99·10 ⁻¹⁵ [3,8·10 ⁻¹⁵ ; 4,4·10 ⁻¹⁵]	3,14·10 ⁻¹⁵ [2,69·10 ⁻¹⁵ ; 3,9·10 ⁻¹⁵]	0,0001
Поляризуемость на частоте 0,1 МГц, м ³ Polarizability at a frequency of 0,1 MHz, m ³	-3,25·10 ⁻¹⁵ [-2,92·10 ⁻¹⁵ ; -4,15·10 ⁻¹⁵]	-3,11·10 ⁻¹⁵ [-2,64·10 ⁻¹⁵ ; -3,9·10 ⁻¹⁵]	0,158
Поляризуемость на частоте 0,05 МГц, м ³ Polarizability at a frequency of 0,05 MHz, m ³	-4,12·10 ⁻¹⁵ [-3,94·10 ⁻¹⁵ ; -5,19·10 ⁻¹⁵]	-3,74·10 ⁻¹⁵ [-3,22·10 ⁻¹⁵ ; -4,81·10 ⁻¹⁵]	0,327
Относительная поляризуемость / Relative polarizability	1,11 [0,80; 1,42]	0,78 [0,49; 0,96]	0,015

Поляризуемость клеток отражает уровень их биологической активности, жизнеспособности. Клетки в предгемолитическом состоянии продемонстрировали низкие уровни поляризуемости [25]. У пациентов со стеатогепатитом были статистически значимо снижены уровни поляризуемости на высоких частотах электрического поля — 1 МГц ($p < 0,001$) и 0,5 МГц ($p = 0,002$), а также относительной поляризуемости ($p = 0,015$), ассоциированной с адаптационными возможностями клеток [12]. Индекс деструкции также оказался значимо выше на высоких частотах при наличии воспаления по сравнению со стеатозом ($p < 0,0001$). Выявленные изменения свидетельствуют о том, что функциональные различия между клетками пациентов со стеатогепатитом и стеатозом проявляются при воздействии на клетки выраженного стресса. В случае стресса низкой интенсивности поведение клеток в переменном электрическом поле не различалось (табл. 3).

Исследование корреляций между электрическими, вязкоупругими параметрами эритроцитов и биохимическими показателями выявило обратную связь с амплитудой деформации эритроцитов, поляризуемостью на частоте 1 МГц, скоростью движения к электродам, величиной дипольного момента, емкостью мембран и показателями синдрома цитолиза, а также маркерами воспаления. Корреляции доли деформированных клеток, обобщенных показателей вязкости, жесткости, электропроводности и положения равновесной частоты с теми же биохимическими параметрами оказались прямыми (табл. 4).

В клинической практике повышение активности АЛТ, АСТ расценивают как проявление стеатогепатита при наличии ЖБП, хотя референтные уровни аминотрансфераз не исключают наличие воспаления в ткани печени [25]. Повышение активности трансаминаз — проявление синдрома цитолиза, обусловленного нарушением проницаемости мембран гепатоцитов и их органелл, что приводит

к выделению составных частей клеток в межклеточное пространство и кровь [26]. Повышенная активность трансаминаз в настоящем исследовании ассоциировалась с более значимыми изменениями эритроцитов: большей долей деформированных клеток с меньшей амплитудой деформации, а также со сниженным поверхностным зарядом.

Для выявления параметров эритроцитов, наиболее значимых для различения стеатогепатита и стеатоза (потенциальных биомаркеров стеатогепатита), значения показателей были нормализованы с последующим использованием метода Volcano plot (табл. 5).

Наиболее значимы для различения стеатогепатита и стеатоза оказались показатели вязкоупругих свойств эритроцитов — амплитуда деформации на частоте 1 МГц, обобщенные показатели вязкости, жесткости, параметры, отражающие состояние мембран клеток, — дипольный момент, электропроводность, емкость и поляризуемость клеток на частоте 1 МГц, отражающая резистентность эритроцитов.

Данные параметры были объединены в одну диагностическую панель и при проведении ROC-анализа для различения стеатогепатита и стеатоза продемонстрировали чувствительность 0,9, специфичность 0,83 (рис. 2).

Представленная модель показала высокую диагностическую точность при дифференцировании стеатогепатита от стеатоза, что, вероятно, обусловлено тесными ассоциациями электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов с показателями синдрома цитолиза, маркерами воспаления. Предложенный подход к диагностике стеатогепатита следует считать перспективным, поскольку традиционно используемые показатели для оценки наличия стеатогепатита могут оставаться в пределах референтных значений. Низкие время- и трудозатратность метода диэлектрофореза позволяют в короткие сроки выявлять пациентов со стеатогепатитом, нуждающихся в углубленном обследовании. Использование данного подхода в процес-

Таблица 4. Коэффициенты корреляции вязкоупругих и электрических характеристик эритроцитов с биохимическими показателями у пациентов с ЖБП, r(p)

Table 4. Correlation coefficients of viscoelastic and electrical characteristics of RBC with biochemical parameters in patients with fatty liver disease, r(p)

Показатель эритроцитов / Indicator of RBC	Фибриноген Fibrinogen	СРБ CRP	Ферритин Ferritin	АЛТ ALT	АСТ AST	Железо сыворотки Serum iron	Прямой билирубин / Direct bilirubin
Доля деформированных клеток / Distorted cell rate	0,244 (0,029)	0,365 (0,002)	0,265 (0,034)	0,314 (0,005)	0,405 (0,0001)	0,214 (0,075)	0,411 (0,005)
Амплитуда деформации на частоте 1 МГц Deformation amplitude at a frequency of 1 MHz	-0,586 (0,0001)	-0,549 (0,0001)	-0,407 (0,002)	-0,277 (0,013)	-0,264 (0,028)	-0,318 (0,007)	-0,252 (0,006)
Степень изменения амплитуды деформации на частоте 0,5 МГц Deformation amplitude variation at a frequency of 0,5 MHz	-0,616 (0,0005)	-0,602 (0,0007)	-0,511 (0,004)	-0,227 (0,034)	-0,199 (0,077)	-0,324 (0,006)	-0,339 (0,014)
Обобщенный показатель жесткости Summarized rigidity	0,601 (0,0001)	0,585 (0,0003)	0,387 (0,004)	0,287 (0,01)	0,257 (0,021)	0,339 (0,004)	0,256 (0,006)
Обобщенный показатель вязкости Summarized viscosity	0,62 (0,0001)	0,603 (0,0001)	0,411 (0,007)	0,307 (0,006)	0,291 (0,009)	0,359 (0,002)	0,234 (0,05)
Поляризуемость на частоте 1 МГц Polarizability at a frequency of 1 MHz	-0,479 (0,0002)	-0,508 (0,0001)	-0,374 (0,004)	-0,451 (0,01)	-0,571 (0,02)	-0,514 (0,002)	-0,375 (0,006)
Электропроводность / Electrical conductivity	0,208 (0,064)	0,298 (0,011)	0,314 (0,003)	н / not sign.	н / not sign.	0,451 (0,008)	н / not sign.
Емкость клеточной мембраны / Cell membrane capacitance	-0,421 (0,005)	-0,241 (0,043)	-0,371 (0,003)	н / not sign.	н / not sign.	н / not sign.	н / not sign.
Скорость движения эритроцитов к электродам RBC velocity to the electrodes	-0,428 (0,042)	-0,534 (0,004)	-0,411 (0,007)	н / not sign.	н / not sign.	н / not sign.	н / not sign.
Положение равновесной частоты / Equilibrium frequency	0,293 (0,008)	0,355 (0,002)	0,211 (0,03)	0,212 (0,059)	0,228 (0,042)	0,243 (0,043)	0,355 (0,05)
Дипольный момент / Dipole moment	-0,675 (0,0001)	-0,507 (0,004)	-0,417 (0,032)	-0,47 (0,01)	-0,53 (0,017)	-0,45 (0,04)	-0,57 (0,01)

Примечание: н — корреляция статистически незначима.

Note: not sign. — correlation is statistically not significant.

Таблица 5. Электрические и вязкоупругие параметры эритроцитов, исследованные методом Volcano plot, у пациентов с ЖБП

Table 5. Electrical and viscoelastic parameters of RBC analyzed by the Volcano plot method in patients with fatty liver disease

Электрические и вязкоупругие параметры эритроцитов Electrical and viscoelastic parameters of RBC	Кратность изменений (FC) / Fold change (FC)	log2 (FC)	p	-log10 (p)
Амплитуда деформации на частоте 1 МГц, м / Deformation amplitude at a frequency of 1 MHz, m	0,5152	-0,9832	0,00032	3,3671
Обобщенный показатель жесткости, Н/м / Summarized rigidity, N/m	1,7119	0,5987	0,00572	2,1911
Обобщенный показатель вязкости, Па×с / Summarized viscosity, Pa×s	1,6542	0,6234	0,00671	2,0473
Электропроводность, См/м / Electrical conductivity, S/m	1,4912	0,59243	0,00812	2,0023
Дипольный момент, Кл×м / Dipole moment, C×m	0,7775	-0,3948	0,0091346	1,9521
Емкость клеточной мембраны, Ф / Cell membrane capacitance, F	0,4064	-0,4971	0,01415	1,8842
Поляризуемость на частоте 1 МГц, м³ / Polarizability at a frequency of 1 MHz, m³	0,5634	-0,5367	0,0347	1,7061

се лечения даст возможность объективизировать его эффективность.

Ограничения настоящего исследования: небольшой объем обследованных, анализ корреляций параметров эритроцитов с ограниченным перечнем показателей,

отсутствие определения параметров эритроцитов, ассоциированных со стеатогепатитом при различном генезе ЖБП. В последующем предполагается валидизация предложенной диагностической модели на популяционном уровне.

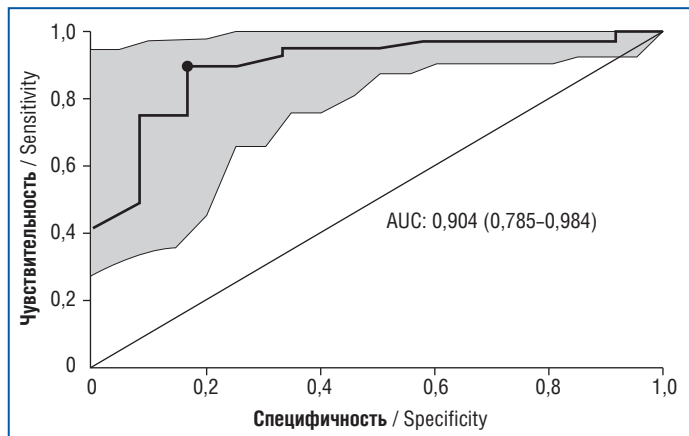


Рис. 2. ROC-кривая панели электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов при дифференцировании стеатоза печени от стеатогепатита

Figure 2. ROC curve of the "panel" of RBC electrical and viscoelastic parameters in the differentiation of liver steatosis from steatohepatitis

Выводы

1. Исследование электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов у пациентов с ЖБП позволило выявить ряд особенностей, ассоциированных с наличием стеатогепатита в отличие от стеатоза печени: снижение амплитуды деформации ($p=0,0003$), дипольного момента ($p=0,009$), емкости ($p=0,014$) и поляризуемости клеток на частоте 1 МГц ($p=0,03$), а также более высокие уровни обобщенных показателей вязкости ($p=0,006$), жесткости ($p=0,005$), электропроводности ($p=0,008$) (метод Volcano plot).
2. Диагностическая панель, включающая совокупность электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов, для дифференцирования стеатогепатита от стеатоза продемонстрировала AUC 0,904, чувствительность 0,9, специфичность 0,83.
3. Установлены корреляции параметров эритроцитов с показателями синдрома цитолиза (активность трансаминаз, уровни сывороточного железа, прямого билирубина) и сывороточными маркерами воспаления (фибриноген, СРБ, ферритин).
4. Электрические и вязкоупругие параметры эритроцитов, исследованные с помощью метода диэлектрофореза, следует рассматривать как новый перспективный подход в определении степени тяжести ЖБП.

Литература / References

1. Pafili K., Roden M. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) from pathogenesis to treatment concepts in humans. *Mol Metab.* 2021;50:101122. DOI: 10.1016/j.molmet.2020.101122.
2. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016;64(6):1388–402. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.004.
3. Singh S., Allen A.M., Wang Z. et al. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13:643–654. DOI: 10.1016/j.cgh.2014.04.014.
4. Luci C., Bourinet M., Leclère P.S. et al. Chronic Inflammation in Non-Alcoholic Steatohepatitis: Molecular Mechanisms and Therapeutic Strategies. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:597648. DOI: 10.3389/fendo.2020.597648.
5. European Association for the Study of the Liver. Clinical Practice Guideline Panel; Chair: EASL Governing Board representative; Panel members: EASL

Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis — 2021 update. *J Hepatol.* 2021;75(3):659–689. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.05.025.

6. Sumida Y., Nakajima A., Itoh Y. Limitations of liver biopsy and non-invasive diagnostic tests for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(2):475–485. DOI: 10.3748/wjg.v20.i2.475.

7. Sasso M., Beaugrand M., de Ledinghen V. et al. Controlled attenuation parameter (CAP): a novel VCTE™ guided ultrasonic attenuation measurement for the evaluation of hepatic steatosis: preliminary study and validation in a cohort of patients with chronic liver disease from various causes. *Ultrasound Med Biol.* 2010;36(11):1825–1835. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2010.07.005.

8. Castera L., Friedrich-Rust M., Loomba R. Noninvasive assessment of liver disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2019;156(5):1264–1281.e4. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.12.036.

9. Stern C., Castera L. Non-invasive diagnosis of hepatic steatosis. *Hepatol Int.* 2017;11(1):70–78. DOI: 10.1007/s12072-016-9772-z.

10. Verhaegh P., Bavalia R., Winkens B. et al. Noninvasive Tests Do Not Accurately Differentiate Nonalcoholic Steatohepatitis From Simple Steatosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(6):837–861. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.08.024.

11. Кручинина М.В., Генералов В.М., Курилович С.А., Громов А.А. Диэлектрофорез эритроцитов в диагностике диффузных заболеваний печени различной этиологии. *Архив внутренней медицины.* 2011;(2):58–63. DOI: 10.20514/2226-6704-2011-0-2-58-63.

[Kruchinina M.V., Generalov V.M., Kurilovich S.A., Gromov A.A. Dielectrophoresis of erythrocyte in the diagnosis of diffuse liver diseases of various etiologies. *Archive of Internal Medicine.* 2011;(2):58–63 (in Russ.). DOI: 10.20514/2226-6704-2011-0-2-58-63.

12. Генералов В.М., Кручинина М.В., Дурыманов А.Г. и др. Диэлектрофорез в диагностике инфекционных и неинфекционных заболеваний. *Новосибирск: ЦЭРИС;* 2011.

[Generalov V.M., Kruchinina M.V., Durymanov A.G. et al. Dielectrophoresis in the diagnosis of infectious and non-infectious diseases. *Novosibirsk: TSARIS;* 2011 (in Russ.).]

13. Кручинина М.В., Курилович С.А., Громов А.А. и др. Способ комплексной оценки стадии фиброза печени: сопоставление оптического метода исследования эритроцитов и непрямого эластографии печени. *Архив внутренней медицины.* 2017;7(2):121–130. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-2-121-130.

[Kruchinina M.V., Kurilovich S.A., Gromov A.A. et al. Method of integrated assessment of liver fibrosis degree: a comparison of the optical method for the study of red blood cells and indirect elastography of the liver. *Archive of Internal Medicine.* 2017;7(2):121–130 (in Russ.). DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-2-121-130.

14. Кручинина М.В., Паруликова М.В., Громов А.А. и др. Острое воздействие этанола на эритроциты in vitro: новый подход к дифференциальной диагностике жировой болезни печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2019;172(12):122–134. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-172-12-122-134. [Kruchinina M.V., Parulikova M.V., Gromov A.A. et al. Acute effects of ethanol on erythrocytes in vitro: a new approach to the differential diagnosis of fatty liver disease. *Experimental and clinical gastroenterology.* 2019;172(12):122–134 (in Russ.). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-172-12-122-134.

15. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. *Рекомендации для терапевтов, 3-я версия. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2021;1(1):4–52. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52.

[Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Turkina S.V. et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnosis, treatment. *Recommendations for therapists, the third version. Experimental and clinical gastroenterology.* 2021;1(1):4–52 (in Russ.). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52.

16. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2016;26(2):24–42. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42.

[Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Pavlov C.S. et al. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2016;26(2):24–42 (in Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42.

17. Khang A.R., Lee H.W., Yi D. et al. The fatty liver index, a simple and useful predictor of metabolic syndrome: analysis of the Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2010–2011. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2019;12:181–190. DOI: 10.2147/DMSO.S189544.

18. Новицкий В.В., Рязанцева Н.В., Степова Е.А. Физиология и патофизиология эритроцита. *Томск: Изд-во ТГУ;* 2004.

- [Novitsky V.V., Ryazantseva N.V., Stepovaya E.A. Physiology and pathophysiology of erythrocyte. Tomsk: Publishing House of TSU; 2004 (in Russ.).]
19. Simmonds M.J., Detterich J.A., Connes P. Nitric oxide, vasodilation and the red blood cell. *Biorheology*. 2014;51(2–3):121–134. DOI: 10.3233/BIR-140653.
20. Подымова С.Д. Болезни печени: Руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство; 2018.
- [Podymova S.D. Liver diseases: A guide for doctors. M: Medical Information Agency; 2018 (in Russ.).]
21. Mohanty J.G., Nagababu E., Rifkind J.M. Red blood cell oxidative stress impairs oxygen delivery and induces red blood cell aging. *Front Physiol*. 2014;5:84. DOI: 10.3389/fphys.2014.00084.
22. Шиффман Ф.Дж. Патофизиология крови. Пер с англ. Жибурта Е.Б., Токарева Ю.Н. СПб.: БИНОМ, Невский диалог; 2000.
- [Schiffman F.J. Pathophysiology of blood. Translated from English. Zhiburt E.B., Tokareva Yu.N. St. Petersburg: BINOM, Nevsky Dialog; 2000 (in Russ.).]
23. Massaccesi L., Galliera E., Corsi Romanelli M.M. Erythrocytes as markers of oxidative stress related pathologies. *Mech Ageing Dev*. 2020;191:11333. DOI: 10.1016/j.mad.2020.111333.
24. Кручинина М.В., Паруликова М.В., Курилович С.А. и др. Уровни жирных кислот сыворотки крови и мембран эритроцитов могут быть использованы как биомаркеры для оценки тяжести НАЖБП. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;191(7):12–22. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-191-7-12-22.
- [Kruchinina M.V., Parulikova M.V., Kurilovich S.A. et al. Serum and erythrocyte membrane fatty acid levels may be used as biomarkers to assess the severity of NAFLD. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2021;191(7):12–22 (in Russ.).] DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-191-7-12-22.
25. Generalov K.V., Generalov V.M., Kruchinina M.V. et al. Method for Measuring the Polarizability of Cells in an Inhomogeneous Alternating Electric Field. *Measurement Techniques*. 2016;60(1):82–86. DOI: 10.1007/s11018-017-1153-z.
26. Zou Y., Zhong L., Hu C., Sheng G. Association between the alanine aminotransferase / aspartate aminotransferase ratio and new-onset non-alcoholic fatty liver disease in a nonobese Chinese population: a population-based longitudinal study. *Lipids Health Dis*. 2020;19(1):245. DOI: 10.1186/s12944-020-01419-z.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Кручинина Маргарита Витальевна — д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник, заведующая лабораторией гастроэнтерологии НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН; 630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1; профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России; 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный пр-т, д. 52; ORCID iD 0000-0003-0077-3823.

Паруликова Марина Владимировна — врач-гастроэнтеролог, старший преподаватель отдела образования НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН; 630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1.

Белковец Анна Владимировна — д.м.н., доцент, старший научный сотрудник лаборатории гастроэнтерологии, заведующая клиникой НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН; 630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1; профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России; 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный пр-т, д. 52; ORCID iD 0000-0002-2610-1323.

Громов Андрей Александрович — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, руководитель центра профилактики тромбозов НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН; 630089, Россия,

г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1; ORCID iD 0000-0001-9254-4192.

Контактная информация: Кручинина Маргарита Витальевна, e-mail: kruchmargo@yandex.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: работа выполнена по Государственному заданию в рамках бюджетных тем FWNR-2022-0024, FWNR-2023-0003. Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах и методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 10.04.2023.

Поступила после рецензирования 04.05.2023.

Принята в печать 31.05.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Margarita V. Kruchinina — Dr. Sc. (Med.), Associate Professor, Leading Researcher, Head of the Laboratory of Gastroenterology, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine — Branch of Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the RAS; 175/1, Boris Bogatkov str., Novosibirsk, 630089, Russian Federation; Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave, Novosibirsk, 630091, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0077-3823.

Marina V. Parulikova — gastroenterologist, Senior Lecturer of the Department of Education, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine — Branch of Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the RAS; 175/1, Boris Bogatkov str., Novosibirsk, 630089, Russian Federation.

Anna V. Belkovets — Dr. Sc. (Med.), Associate Professor, Leading Researcher of the Laboratory of Gastroenterology, Head of the Research Institute of Therapy and Preventive Medicine — Branch of Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the RAS; 175/1, Boris Bogatkov str., Novosibirsk, 630089, Russian Federation; Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave, Novosibirsk, 630091, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2610-1323.

Andrey A. Gromov — C. Sc. (Med.), Senior Researcher at the Laboratory of Clinical Biochemical and Hormonal Studies of Therapeutic Diseases, Head of the Center for Thrombosis Prevention of Research Institute of Therapy and Preventive Medicine — Branch of Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the RAS; 175/1, Boris Bogatkov str., Novosibirsk, 630089, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9254-4192.

Contact information: Margarita V. Kruchinina, e-mail: kruchmargo@yandex.ru.

Financial Disclosure: the research was carried out within the state assignment (them No. FWNR-2022-0024, FWNR-2023-0003). No authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 10.04.2023.

Revised 04.05.2023.

Accepted 31.05.2023.