

УДК : 616.36 002.2 : 616.153.915 : 616.5

## ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИПИДНОГО СОСТАВА СЫВОРОТКИ КРОВИ И АЦЕТИЛЯТОРНОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С ПРОЯВЛЕНИЯМИ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКОГО ХАРАКТЕРА

<sup>1</sup> Б.И.Мухамедов, <sup>1</sup> А.А.Хаджиметов, <sup>2</sup> А.А.Садыков

<sup>1</sup>Ташкентский Государственный стоматологический институт.

<sup>2</sup>Национальное антидопинговое агентство при Кабинете Министров  
Республики Узбекистан.

[Mukhamedov69@mail.ru](mailto:Mukhamedov69@mail.ru)

### АННОТАЦИЯ

Целью настоящего исследования явилось изучение связей между аллельными вариантами ацетилирования и липидным составом крови у больных вирусным гепатитом с проявлениями дерматологического характера. Обследованы 62 больных хроническим вирусным гепатитом с проявлениями дерматологического характера. Использованы методы исследования ацетилирования в слюне и липидный спектр крови. У больных хроническим вирусным гепатитом с проявлениями дерматологического характера отмечены неоднородные по активности процессы ацетилирования, где отмечен высокий процент распространенности заболевания среди пациентов с медленным типом ацетилирования, а также высокий уровень триглицеридов, который сопровождался низкой концентрацией ХС, липопротеидов высокой и низкой плотности в крови.

**Ключевые слова:** кожные проявления вирусного гепатита, процесс ацетилирования, липиды крови.

## VIRUSLI GEPATIT BILAN KASALLANGAN BEMORLARDA SARUM LIPID TARKIBI VA ASETILATOR HOLATINING DERMATOLOGIK BELGILAR BILAN O‘ZARO BOG‘LIQLIGI.

<sup>1</sup> B. I.Muxamedov, <sup>1</sup> A.A.Xadjimetov, <sup>2</sup> A.A.Sadikov

<sup>1</sup>Toshkent davlat stomatologiya instituti.

<sup>2</sup>Uzbekiston Respublikasi Vazirlar Maxkamasi xuzuridagi Milliy antidoping agentligi.

## ANNOTATSIYA

Ushbu tadqiqotning maqsadi dermatologik tabiatning namoyon bo'lishi bilan virusli gepatit bilan og'rgan bemorlarda atsetilatsiyaning allel variantlari va qonning lipid tarkibi o'rtasidagi bog'liqlikni o'rganish edi. Dermatologik xarakterga ega bo'lgan surunkali virusli gepatit bilan kasallangan 62 bemor tekshirildi. Tuprikda asetilatsiyaning tekshirish usullari va qonning lipid spektri ishlatilgan. Surunkali virusli gepatit bilan og'rgan bemorlarda dermatologik tabiatning namoyon bo'lishi heterojen atsetilatsiya jarayonlarini ko'rsatdi, bu erda sekin asetilatsiyali bemorlar orasida kasallikning tarqalishining yuqori foizi, shuningdek triglitseridlarning yuqori darajasi qayd etildi, bu esa past konsentratsiyali CS, qonda yuqori va past zichlikdagi lipoproteinlar bilan birga keldi.

**Kalit so'zlar:** virusli gepatitning teri ko'rinishlari, atsetilatsiya jarayoni, qon lipidlari.

## INTERRELATION OF INDICATORS OF LIPID COMPOSITION OF BLOOD SERUM AND ACETYLATORY STATUS IN PATIENTS WITH VIRAL HEPATITIS WITH DERMATOLOGICAL MANIFESTATIONS.

<sup>1</sup> B.I.Mukhamedov, <sup>1</sup> A.A.Hadjimetov, <sup>2</sup> A.A.Sadikov

<sup>1</sup>Tashkent State Dental Institute.

<sup>2</sup>National Anti-Doping Agency under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan.

## ABSTRACT

The purpose of this study was to study the relationship between allelic variants of acetylation and blood lipid composition in patients with viral hepatitis with dermatological manifestations. 62 patients with chronic viral hepatitis with dermatological manifestations were examined. Methods of investigation of acetylation in saliva and blood lipid spectrum were used. Patients with chronic viral hepatitis with dermatological manifestations showed heterogeneous acetylation processes, where a high percentage of the prevalence of the disease was noted among patients with a slow type of acetylation, as well as a high level of triglycerides, which was accompanied by a low concentration of HC, high and low density lipoproteins in the blood.

**Keywords:** skin manifestations of viral hepatitis, the process of acetylation, blood lipids.

## ВВЕДЕНИЕ

В многочисленных исследованиях показано, что популяционные исследования определения фенотипа в значительной степени повышают эффективность курсовой фармакотерапии, позволяют сократить число побочных эффектов при ее проведении. В этом отношении в последнее время все больший интерес вызывает изучение ацетиляторных фенотипов населения, поскольку установлено, что процессы ацетилирования занимают центральное место в межклеточном обмене веществ. Кроме того, как показали исследования последних лет, принадлежность индивидуума к той или иной группе ацетиляторов может являться одним из факторов, обуславливающих различную устойчивость к заболеваниям печени [1,2,3].

Процессы ацетилирования занимают центральное место в межклеточном обмене веществ. Так, окислительное декарбоксилирование пировиноградной кислоты, синтез и распад жиров, синтез ацетилхолина, стероидов и др. осуществляются путем ацетилирования [4].

Ацетилирование рассматривается как генетически детерминированная способность организма метаболизировать соединения, содержащие в своей молекуле аминогруппы. В зависимости от скорости ацетилирования в человеческой популяции выделяются две группы. К одной из них относятся лица, метаболизирующие тест-препараты с высокой скоростью (быстрое ацетилирование), к другой — с низкой скоростью процесса (медленное ацетилирование) [5].

Известно, что уровень ХС в крови зависит от генетических факторов и частично от содержания ХС в пище. Синтез ХС осуществляется в клетках почти всех органов и тканей, в значительных количествах — в печени (80%), стенке тонкой кишки (10%) и коже (5%). Необходимо отметить, что в работах Шевченко О.В. и соав. (2012), доказано, что «медленные» аллельные варианты гена NAT2 способствуют снижению уровня фермента N-ацетилтрансферазы, замедляя реакцию превращения Ацетил КоА в ацетоацетил-КОА и нарушая многоэтапную цепь синтеза холестерина. Необходимо отметить, что метаболизм липидов глубоко вовлечен в молекулярные механизмы инфекционного цикла вирусного гепатита [6,7].

Как известно, основной функцией кожи является предотвращение потери жидкости. Барьер потери жидкости находится в межклеточных липидах (прежде всего стеролах, жирных кислотах и сфинголипидах) рогового слоя. Эпидермис является очень активным местом синтеза липидов, и когда барьер проницаемости разрушается местными растворителями или детергентами, происходит заметная стимуляция синтеза стеринов, жирных кислот и

сфинголипидов. В данной ситуации, активность ключевого фермента, лимитирующего скорость синтеза холестерина, ГМГ-КоА-редуктаза увеличивается после разрушения барьера [8,9]. Исходя из вышеизложенного, уникальное взаимодействие между вирусом гепатита и метаболизмом липидов дает возможность глубоко изучить роль липидов на всех этапах инфекционного цикла вируса, особенно при проявлениях дерматологического характера. Немаловажную роль в этих изменениях метаболических процессов играют особенности ацетиляторного фенотипа у больных вирусным гепатитом, что потенциально может помочь лучше понять роль некоторых липидов в клеточном метаболизме [10,11,12,13].

Целью настоящего исследования явилось изучение связей между ацетиляторными вариантами ацетилирования и липидным составом крови у больных вирусным гепатитом с проявлениями дерматологического характера.

### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.**

Обследовано 62 больных хроническим вирусным гепатитом с проявлениями дерматологического характера. Исследования проведены в строгом соответствии с требованиями биомедицинской этики согласно Женевской конвенции о правах человека (1997 г.) и Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000 г.) на основании разрешения локального этического комитета. В группе с хроническим гепатитом по полу пациенты распределились следующим образом: мужчин — 58%, женщин 42%, средний возраст больных составил  $35,6 \pm 10,7$  лет. Вирусная этиология заболевания печени устанавливалась на основании данных анамнеза и определения в крови специфических маркеров НСУ (анти-НСУ иНСУ-РНК).

У всех пациентов получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. **Критерии включения:** верифицированный диагноз хронического вирусного гепатита В и С выявленный методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием тест системы, пациенты не получавшие противовирусную терапию. **Критерии исключения:** пациенты моложе 18 лет, имеющие сопутствующий вирусный гепатит D или другие заболевания, вызывающие поражение печени, ВИЧ-инфекция, туберкулез легких в анамнезе, аутоиммунные, онкологические заболевания, а также беременные женщины. В работе использованы инструментальные исследования: ультразвуковое исследование органов брюшной полости, клинико-лабораторные методы. Проводилось определение показателей гликемии, липидного спектра (общего холестерина (ХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов

очень низкой плотности (ЛПОНП), триглицеридов (ТГ)), аполипопротеинов А (АпоА<sub>1</sub>) и В (АпоВ). Исследования проводили иммуноферментным методом, используя реактивы и оборудование фирмы «HUMAN». Коэффициент атерогенности определяли по формуле: (ХС-ЛПВП)/ЛПВП.

Пациенты и индивидуумы контрольной группы натошак принимали 0,5 г сульфадимезин. Определяли уровень свободного и общего сульфадимезина (СД) методом спектрофотометрии при длине волны 400 нм. Уровень ацетилованного СД определяли по формуле: АЦС = ОБС - СВС, где АЦС - ацетилованный СД, ОБС - общий СД, СВС - свободный СД. Фенотип М-ацетилирования определялся как скорость ацетилирования СД и рассчитывался как отношение АЦС к ОБС в %. При оценке типа ацетилирования критерием фенотипирования служило значение фракции дозы свободного лекарственного вещества, выводимого слюной. Для этого содержание свободно выводимого тест-препарата находили в почасовых пробах слюны в течение 7 часов после приема лекарственного средства.

Определение сульфадимезина в слюне при использовании реагента БФО. Отбирали 1 мл слюны, добавляли 1 мл воды, затем 1 мл 10 % раствора сульфата цинка и 1 мл 0,75 М гидроксида натрия. Центрифугировали 10 минут при 9000 об/мин. Далее отбирали 3 мл надосадочной жидкости, добавляли 1 мл фосфатного буфера (рН 6,86), 0,5 мл БФО. Измеряли оптическую плотность при длине волны 500 нм. Фенотип ацетилирования (быстрые и медленные ацетиляторы) определяли по методу Б. Evans (1969) в модификации Л.Н. Буловской (1982) по проценту ацетилованного сульфадимезина в крови больных через 5 ч. после приема препарата. При этом быстрыми ацетиляторами считались лица, у которых за 5 ч. ацетируется 50% сульфадимезина и более, а медленными - менее 50%.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием прикладного пакета анализа табличного редактора Microsoft Excel 2002. Рассчитывались средняя выборки и ошибка средней ( $M \pm m$ ). Достоверность различий для зависимых и независимых выборок между двумя средними оценивалась по *t*-критерию Стьюдента. Различия сравниваемых показателей принимались за достоверные результаты при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.

Как видно из представленных результатов исследований, представленных в таблице 1, из 62 пациентов вирусным гепатитом с проявлениями дерматологического характера быстрый тип ацетилирования (интенсивность ацетилирования >50%), наблюдалось у 24 пациентов от общего количества

обследованных, тогда как медленное ацетилирование (интенсивность ацетилирования <50%), отмечено у 40 пациентов от общего количества обследованных.

Таблица 1.

Сравнительная характеристика интенсивности процессов ацетилирования в слюне у обследованных пациентов.

Показатель	Быстрое ацетилирование n=24	Медленное ацетилирование n=38
Интенсивность ацетилирования, %	38,58+3,24	61,42+5,26

Анализ результатов серологической диагностики и типа ацетилирования выявил, что очень высокий уровень ацетилирования чаще обнаруживался в слюне у пациентов острым вирусным гепатитом. При этом, диагноз острого вирусного гепатита был выставлен только у 3 пациентов, у которых отмечалась желтуха в анамнезе. Необходимо отметить, что полученные данные позволяют говорить, что у пациентов с низкими цифрами ацетилаторного фенотипа отмечается более выраженная клиническая картина заболевания, характеризующаяся как наличием клинических, так и лабораторных признаков поражения печени и признаков дерматологического характера. Следовательно, у пациентов с медленным типом ацетилирования достоверно выше риск развития внепеченочных заболеваний и жалоб дерматологического характера, индуцированных вирусным гепатитом, тогда как у пациентов с высоким ацетилированием отмечены более низкие внепеченочные проявления.

Как известно, при нарушении барьерной функции кожи на фоне хронической вирусной патологии печени, возникает возможность развития аутоиммунных заболеваний. Данное состояние может быть одной из причин недостаточной доставки липидов печени и дисбалансом их содержания в крови. Вследствие нарушения синтеза и доставки липидов в различные органы и ткани, в частности кожного покрова, нарушаются патогенетические механизмы проницаемости кожи, проявляющиеся как в трансэпидермальной потере воды (ТЭПВ), так и в восприимчивости кожи к инфекции, воспалению и контактной сенсибилизации.

Необходимо отметить, что липиды оказывают влияние на все основные звенья защиты эпидермиса и дермы: укрепляют механическую прочность рогового слоя и дермы, стабилизируют химическую и физическую защиту, в том числе препятствуют проникновению чужеродных веществ и микроорганизмов в

дерму, а также снижают трансэпидермальную потерю воды и электролитов, уменьшают повреждающее действие УФ и увеличивает антимикробную защиту [13].

Как известно, липидный матрикс рогового слоя состоит из керамидов, холестерина и жирных кислот и представляет собой уникальную ламеллярную структуру, способствующую снижению трансэпидермальной потери влаги кожей и препятствующую проникновению в кожу чужеродных веществ. В свою очередь, кератиноциты синтезируют липиды рогового слоя, в частности 7-дегидрохолестерола, которые повышают защиту от ультрафиолетовых лучей, уменьшают повреждения ДНК, снижают процесс апоптоза, повышают выживаемость клеток и уменьшают эритемы.

За последние три десятилетия многочисленные данные показали, что у пациентов с некоторыми кожными заболеваниями, такими как псориаз, атопический дерматит (АД), ихтиоз и ксероз, наблюдается заметное истощение липидов рогового слоя [14]. Секреция провоспалительных цитокинов также усугубляет кожные заболевания. Следовательно, истощение или нарушение любого класса липидов (холестерин, жирные кислоты, сфингомиелин, керамиды) приводит к нарушению барьерной функции кожи.

Как известно, свободный холестерин и его эфиры являются в основном компонентами эпидермальных липидов. Свободный холестерин образуется при распаде оболочек клеток рогового слоя. Он имеет большое физиологическое значение, т.к. благодаря своей гидрофильной ОН-группе обладает денситообразными свойствами. Кроме того, обедненный липидами барьер, в частности роговой слой кожного покрова не является иммунологически инертной субстанцией, в него могут проникать гаптены, которые взаимодействуют с антителами рогового слоя.

Изучение состояния показателей липидного обмена у 62 больных вирусным гепатитом с проявлениями дерматологического характера дало следующие результаты (таблица 2). Как свидетельствуют данные таблицы 2 в сыворотке крови пациентов с быстрыми ацетиляторами наблюдается дислипидемия, выражающаяся в значимом в сравнении с контрольной группой незначительном повышении содержания общего холестерина, липопротеидов низкой плотности и триглицеридов. Напротив, у этой группы пациентов отмечено понижение уровня ЛПВП.

Таблица 2.

Показатели липидного обмена у больных вирусным гепатитом с проявлениями дерматологического характера.

№	Показатели	Здоровые лица n=16	Больные с вирусным гепатитом n=62	
			Быстрые ацетиляторы	Медленные ацетиляторы
1	Холестерин ммоль/л	4,68±0,27	4,72±0,21	3,42±0,25*
2	ЛПВП. ммоль/л	1,23±0,12	1,18±0,11	1,02±0,11
3	ЛПНП. ммоль/л	2,19±0,14	2,35±0,21*	2,03±0,17
4	ЛПОНП ммоль/л	0,71±0,05	0,94±0,07*	1,16±0,08*
5	Триглицериды ммоль/л	1,12 ±0,13	1,49±0,13*	2,48±0,22*

Примечание: \*- достоверность различий  $P < 0,05$  относительно показателей группы сравнения.

Иная динамика наблюдалась у пациентов с медленным ацетилятором. Так отмечено достоверное снижение содержания холестерина в крови на 27%, ЛПВП- на 17%, ЛПНП- на 7%. Напротив у этой группы пациентов повышалось содержание ЛПОНП на 63% и концентрация триглицеридов в крови в 2,2 раза. На наш взгляд, мутация гена NAT2, приводящая к медленному ацетилированию, нарушает процесс синтеза холестерина. Медленные аллельные варианты гена NAT2 способствуют снижению уровня фермента N-ацетилтрансферазы, замедляя реакцию превращения Ацетил-КоА в ацетоацетил-КоА и нарушая многоэтапную цепь синтеза холестерина [15]. При этом, генные полиморфизмы метаболизма холестерина могут быть важным фактором изменения уровня холестерина и ЛПОНП, что также может влиять на иммунорегуляторный эффект холестерина в кожном покрове.

## ВЫВОДЫ

1. Больные хроническим вирусным гепатитом с проявлениями дерматологического характера являются статистически неоднородными по активности процессов ацетилирования, отмечен высокий процент распространенности заболевания среди пациентов с медленным типом ацетилирования в слюне.

2. В периферической крови больных вирусным гепатитом с проявлениями дерматологического характера в группе с медленным типом ацетилирования отмечен высокий уровень триглицеридов, который сопровождался низкой концентрацией ХС, липопротеидов высокой и низкой плотности в крови.

## ЛИТЕРАТУРА.

1. Морозова Н.В. Исследование взаимосвязи фенотипа NAT2 с хроническими заболеваниями печени// Автореферат дисс. к.м.н. -Москва, 2006, С 26.
2. Сергеев Ю.В., Свечникова Е.В., Дудник В.С. Внепеченочные проявления хронических вирусных гепатитов // Вестник дерматологии и венерологии. 2007. № 4. С 37-39.
3. Менье, Дж. К.; Рассел, RS; Энгл, RE; Фолк, КН; Перселл, Р. Х.; Эмерсон, С.У. Ассоциация аполипопротеина С1 с вирусом гепатита С. Дж. Вирол. 2008, 82, 9647–9656.
4. Евгеньев М.И., С.Ю. Гармонов, Л.А. Зайнутдинов, Т.Г. Маланичева Неинвазивный метод определений биохимического фенотипа ацетилирования// Казанский медицинский журнал. 2004. том 8. №5. С 388-394.
5. Агафонова Е.Е., Гюльазизова К.С., Заховаева Е.Н., Кабаков Е.А., Радкевич А.Д., Щукин А.А., Пынько Н.Э., Сухина Г.П., Николаева И.С., Радкевич Л.А. Взаимосвязь фенотипа N-ацетилирования с заболеваниями кожи//Тезисы научных работ XIV Российского Национального Конгресса «Человек и лекарство». - М., -2007, - 19-21 апреля.
6. Макаров В.К. Возрастные особенности липидного спектра сыворотки крови у больных острым вирусным гепатитом А / В.К.Макаров, Е.А. Чайникова // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2007. № 1. С 34-37.
7. Подымова С.Д. Жировой гепатоз, неалкогольный стеатогепатит. Клинико-морфологические особенности. Прогноз. Лечение / С.Д. Подымова // Рус. мед. журнал. 2005. Том 7. №2. С 61-67.
8. Фадеенко Г.Д. Жировая печень: этиопатогенез, диагностика, лечение / Г.Д. Фадеенко // Сучасна гастроентерологія. 2003.№ 3 (13). С 9-17.
9. Нильсен, SU; Бассендин, М. Ф.; Берт, AD; Мартин, К.; Пумичокчай, В.; Томс, GL Связь между вирусом гепатита С и липопротеинами очень низкой плотности (ЛПОНП)/ЛПНП проанализирована в градиентах плотности йодиксанола. Дж. Вирол. 2006, 80, 2418–2428.
10. Арямкина О.Л., Бригиневиц В.Е., Виноградова И.Б., Климова Н.Н., Мухорин В.П., Насыров Р.А. Внепеченочные проявления хронических вирусных гепатитов В и С //Российский медицинский журнал. 2006. № 1. С 6-8.
11. Игнатова Т.М. Естественное течение хронической HCV-инфекции / Т.М. Игнатова // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2002. № 2. С 20-30.

12. Милованова С. Особенности внепеченочных проявлений хронического гепатита С при криоглобулинемии // Врач. 2005. № 5. С 27-29.
13. Петрова С.Ю., Альбанова В.И. Барьерная функция кожи и роль жирорастворимых витаминов в коррекции ее нарушений. Вестник дерматологии и венерологии. 2022; 98(3): С 24-33.
14. Фейнгольд КР. Ламеллярные тельца: ключ к функции кожного барьера. Джей Инвест Дерматол. 2012 г.; 132: 1951–1953.
15. Шевченко О.В., Бычков Е.Н., Свистунов А.А., Бородулин В.Б., Саратовцев А.В., Лосев О.Э., Киселев А.Р., Посненкова О.М. Влияние полиморфизмов гена NAT2 на метаболизм холестерина у больных артериальной гипертензией // Фундаментальные исследования. 2012. № 7-1.С 219-223.