

**ОСОБЕННОСТИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА И ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ
У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ЗАВИСИМОСТИ ОТ АЛКОГОЛЯ
И ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С**

*Н.В. Соловьева**, *Н.В. Давидович**, *В.А. Соловьева***, *Е.Н. Башилова**

*Северный государственный медицинский университет
(г. Архангельск)

**Северный (Арктический) федеральный университет имени М.В. Ломоносова
(г. Архангельск)

Ведущими причинами нарушений синтеза липидов, апобелков и липопротеинов, лежащих в основе жировой трансформации, инфильтрации и стеатоза печеночной ткани, являются синдром зависимости от алкоголя (СЗА) и хронический гепатит С (ХГС). Кроме того, патологический процесс при прогрессировании ХГС и СЗА характеризуется нарушением баланса продукции ключевых медиаторов иммунного воспаления – цитокинов, что обуславливает системную реакцию, в т. ч. повреждение сосудистой стенки, которое совместно с атерогенной дислипидемией играет значимую роль в развитии атеросклероза и заболеваний сердечно-сосудистой системы, ассоциированных с ним. Целью данной работы был сравнительный анализ нарушений липидного обмена и цитокиновой продукции при СЗА и ХГС. Обследованы 209 жителей г. Архангельска, в т. ч. 44 пациента с СЗА, 86 – с ХГС и 79 практически здоровых лиц. Применялись биохимические (определение липидного спектра и содержания аполипопротеинов апо-А и апо-В), иммунологические (определение содержания цитокинов ФНО- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-4 и IL-10) и статистические методы исследования. В результате выявлены общие черты метаболических нарушений в группах пациентов с СЗА и ХГС: дислипидемия на фоне угнетения синтеза аполипопротеинов апо-А, входящих в состав липопротеинов высокой плотности, и высокое содержание апо-В, входящих в состав атерогенных липопротеинов низкой плотности. Установлено, что повышенный синтез провоспалительных цитокинов IL-1 β и IFN- γ играет ведущую роль в реализации воспалительного процесса, активации цитотоксических эффекторных механизмов, приводящих к повреждению печени как у пациентов с СЗА, так и у больных с ХГС. Таким образом, СЗА и ХГС ассоциированы с нарушениями липидного обмена, а также с иммуновоспалительными реакциями, способствующими развитию стеатоза и фиброза печени.

Ключевые слова: синдром зависимости от алкоголя, хронический гепатит С, липидный обмен, аполипопротеины, цитокиновый профиль.

Ответственный за переписку: Давидович Наталия Валерьевна, адрес: 163000, г. Архангельск, просп. Троицкий, д. 51; e-mail: nvdavidovich@gmail.com

Для цитирования: Соловьева Н.В., Давидович Н.В., Соловьева В.А., Башилова Е.Н. Особенности липидного обмена и цитокинового профиля у больных с синдромом зависимости от алкоголя и хроническим гепатитом С // Журн. мед.-биол. исследований. 2019. Т. 7, № 3. С. 327–337. DOI: 10.17238/issn2542-1298.2019.7.3.327

Синдром зависимости от алкоголя (СЗА) и хронический гепатит С (ХГС) являются ведущими причинами нарушений синтеза липидов, апобелков и липопротеинов в печени. Эти метаболические сдвиги могут приводить к развитию дислипидемии, нарушению выведения липидов из печени и их аккумуляции, что лежит в основе жировой трансформации, инфильтрации и стеатоза печеночной ткани. Все это способствует прогрессированию заболеваний и приводит к повышению уровня смертности данного генеза [1–4].

Стеатоз независимо от этиологии (алкогольная болезнь печени, ХГС) является первичным этапом повреждения печени. У больных ХГС к причинам развития стеатоза относят избыточную массу тела, гиперхолестеринемию, инсулинорезистентность, а также прямое цитопатическое действие вируса гепатита С [5, 6]. При алкогольном поражении печени важную роль в развитии стеатоза играет, высокая концентрация свободных жирных кислот, оказывающих прямое повреждающее действие на гепатоцит и опосредованное, связанное с индукцией цитохрома Р-450. В трансформации стеатоза в стеатогепатит заметное влияние имеют провоспалительные цитокины [7].

Несмотря на различные клинические проявления двух нозологических форм – СЗА и ХГС, у них имеются сходные патогенетические аспекты нарушений липидного обмена, атерогенной дислипидемии [8]. Высокий уровень цитокинов обуславливает системную воспалительную реакцию, в т. ч. повреждение не только ткани печени, но и сосудистой стенки, что совместно с атерогенной дислипидемией играет значимую роль в развитии атеросклероза и заболеваний сердечно-сосудистой системы [9].

Согласно теории R. Ross (1977), атеросклероз – это хроническая системная воспалительная реакция организма на фоне дислипидемии и дисфункции липидрегулирующих систем печени [10].

В связи с этим целью нашего исследования явился сравнительный анализ нарушений липидного обмена и цитокиновой продукции при

СЗА и ХГС, лежащих в основе формирования стеатоза печени.

Материалы и методы. В течение 2012–2016 годов обследовано 209 жителей г. Архангельска (средний возраст $42,3 \pm 1,1$ лет), в т. ч. 137 мужчин (65,6 %) и 72 женщины (34,4 %), которые были разделены на группы: 1) 44 пациента с СЗА II стадии, находившиеся на стационарном лечении в наркологическом отделении ГБУЗ АО «Архангельская клиническая психиатрическая больница» (средний возраст $41,52 \pm 1,68$ лет); 2) 86 больных ХГС (средний возраст $34,56 \pm 0,69$ лет), находившихся на стационарном лечении в гепатологическом отделении ГБУЗ АО «Архангельская областная клиническая больница»; 3) контроль – 79 практически здоровых лиц (средний возраст $43,57 \pm 1,43$ лет), проходивших ежегодные профилактические осмотры в поликлинике ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» (СГМУ, г. Архангельск). Статистически значимых гендерных различий в биохимических, иммунологических и микробиологических параметрах у обследуемых обнаружено не было, в связи с чем группы были сформированы без учета различий по полу.

Исследование одобрено независимым этическим комитетом СГМУ и проводилось с учетом требований Хельсинкской декларации. От обследуемых было получено письменное информированное согласие.

С помощью общепринятых стандартизированных биохимических методик на автоматическом анализаторе CobasIntegra 400 plus (Roche Diagnostics, Швейцария) реактивами кассет Cobas Integra в сыворотке крови определяли содержание общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), липопротеинов очень низкой (ЛПОНП), низкой (ЛПНП) и высокой плотности (ЛПВП), аполипопротеинов А и В (апо-А и апо-В), рассчитывали коэффициент атерогенности $КА = (ЛПНП + ЛПОНП) / ЛПВП$ и соотношение апо-В/апо-А.

Уровни цитокинов ФНО- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-4 и IL-10 в сыворотке определяли твердофазным иммуноферментным «сэндви-

чевым» методом с использованием тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (Россия). Оптическую плотность содержимого ячеек планшета измеряли на фотометре Multiscan EX (Thermo, Финляндия). Результаты рассчитывали по калибровочным кривым, построенным на основании измерения стандартов, и представляли в пикограммах на миллилитр.

Полученные данные статистически обрабатывали с помощью пакетов прикладных программ Statistica 6.0 и SPSS 20.0 непараметрическими методами, поскольку в большинстве выборок было выявлено неправильное распределение. Рассчитывали средние значения (M) и стандартные отклонения (σ). Уровнем значимости принимали $p = 0,05$.

Результаты. Содержание ОХ и ТГ у обследованных всех групп не выходило за пределы референсных значений. Однако концентрация ОХ была выше на 17,44 % у лиц первой группы ($p = 0,002$) и на 9,5 % ($p = 0,03$) – у представителей второй группы по сравнению с контролем (табл. 1). При этом содержание ТГ было на 23,3 % ($p < 0,001$) ниже у лиц первой группы, тогда как у представителей второй группы – выше на 11,6 % ($p = 0,011$), чем в контроле.

Уровень ОХ у больных СЗА может быть несколько повышен в связи с тем, что при окислении этанола образуются ацетилкофермент А (ацетил-КоА), никотиамидадениндинуклеотид (НАДН) и в результате страдают реакции, протекающие с участием окисленного никотиамидадениндинуклеотида (НАД⁺). Это приводит к накоплению ацетил-КоА и синтезу из него холестерина [11]. Повышение содержания ОХ у пациентов с ХГС может быть обусловлено наличием «стеатозогенных» белков, отвечающих за дисрегуляцию липидного обмена в гепатоците [12, 13].

Концентрация компонентов липидтранспортной системы у всех обследуемых также значимо не отличалась от референсных значений. Однако содержание ЛПОНП у представителей первой группы было на 18,2 % ниже ($p = 0,022$), чем в контроле. Статистически значимых различий в отношении уровня ЛПОНП у больных ХГС в сравнении с группой контроля выявлено не было.

Интересная тенденция прослеживалась в отношении содержания ЛПНП и ЛПВП. Так, концентрация ЛПНП у больных первой группы была ниже на 17,1 % ($p = 0,004$), а у больных второй группы – выше на 18,4 % ($p = 0,002$)

Таблица 1

ПАРАМЕТРЫ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ СЗА, ХГС И ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ ($M \pm \sigma$)

Показатель	1-я группа (СЗА, $n = 44$)	2-я группа (ХГС, $n = 86$)	3-я группа (контроль, $n = 79$)	Уровень значимости различий
ОХ, ммоль/л	5,79±0,18	5,41±0,20	4,96±0,13	$p_{1-3} = 0,002$ $p_{2-3} = 0,03$
ТГ, ммоль/л	0,99±0,08	1,46±0,16	1,29±0,08	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,011$
ЛПОНП, ммоль/л	0,22±0,02	0,32±0,04	0,26±0,02	$p_{1-3} = 0,224$ $p_{2-3} = 0,991$
ЛПНП, г/л	3,61±0,22	5,10±0,12	4,35±0,16	$p_{1-3} = 0,004$ $p_{2-3} = 0,002$
ЛПВП, ммоль/л	1,95±0,09	0,97±0,10	1,23±0,04	$p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
КА, усл. ед.	2,25±0,17	4,80±0,16	3,27±0,18	$p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$

показателей контроля. В то же время концентрация ЛПВП у больных первой группы была выше на 37,7 % ($p < 0,001$), тогда как во второй группе – ниже на 26,8 % ($p < 0,001$) по сравнению с контролем. КА также был ниже на 31,2 % ($p < 0,001$) у больных первой группы и выше на 61,6 % ($p < 0,001$) – во второй (табл. 1).

Исследование установило, что у лиц с СЗА повышено содержание ЛПВП в сыворотке крови. Механизм этого явления недостаточно изучен. Однако ряд авторов считает, что алкоголь усиливает захват холестерина ЛПВП с мембран периферических клеток и последующий транспорт его с ЛПВП на липопротеины, содержащие белки апо-В [14]. Также считают, что важную роль играет снижение активности плазменных липидпереносящих белков. Часто «антиатерогенное» действие алкоголя связывают с повышением уровня ЛПВП, однако содержание ЛПВП повышается только в ранние сроки после приема алкоголя. Атеропротективное действие ЛПВП связывают с их антиоксидантными, противовоспалительными и антитромботическими свойствами. Однако хроническое воспаление (характерный признак атеросклероза) может приводить к утрате защитных свойств ЛПВП и появлению ЛПВП с измененными свойствами [15]. Также имеются указания на то, что при СЗА в ЛПВП снижено процентное содержание фосфолипидов, при этом нарушается обратный транспорт

холестерина. С другой стороны, уменьшение активности фермента лецитинхолестеринацилтрансферазы при СЗА нарушает защитные свойства ЛПВП в отношении окисленных форм ЛПНП [16].

Для выявления скрытых изменений липидного обмена нами были определены уровни липидтранспортных аполипопротеинов апо-А и апо-В. Содержание апо-А, входящих в состав ЛПВП, у лиц первой группы было на 60,1 % ниже ($p = 0,03$) в сравнении с показателями группы контроля, тогда как содержание апо-В – выше на 56,4 % ($p = 0,04$). Также у лиц первой группы соотношение апо-В/апо-А, имеющее большее прогностическое значение в отношении факторов риска развития атеросклероза коронарных артерий, чем уровни отдельных липопротеинов, было выше в 2,6 раза по сравнению с третьей группой (табл. 2).

Имеются указания на то, что у больных СЗА, при сохранении антиатерогенного спектра – повышенного уровня ЛПВП и сниженного уровня ЛПНП, неизменным остается содержание липопротеинов апо-А и апо-В. Высказывается предположение о том, что в условиях хронического вялотекущего воспаления сосудистой стенки, которое может иметь место при СЗА, высокое содержание ЛПВП не может предотвратить развитие атеросклероза. Также обнаружено, что у больных с СЗА II стадии повышен уровень ЛПВП по сравнению с

Таблица 2

СОДЕРЖАНИЕ АПОЛИПОПРОТЕИНОВ апо-А И апо-В В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У БОЛЬНЫХ СЗА, ХГС И ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ ($M \pm \sigma$)

Показатель	1-я группа (СЗА, $n = 44$)	2-я группа (ХГС, $n = 86$)	3-я группа (контроль, $n = 79$)	Уровень значимости различий
Апо-А, мг/дл	89,60±2,55	105,65±2,55	142,12±2,40	$p_{1-3} = 0,03$ $p_{2-3} < 0,001$
Апо-В, мг/дл	148,62±12,10	110,46±5,38	100,04±3,24	$p_{1-3} = 0,04$ $p_{2-3} = 0,029$
Апо-В/апо-А, усл. ед.	2,14±0,13	1,18±0,18	0,82±0,03	$p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,029$

показателями здоровых людей, а содержание ЛПНП – снижено [17].

У обследованных нами больных второй группы установлено уменьшение содержания липопротеина апо-А на 25,7 % ($p < 0,001$) по сравнению с контролем. Угнетение синтеза апо-А у больных ХГС может свидетельствовать о снижении содержания ЛПВП, что можно объяснить репликацией вируса с участием ЛПВП и вовлечением их во внутриклеточный метаболизм.

Противоположные изменения у лиц с ХГС произошли в содержании липопротеинов апо-В: оно было на 9,1 % ($p = 0,029$) выше, чем в контрольной группе. Средние значения соотношения апо-В/апо-А у больных второй группы превышали показатель третьей группы на 30,5 % ($p = 0,029$), или в 1,4 раза. Повышение данного параметра может отражать наличие или усугубление жировых изменений гепатоцитов, вызванных вирусом гепатита С вследствие его внедрения в процесс обмена ТГ и секрецию

ЛПНП, и быть предиктором развития жировой дистрофии и фиброза печени. Вследствие экспрессии ядерного белка вирус гепатита приводит к снижению выработки аполипопротеинов, участвующих в выведении липидов из печени, что вызывает их аккумуляцию и способствует развитию жировой перестройки гепатоцитов [18, 19].

Иммуновоспалительный процесс при СЗА и ХГС проявлялся в нарушении баланса продукции ключевых медиаторов воспалительного процесса – цитокинов, которые регулируют активацию местного и общего иммунного ответа. Так, у пациентов первой и второй групп отмечалось увеличение содержания провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-8, IFN- γ , TNF- α) по сравнению с третьей группой (табл. 3). Средние уровни IL-1 β у больных первой и второй групп превышали показатель третьей группы в 3,5 и 2,5 раза соответственно ($p < 0,001$). Данный цитокин является провоспалительным маркером, имеющим широкий

Таблица 3

**СОДЕРЖАНИЕ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ
В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У БОЛЬНЫХ СЗА, ХГС
И ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ ($M \pm \sigma$), пг/мл**

Цитокин	1-я группа (СЗА, $n = 44$)	2-я группа (ХГС, $n = 86$)	3-я группа (контроль, $n = 79$)	Уровень значимости различий
IL-1 β	40,41 \pm 5,43	55,89 \pm 1,61	15,97 \pm 1,32	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
IL-6	12,82 \pm 1,81	68,23 \pm 2,51	9,85 \pm 0,76	$p_{1-3} = 0,06$ $p_{2-3} < 0,001$
IL-8	9,14 \pm 3,21	54,28 \pm 1,75	8,35 \pm 1,12	$p_{1-3} = 0,052$ $p_{2-3} < 0,001$
IFN- γ	27,11 \pm 1,28	26,75 \pm 1,78	13,68 \pm 1,85	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
TNF- α	0,54 \pm 0,03	75,71 \pm 2,19	13,28 \pm 2,01	$p_{1-3} = 0,02$ $p_{2-3} < 0,001$
IL-4	9,14 \pm 4,11	3,20 \pm 0,45	8,15 \pm 0,81	$p_{1-3} = 0,058$ $p_{2-3} < 0,001$
IL-10	20,81 \pm 5,02	7,80 \pm 1,03	21,86 \pm 0,76	$p_{1-3} = 0,061$ $p_{2-3} < 0,001$

спектр неиммунных и иммунных эффектов. Это проявляется в развитии выраженных системных реакций, включающих повреждение сосудистой стенки [20, 21]. Средние показатели продукции IL-6 и IL-8 во второй группе значительно (в 8 и 9 раз соответственно) превышали уровни данных цитокинов в третьей группе ($p < 0,001$), в то время как у пациентов первой группы не было отмечено статистически значимых изменений по сравнению с контролем. Умеренное увеличение синтеза IFN- γ – в 2 раза ($p < 0,001$) – наблюдалось в обеих группах больных по сравнению с показателями третьей группы. Содержание еще одного провоспалительного цитокина – TNF- α во второй группе превышало показатели контроля в 5,7 раза ($p < 0,001$), в то время как у больных первой группы, наоборот, отмечалось его снижение ($p = 0,02$).

Интересная закономерность отмечена в отношении концентрации противовоспалительных цитокинов, таких как IL-4 и IL-10. Средние уровни IL-4 и IL-10 в сыворотке крови больных второй группы были снижены по сравнению с данными третьей группы в 2,5 и 2,8 раза соответственно ($p < 0,001$). В то же время у пациентов первой группы значимых отклонений в продукции данных цитокинов выявлено не было.

Обсуждение. Дислипидемия, диагностированная у больных СЗА и ХГС, имела различный характер. Так, у больных ХГС отмечено повышение содержания ТГ, ЛПОНП, ЛПНП, но снижение уровня ЛПВП. В то же время у больных СЗА было выявлено снижение содержания атерогенных составляющих – ТГ, ЛПНП, КА, но повышение концентрации антиатерогенных фракций – ЛПВП.

Известно, что изменение таких показателей липидного обмена, как уровни ОХ, ТГ, ЛПНП, ЛПВП, имеет высокую прогностическую значимость, т. к. дает возможность определения явных нарушений липидного обмена, которые, например, встречаются при развитии атеросклеротического процесса. В то же время данный комплекс исследований не обеспечивает раннего выявления имеющихся сдвигов липидного обмена [22, 23].

В последние годы для установления скрытых изменений липидного обмена кроме определения ЛПВП и ТГ как маркеров дислипидемии стали использовать новые лабораторные параметры, в частности содержание апобелков апо-А и апо-В. В отличие от содержания ОХ, ЛПНП, ЛПВП, липидтранспортные аполипопротеины – апо-А и апо-В – считаются лучшими маркерами нарушения липидного профиля крови. При более глубоком изучении особенностей липидного обмена могут быть выявлены значимые нарушения содержания апо-А и апо-В, входящих в состав ЛПВП и ЛПНП, в частности – низкий уровень апо-А в составе ЛПВП и высокий уровень апо-В в составе ЛПНП. Прогностическая значимость соотношения апо-В/апо-А подтверждена клиническими и эпидемиологическими исследованиями [24, 25].

Апо-В (апоВ-100) является структурным компонентом ЛПОНП, липопротеинов промежуточной плотности (ЛППП) и ЛПНП, причем каждая частица липопротеина содержит только одну молекулу апобелка, поэтому уровень апо-В отражает общее количество атерогенных частиц в крови. С другой стороны, апо-А – структурный компонент антиатерогенных ЛПВП. В связи с тем, что апо-В и апоА-1 не покидают молекулу липопротеинов, в формировании которой участвуют, они считаются лучшими маркерами нарушений липидного профиля крови [26, 27].

Выявлена прогностическая значимость неспецифических воспалительных реакций, вызванных избыточной продукцией цитокинов, в обнаружении дислипидемических нарушений и развития метаболических заболеваний. Популяционные исследования описывают связь между маркерами воспаления, показателями липидного и углеводного обмена, ожирением и атеросклерозом, однако их данные достаточно противоречивы. Цитокины представляют собой биологически активные молекулы белковой природы, вызывающие окислительный стресс, способствующие развитию эндотелиальной

дисфункции и играющие ключевую роль в развитии инсулинорезистентности, метаболического синдрома и атеросклероза [28].

Изменение содержания цитокинов у больных ХГС заключалось в повышении содержания провоспалительных (IL-1 β , IL-6, IL-8, IFN- γ , TNF- α) и снижении синтеза противовоспалительных (IL-4 и IL-10). Некоторые сходные черты иммунологических сдвигов наблюдались у пациентов с СЗА – значимое повышение содержания провоспалительных цитокинов (IL-1 β и IFN- γ). Отмечено, что провоспалительные цитокины участвуют в процессах деструкции тканей на фоне воспаления, приводя к нарушению структуры печени и развитию в ней некротических и фибротических изменений, сходных для ХГС и СЗА [29, 30]. Однако у больных с СЗА наблюдался пониженный уровень TNF- α , вероятно, свидетельствующий о менее выраженном воспалительном процессе, что связано с меньшей экспрессией молекул адгезии на эндотелиальных клетках и для поступления моноцитов, чем при ХГС.

Таким образом, СЗА и ХГС ассоциированы с нарушениями метаболизма липидов и липопротеинов, а также с иммуновоспалительными

реакциями, способствующими развитию стеатоза и фиброза печени.

К общим чертам метаболических нарушений при СЗА и ХГС относится дислипидемия, которая имеет скрытую атерогенную направленность у больных СЗА. В обоих случаях на фоне угнетения синтеза апобелков, входящих в состав ЛПВП, выявлено высокое содержание апо-В, входящих в состав атерогенных ЛПНП. Уровень аполипопротеинов является более точным индикатором выявления скрытых метаболических нарушений, приводящих к развитию атеросклероза, чем содержание холестерина и входящих в него фракций.

В механизмах повреждения печени при СЗА и ХГС значимую роль играет дисбаланс цитокиновой продукции. Установлено высокое содержание провоспалительных цитокинов IL-1 β и IFN- γ , играющих важную роль в активации цитотоксических эффекторных механизмов, у больных обеих групп. Кроме того, у пациентов с ХГС имело место снижение содержания противовоспалительных цитокинов.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Чибыева Л.Г., Гатилова М.И. Сравнительная характеристика клинических проявлений хронического гепатита алкогольной, алкогольно-вирусной и вирусной этиологии в условиях Севера // Вестн. Сев.-Вост. федер. ун-та им. М.К. Аммосова. Сер. Мед. науки. 2016. № 3(04). С. 108–110.
2. Вязьмин А.М., Мордовский Э.А., Соловьев А.Г. Смертность от состояний, связанных с употреблением алкоголя // Проблемы соц. гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2013. № 2. С. 13–16.
3. Мордовский Э.А., Соловьев А.Г., Вязьмин А.М., Кузин С.Г., Колядко Э.А. Потребление алкоголя накануне смерти и смертность от травм, отравлений и других последствий действия внешних причин // Экология человека. 2014. № 9. С. 24–29.
4. Барамзина С.В. Хроническая HCV-инфекция: эпидемическая и эпидемиологическая характеристика заболевания в разных возрастных группах за 14-летний период наблюдения // Мед. альм. 2014. № 1(31). С. 34–37.
5. Драпкина О.М., Буеверова Е.Л., Ивашкин В.Т. Атерогенная дислипидемия и печень // Атеросклероз и дислипидемии. 2010. № 1. С. 25–31.
6. Yoon E.J., Hu K.-Q. Hepatitis C Virus (HCV) Infection and Hepatic Steatosis // Int. J. Med. Sci. 2006. Vol. 3, № 2. P. 53–56.
7. Вовк Е.И. Алкогольная болезнь печени (АБП) как системное заболевание: клинические ракурсы и тактика лечения // Рус. мед. журн. 2013. Т. 21, № 20. С. 993–1002.

8. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Некоторые аспекты патогенеза атеросклероза // Атеросклероз и дислипидемии. 2011. № 1. С. 48–56.
9. Байдина Т.В., Мишланов В.Ю., Данилова М.А. Цитокиновый профиль больных с атеросклеротическим поражением сонных артерий // Мед. альм. 2011. № 1(14). С. 56–58.
10. Ross R., Glomset J., Harker L. Response to Injury and Atherogenesis // *Am. J. Pathol.* 1977. Vol. 86, № 3. P. 675–684.
11. Альтиулер В.Б. Алкоголизм. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 264 с.
12. Perlemuter G., Sabile S., Letteron P., Vona G., Topilco A., Chrétien Y., Koike K., Pessayre D., Chapman J., Barba G., Bréchet C. Hepatitis C Virus Core Protein Inhibits Microsomal Triglyceride Transfer Activity and Very Low Density Lipoprotein Secretion: A Model of Viral-Related Steatosis // *FASEB J.* 2002. Vol. 16, № 2. P. 185–194.
13. Каченко Л.И., Малеев В.В., Сариева Д.М. Нарушение липидного обмена у больных хроническим вирусным гепатитом С // *Арх. внутр. медицины.* 2015. № 6(26). С. 50–56.
14. Тарасова О.И., Огурцов П.П., Мазурчик Н.В., Мусеев В.С. Современные лабораторные маркеры употребления алкоголя // *Клин. фармакология и терапия.* 2007. Т. 16, № 1. С. 10–15.
15. Панина В.Л., Зыков В.А., Тузиков М.Ф. Изменения липопротеинового спектра сыворотки крови у больных хроническим алкоголизмом // *Бюл. Сиб. отд-ния РАМН.* 2010. Т. 30, № 2. С. 70–74.
16. Qu B., Qu T., Liu Y., Jia Y., Han X., Su J., Wang H., Liu L., Wang Z., Wang Y., Pan J., Ren G. Risk Factors Associated with Increased Carotid Intima-Media Thickness in a Male Population with Chronic Alcohol Consumption: A Prospective Observational Study // *Medicine (Baltimore).* 2016. Vol. 95, № 15. Art. № e3322.
17. Шехтман С.В., Федоров И.В., Дорофеевская А.С. Изменения клинико-лабораторных показателей у пациентов при острой алкогольной интоксикации // *Медицина в Кузбассе.* 2014. № 3 (спецвып.). С. 137–138.
18. Lacerda G.S., Medeiros T., Rosário N.F.D., Peralta R.H.S., Cabral-Castro M.J., Esberard E.B.C., Andrade T.G., Xavier A.R., Silva A.A. Exploring Lipid and Apolipoprotein Levels in Chronic Hepatitis C Patients According to Their Response to Antiviral Treatment // *Clin. Biochem.* 2018. Vol. 60. P. 17–23.
19. Lin M.S., Guo S.E., Lin H.S., Hsu J.T., Lin Y.S., Lin T.H., Huang T.J., Chen M.Y., Chung C.M. Impact of Apolipoprotein B on Hepatosteatosis in a Population Infected with Hepatitis C Virus: A Cross-Sectional Observational Study // *Obes. Facts.* 2016. Vol. 9, № 2. P. 101–111.
20. Корякин А.М., Епифанцева Н.Н., Ещѐва Л.А., Деметьева Л.А., Якимовских А.В. Повреждение, воспаление сосудистого эндотелия, гиперкоагуляция как факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных хроническим алкоголизмом // *Сиб. мед. журн.* 2014. Т. 29, № 4. С. 52–55.
21. Duncan B.B., Schmidt M.I., Pankow J.S., Ballantyne C.M., Couper D., Vigo A., Hoogeveen R., Folsom A.R., Heiss G. Low-Grade Systemic Inflammation and the Development of Type 2 Diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities Study // *Diabetes.* 2003. Vol. 52, № 7. P. 1799–1805.
22. Игонина Н.А., Журавлева Е.А., Кондрашева Е.А., Торшина И.Г., Чащихина Е.В., Макарова Т.А., Конаева Л.Б., Сысоева С.Н. Анализ данных массового исследования уровня холестерина у населения (к вопросу о референсных значениях холестерина) // *Клин. лаб. диагностика.* 2013. № 1. С. 11–17.
23. Тенюкова К.Ю., Марков Д.С. Скрининговые исследования липидного обмена для своевременной диагностики и профилактики атеросклероза // *Вестн. Чуваш. ун-та.* 2011. № 3. С. 463–466.
24. Шаханова А.Т., Кожжахметова Д.К., Нуртазина А.У. Роль дислипидемии, избыточной массы тела и характера питания в формировании сердечно-сосудистого риска при артериальной гипертензии. Обзор литературы // *Наука и здравоохранение.* 2017. № 2. С. 144–158.
25. Соловьева В.А., Бичкаева Ф.А., Соловьева Н.В., Удовенкова Л.П. Нарушения липидного обмена при хронической алкогольной интоксикации // *Вестн. Сев. (Арктич.) федер. ун-та. Сер.: Мед.-биол. науки.* 2016. № 4. С. 67–72.
26. MeQueen M.J., Hawken S., Wang X., Ounpuu S., Sniderman A., Probstfield J., Steyn K., Sanderson J.E., Hasani M., Volkova E., Kazmi K., Yusuf S. Lipids, Lipoproteins, and Apolipoproteins as Risk Markers of Myocardial Infarction in 52 Countries (the INTERHEART Study): A Case-Control Study // *Lancet.* 2008. Vol. 372, № 9634. P. 224–233.
27. Johansson L., Schmidt C. Increased apoB/apoA-I Ratio Is Predictive of Peripheral Arterial Disease in Initially Healthy 58-Year-Old Men During 8.9 Years of Follow-Up // *Angiology.* 2009. Vol. 60, № 5. P. 539–545.
28. Беляева И.Г., Грицаенко Г.А., Терезулова А.М., Мингазетдинова Л.Н. Субклиническое воспаление и цитокиновый статус у больных артериальной гипертензией с метаболическими факторами риска // *Соврем. наукоем. технологии.* 2012. № 6. С. 10–13.

29. Соловьева Н.В., Давидович Н.В., Бажукова Т.А., Агафонов В.М. Роль нарушений микрофлоры толстой кишки в механизмах повреждения печени при хронических гепатитах В и С // Патол. физиология и эксперим. терапия. 2017. № 61(1). С. 92–98.

30. Давидович Н.В., Соловьева Н.В., Башилова Е.Н. Некоторые показатели цитокинового профиля больных хроническим вирусным гепатитом С на фоне интерферонотерапии // Врач-аспирант. 2016. Т. 74, № 1.1. С. 116–122.

References

1. Chibyeva L.G., Gatilova M.I. Sravnitel'naya kharakteristika klinicheskikh proyavleniy khronicheskogo gepatita alkogol'noy, alkogol'no-virusnoy i virusnoy etiologii v usloviyakh Severa [Comparative Characteristics of Clinical Manifestations of Chronic Hepatitis of Alcoholic, Alcoholic-Viral and Viral Etiology in the North]. *Vestnik Severo-Vostochnogo federal'nogo universiteta im. M.K. Ammosova. Ser. Meditsinskie nauki*, 2016, no. 3, pp. 108–110.

2. Vyaz'min A.M., Mordovskiy E.A., Solov'ev A.G. Smernost' ot sostoyaniy, svyazannykh s upotrebleniem alkogolya [Mortality from Conditions Associated with Alcohol Consumption]. *Problemy sotsial'noy gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny*, 2013, no. 2, pp. 13–16.

3. Mordovskiy E.A., Solov'ev A.G., Vyaz'min A.M., Kuzin S.G., Kolyadko E.A. Potreblenie alkogolya nakanune smerti i smernost' ot travm, otravleniy i drugikh posledstviy deystviya vneshnikh prichin [Alcohol Consumption the Day Before Death and Mortality from Traumas, Intoxications and Other Effects of External Causes]. *Ekologiya cheloveka*, 2014, no. 9, pp. 24–29.

4. Baramzina S.V. Khronicheskaya HCV-infektsiya: epidemicheskaya i epidemiologicheskaya kharakteristika zabolevaniya v raznykh vozrastnykh gruppakh za 14-letniy period nablyudeniya [Chronic HCV-Infection: Epidemical and Epidemiological Characteristic of the Disease of Different Age Groups for 14 Years Examination Period]. *Meditsinskiy al'manakh*, 2014, no. 1, pp. 34–37.

5. Drapkina O.M., Bueverova E.L., Ivashkin V.T. Aterogennaya dislipidemiya i pechen' [Atherogenic Dyslipidemia and Liver]. *Ateroskleroz i dislipidemii*, 2010, no. 1, pp. 25–31.

6. Yoon E.J., Hu K-Q. Hepatitis C Virus (HCV) Infection and Hepatic Steatosis. *Int. J. Med. Sci.*, 2006, vol. 3, no. 2, pp. 53–56.

7. Vovk E.I. Alkogol'naya bolezнь pecheni (ABP) kak sistemnoe zabolevanie: klinicheskie rakursy i taktika lecheniya [Alcoholic Liver Disease (ALD) as a Systemic Disease: Clinical Perspectives and Treatment Tactics]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*, 2013, vol. 21, no. 20, pp. 993–1002.

8. Aronov D.M., Lupanov V.P. Nekotorye aspekty patogeneza ateroskleroza [Atherosclerosis and Coronary Heart Disease: Some Aspects of Pathogenesis]. *Ateroskleroz i dislipidemii*, 2011, no. 1, pp. 48–56.

9. Baydina T.V., Mishlanov V.Yu., Danilova M.A. Tsitokinovyy profil' bol'nykh s ateroskleroticheskim porazheniem sonnykh arteriy [Cytokine Profile of Patients with Arterial Sclerotic Disease of *arteria carotis*]. *Meditsinskiy al'manakh*, 2011, no. 1, pp. 56–58.

10. Ross R., Glomset J., Harker L. Response to Injury and Atherogenesis. *Am. J. Pathol.*, 1977, vol. 86, no. 3, pp. 675–684.

11. Al'tshuler V.B. *Alkogolizm* [Alcoholism]. Moscow, 2010. 264 p.

12. Perlemuter G., Sabile S., Letteron P., Vona G., Topilco A., Chrétien Y., Koike K., Pessayre D., Chapman J., Barba G., Bréchet C. Hepatitis C Virus Core Protein Inhibits Microsomal Triglyceride Transfer Activity and Very Low Density Lipoprotein Secretion: A Model of Viral-Related Steatosis. *FASEB J.*, 2002, vol. 16, no. 2, pp. 185–194.

13. Tkachenko L.I., Maleev V.V., Sarieva D.M. Narushenie lipidnogo obmena u bol'nykh khronicheskim virusnym gepatitom C [Lipid Metabolism Disorders in Patients with Chronic Hepatitis C]. *Arkhiv" vnutrenney meditsiny*, 2015, no. 6, pp. 50–56.

14. Tarasova O.I., Ogurtsov P.P., Mazurchik N.V., Moiseev V.S. Sovremennyye laboratornyye markery upotrebleniya alkogolya [Modern Laboratory Markers of Alcohol Consumption]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*, 2007, vol. 16, no. 1, pp. 10–15.

15. Panina V.L., Zykov V.A., Tuzikov M.F. Izmeneniya lipoproteinovogo spektra syvorotki krovi u bol'nykh khronicheskim alkogolizmom [Changes of Blood Serum Lipoprotein Spectrum in Patients with Chronic Alcoholism]. *Bulleten' Sibirskogo otdeleniya RAMN*, 2010, vol. 30, no. 2, pp. 70–74.

16. Qu B., Qu T., Liu Y., Jia Y., Han X., Su J., Wang H., Liu L., Wang Z., Wang Y., Pan J., Ren G. Risk Factors Associated with Increased Carotid Intima-Media Thickness in a Male Population with Chronic Alcohol Consumption: A Prospective Observational Study. *Medicine (Baltimore)*, 2016, vol. 95, no. 15. Art. no. e3322.
17. Shekhtman S.V., Fedorov I.V., Dorofeevskaya A.S. Izmeneniya kliniko-laboratornykh pokazateley u patsientov pri ostroy alkohol'noy intoksikatsii [Changes in Clinical Laboratory Parameters in Patients with Acute Alcohol Intoxication]. *Meditsina v Kuzbasse*, 2014, no. 3 (spec. iss.), pp. 137–138.
18. Lacerda G.S., Medeiros T., Rosário N.F.D., Peralta R.H.S., Cabral-Castro M.J., Esberard E.B.C., Andrade T.G., Xavier A.R., Silva A.A. Exploring Lipid and Apolipoprotein Levels in Chronic Hepatitis C Patients According to Their Response to Antiviral Treatment. *Clin. Biochem.*, 2018, vol. 60, pp. 17–23.
19. Lin M.S., Guo S.E., Lin H.S., Hsu J.T., Lin Y.S., Lin T.H., Huang T.J., Chen M.Y., Chung C.M. Impact of Apolipoprotein B on Hepatosteatosis in a Population Infected with Hepatitis C Virus: A Cross-Sectional Observational Study. *Obes. Facts*, 2016, vol. 9, no. 2, pp. 101–111.
20. Koryakin A.M., Epifantseva N.N., Eshcheva L.A., Dement'eva L.A., Yakimovskikh A.V. Povrezhdenie, vospalenie sosudistogo endotelija, giperkoagulyatsiya kak faktory riska serdechno-sosudistykh zabolevaniy u bol'nykh khronicheskim alkogolizmom [Damage, Inflammation of the Vascular Endothelium, Hypercoagulable as a Risk Factor for Heart Diseases in Patients with Chronic Alcoholism]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*, 2014, vol. 29, no. 4, pp. 52–55.
21. Duncan B.B., Schmidt M.I., Pankow J.S., Ballantyne C.M., Couper D., Vigo A., Hoogeveen R., Folsom A.R., Heiss G. Low-Grade Systemic Inflammation and the Development of Type 2 Diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes*, 2003, vol. 52, no. 7, pp. 1799–1805.
22. Igonina N.A., Zhuravleva E.A., Kondrasheva E.A., Torshina I.G., Chashchikhina E.V., Makarova T.A., Kopaeva L.B., Syssoeva S.N. Analiz dannykh massovogo issledovaniya urovnya kholesterina u naseleniya (k voprosu o referensnykh znacheniyakh kholesterina) [The Analysis of Data of Large Study of Cholesterol Level in Population (on the Issue of Reference Values of Cholesterol)]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*, 2013, no. 1, pp. 11–17.
23. Tenyukova K. Yu., Markov D.S. Skringovye issledovaniya lipidnogo obmena dlya svoevremennoy diagnostiki i profilaktiki ateroskleroza [Screening Research into Lipid Metabolism for Timely Diagnosis and Prevention of Atherosclerosis]. *Vestnik Chuvashskogo universiteta*, 2011, no. 3, pp. 463–466.
24. Shakhanova A.T., Kozhakhmetova D.K., Nurtazina A.U. Rol' dislipidemii, izbytochnoy massy tela i kharaktera pitaniya v formirovanii serdechno-sosudistogo riska pri arterial'noy gipertenzii. Obzor literatury [The Role of Dyslipidemia, Overweight and Diet in the Formation of Cardiovascular Risk in Hypertension. Review]. *Nauka i zdravookhranenie*, 2017, no. 2, pp. 144–158.
25. Solov'eva V.A., Bichkaeva F.A., Solov'eva N.V., Udovenkova L.P. Narusheniya lipidnogo obmena pri khronicheskoy alkohol'noy intoksikatsii [Lipid Metabolism Disorders in Chronic Alcohol Intoxication]. *Vestnik Severnogo (Arkticheskogo) federal'nogo universiteta. Ser.: Mediko-biologicheskie nauki*, 2016, no. 4, pp. 67–72.
26. MeQueen M.J., Hawken S., Wang X., Ounpuu S., Sniderman A., Probstfield J., Steyn K., Sanderson J.E., Hasani M., Volkova E., Kazmi K., Yusuf S. Lipids, Lipoproteins, and Apolipoproteins as Risk Markers of Myocardial Infarction in 52 Countries (the INTERHEART Study): A Case-Control Study. *Lancet*, 2008, vol. 372, no. 9634, pp. 224–233.
27. Johansson L., Schmidt C. Increased apoB/apoA-I Ratio Is Predictive of Peripheral Arterial Disease in Initially Healthy 58-Year-Old Men During 8.9 Years of Follow-Up. *Angiology*, 2009, vol. 60, no. 5, pp. 539–545.
28. Belyaeva I.G., Gritsaenko G.A., Teregulova A.M., Mingazetdinova L.N. Subklinicheskoe vospalenie i tsitokinovyy status u bol'nykh arterial'noy gipertoniey s metabolicheskimi faktorami riska [Subclinical Inflammation and Cytokine Status in Hypertensive Patients with Metabolic Risk Factors]. *Sovremennye naukoemkie tekhnologii*, 2012, no. 6, pp. 10–13.
29. Solov'eva N.V., Davidovich N.V., Bazhukova T.A., Agafonov V.M. Rol' narusheniy mikroflory tolstoy kishki v mekhanizмах povrezhdeniya pecheni pri khronicheskikh gepatitakh B i C [The Role of Gut Microflora in the Mechanisms of Liver Damage in Chronic Hepatitis B and C]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*, 2017, no. 61, pp. 92–98.
30. Davidovich N.V., Solov'eva N.V., Bashilova E.N. Nekotorye pokazateli tsitokinovogo profilya bol'nykh khronicheskim virusnym gepatitom C na fone interferonoterapii [Some Indicators of Cytokine Profile in Patients with Chronic Viral Hepatitis C Undergoing Interferon Treatment]. *Vrach-aspirant*, 2016, vol. 74, no. 1.1, pp. 116–122.

DOI: 10.17238/issn2542-1298.2019.7.3.327

*Nataliya V. Solov'eva**, *Nataliya V. Davidovich**, *Veronika A. Solov'eva***, *Elena N. Bashilova**

*Northern State Medical University
(Arkhangelsk, Russian Federation)

**Northern (Arctic) Federal University named after M.V. Lomonosov
(Arkhangelsk, Russian Federation)

LIPID METABOLISM AND CYTOKINE PROFILE IN PATIENTS WITH ALCOHOL DEPENDENCE AND CHRONIC HEPATITIS C

The leading causes of impaired synthesis of lipids, apoproteins and lipoproteins, which form the basis for fatty transformation, infiltration and steatosis of the liver tissue, are alcohol dependence (AD) and chronic hepatitis C (CHC). In addition, the pathological process during the progression of CHC and AD is characterized by imbalanced production of the key inflammatory immune mediators, i.e. cytokines, inducing a systemic response, including damage to the vascular wall, which, together with atherogenic dyslipidaemia, plays a significant role in the development of atherosclerosis and cardiovascular diseases associated with it. We aimed to conduct a comparative analysis of impaired lipid metabolism and cytokine production in AD and CHC. The research involved 209 residents of the city of Arkhangelsk, including 44 patients with AD, 86 with CHC and 79 practically healthy individuals. We applied biochemical (determination of the lipid spectrum and the content of apolipoproteins (apo) A and B), immunological (determination of the content of cytokines TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-4 and IL-10) and statistical research methods. As a result, the following common features of metabolic disorders in the groups of patients with AD and CHC were revealed: dyslipidaemia associated with inhibition of the synthesis of apo-A, which are part of high-density lipoproteins, and high content of apo-B, which are part of atherogenic low-density lipoproteins. We found that increased synthesis of pro-inflammatory cytokines IL-1 β and IFN- γ plays a central role in the manifestation of the inflammatory process and in the activation of cytotoxic effector mechanisms leading to liver damage in both patients with AD and patients with CHC. Thus, AD and CHC are associated with lipid metabolism disorders and with immunoinflammatory responses contributing to the development of hepatic steatosis and fibrosis.

Keywords: *alcohol dependence, chronic hepatitis C, lipid metabolism, apolipoproteins, cytokine profile.*

Поступила 27.03.2019

Принята 15.05.2019

Received 27 March 2019

Accepted 15 May 2019

Corresponding author: Nataliya Davidovich, *address:* prosp. Troitskiy 51, Arkhangelsk, 163000, Russian Federation; *e-mail:* nvdavidovich@gmail.com

For citation: Solov'eva N.V., Davidovich N.V., Solov'eva V.A., Bashilova E.N. Lipid Metabolism and Cytokine Profile in Patients with Alcohol Dependence and Chronic Hepatitis C. *Journal of Medical and Biological Research*, 2019, vol. 7, no. 3, pp. 327–337. DOI: 10.17238/issn2542-1298.2019.7.3.327