



УДК 616.36–002.2–078.33 (470.53)

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-203-7-90-95>

Анализ полиморфизмов генов цитокинов у больных хроническими диффузными заболеваниями печени в Пермском крае

Булатова И. А.¹, Шевлюкова Т. П.², Щёктова А. П.¹, Падучева С. В.³¹ Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера Минздрава России, Россия, 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26² Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России, Россия, 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54³ ГБУЗ ПК «Городская клиническая больница № 2 имени Федора Христофоровича Граля», Россия, 614068, Пермский край, г. Пермь, ул. Пермская, 230

Для цитирования: Булатова И. А., Шевлюкова Т. П., Щёктова А. П., Падучева С. В. Анализ полиморфизмов генов цитокинов у больных хроническими диффузными заболеваниями печени в Пермском крае. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;203(7): 90–95. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-203-7-90-95

✉ Для переписки:

Падучева**Светлана****Вячеславовна**

paducheva_sv@mail.ru

Булатова Ирина Анатольевна, д.м.н., заведующая кафедрой нормальной физиологии, профессор кафедры факультетской терапии № 2, профессиональной патологии и клинической лабораторной диагностики**Шевлюкова Татьяна Петровна**, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии**Щёктова Алевтина Павловна**, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 2, профессиональной патологии и клинической лабораторной диагностики**Падучева Светлана Вячеславовна**, к.м.н., заведующая клинико-диагностической лабораторией

Резюме

Цель исследования. Оценить концентрацию фактора некроза опухоли-альфа (tumor necrosis factor, TNF- α), интерлейкина-6 (interleukin, IL-6), васкулоэндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor, VEGF) в сыворотке крови и провести анализ полиморфизма генов цитокинов TNF- α в регионе 308G/A (rs1800629), IL-6 в регионе 174G/C (rs1800795) и VEGF в регионе 634G/C (rs2010963) у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени (ХДЗП), проживающих в Пермском крае.

Материалы и методы. У 193 пациентов с ХДЗП и 90 здоровых доноров исследована концентрация цитокинов в сыворотке крови методом ИФА и выполнен анализ полиморфизма генов цитокинов методом ПЦР.

Результаты. У пациентов с ХДЗП концентрация провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-6 и уровень VEGF в сыворотке крови были значимо выше, чем в контроле ($p < 0,001$ соответственно), при этом максимальный уровень маркеров воспаления отмечен при циррозе печени, а выработка VEGF — при хроническом гепатите С. Сравнительный анализ однонуклеотидных полиморфизмов генов цитокинов показал достоверные различия по встречаемости генотипов GA и AA гена TNF- α (G-308A), носительству варианта CG гена IL-6 (C-174G), а так же по аллелю C и гомозиготе CC для маркера VEGF (G-634C), которые в популяции больных ХДЗП в Пермском крае регистрировались значимо чаще, чем в когорте доноров/

Заключение. Повышение концентрации патогенетически значимых цитокинов TNF- α , IL-6 и VEGF при заболеваниях печени может развиваться на фоне полиморфизмов генов этих молекул. Генетические маркеры можно использовать для оценки риска развития и прогрессирования ХДЗП.

Ключевые слова: хронические диффузные заболевания печени, фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-6, васкулоэндотелиальный фактор роста, полиморфизм генов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: DLIDSG





Analysis of cytokine gene polymorphisms in patients with chronic diffusional liver diseases in Perm krai

I. A. Bulatova¹, T. P. Shevlyukova², A. P. Shchekotova¹, S. V. Paducheva³, A. M. Miftakhova¹

¹ University E. A. Wagner Perm State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 26 Petropavlovsk str., Perm, 614990, Russia

² Tyumen State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 54 Odesskaya str., Tyumen, 625023, Russia

³ City Clinical Hospital No. 2 named after Fyodor Hristoforovich Gral, Russia, 614068, Perm krai, Perm, Permskaya str., 230, Russia

For citation: Bulatova I. A., Shevlyukova T. P., Shchekotova A. P., Paducheva S. V., Miftakhova A. M. Analysis of cytokine gene polymorphisms in patients with chronic diffusional liver diseases in Perm krai. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;203(7): 90–95. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-203-7-90-95

✉ **Corresponding author:**

Svetlana V. Paducheva
paducheva_sv@mail.ru

Irina A. Bulatova, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Normal Physiology, Professor of the Department of Faculty Therapy No.2, Occupational Pathology and Clinical Laboratory Diagnostics; ORCID: 0000-0002-7802-4796

Tatyana P. Shevlyukova, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology; ORCID: 0000-0002-7019-6630

Alevtina P. Shchekotova, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Faculty Therapy No.2, Occupational Pathology and Clinical Laboratory Diagnostics; ORCID: 0000-0003-0298-2928

Svetlana V. Paducheva, Candidate of Medical Sciences, Head of the Clinical Diagnostic Laboratory; ORCID: 0000-0001-8255-088X

Summary

Aim. To estimate the concentration of tumor necrosis factor-alpha (TNF-α), interleukin-6 (interleukin, IL-6), vascular endothelial growth factor (VEGF) in blood serum and to analyze the polymorphism of TNF-α cytokine genes in region 308G / A (rs1800629), IL-6 in region 174G / C (rs1800795) and VEGFA in region 634G / C (rs2010963) in patients with chronic diffuse liver diseases (CDLD) living in the Perm region.

Materials and methods. In 193 patients with CDLD and 90 healthy donors, the concentration of cytokines in the blood serum was studied by ELISA and the analysis of cytokine gene polymorphism by PCR was performed.

Results. In patients with CDLD, the concentration of pro-inflammatory cytokines TNF-α, IL-6 and the level of VEGF in the blood serum were significantly higher than in the control ($p < 0.001$, respectively), while the maximum level of inflammation markers was noted in liver cirrhosis, and VEGF production — in chronic hepatitis C. Comparative analysis of single nucleotide polymorphisms of cytokine genes showed significant differences in the occurrence of the GA and AA genotypes of the TNF-α gene (G-308A), the carriage of the CG variant of the IL-6 gene (C-174G), as well as the C allele and CC homozygote for marker VEGF (G-634C), which in the population of patients with CDLD in the Perm region were recorded significantly more often than in the cohort of donors, which allows us to consider them as genetic markers of the risk of developing CDLD.

Conclusion. An increase in the concentration of pathogenetically significant cytokines TNF-α, IL-6 and VEGF in liver diseases can develop against the background of gene polymorphisms of these molecules. Genetic markers can be used to assess the risk of developing and progression of CDLD.

Keywords: chronic diffuse liver diseases, tumor necrosis factor-α, interleukin-6, vasculoendothelial growth factor, gene polymorphism

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Хронические диффузные заболевания печени (ХДЗП) являются значимой проблемой медицины во всем мире. На сегодняшний день выделен ряд клинических и лабораторных факторов риска развития и прогрессирования заболеваний печени, обусловленных особенностями этиологического

фактора (генотип вируса, активность репликации, коинфекция, употребление и доза алкоголя, генетические факторы, воздействие 2-х и более этиологических факторов), связанных с особенностями организма пациента (мужской пол, возраст, длительность заболевания, повышенный индекс массы тела,

стеатоз печени на фоне метаболического синдрома, гипергликемия, инсулинорезистентность, выраженность цитолиза, гипопроteinемии и тромбоцитопении, перегрузка железом, наличие сопутствующей патологии) и факторами внешней среды [1, 2].

Исследования последних лет показали, что главным звеном в механизмах активации звездчатых клеток печени, приводящих к прогрессированию фиброза и развитию цирроза печени (ЦП), служит воспалительный процесс и стимуляция ангиогенеза, развивающиеся в ответ на альтерацию гепатоцитов и эндотелиальную дисфункцию, реализуемые, в том числе, провоспалительными цитокинами и факторами роста [2–5]. Смертность от терминальной стадии фиброза печени – цирроза занимает 9-е место в мире среди всех причин смерти и 6-е – среди лиц наиболее трудоспособного возраста, составив от 14 до 30 случаев на 100 тыс. населения. В России эти показатели значительно выше и достигают 60,5 случая на 100 тыс. населения [2]. Крайне неблагоприятным остается наличие высокого риска развития гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с фиброзом/ЦП – почти в 30 раз чаще, чем без него. Клетки-предшественники гепатоцитов при ХДЗП, независимо от этиологии поражения печени, активно вырабатывают фактор некроза опухоли-альфа (tumor necrosis factor, TNF- α), интерлейкин-6 (interleukin, IL-6) [4]. Гепатоциты, звездчатые клетки печени и синусоидальные клетки синтезируют повышенное

количество васкулоэндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor, VEGF), являющегося маркером эндотелиального повреждения и стимулирующего ангиогенез. При этом происходят нарушение нормальной сосудистой архитектоники органа, а также активация фиброгенеза [3, 4].

Перспективным направлением гепатологии является оценка роли значимых в патогенезе молекул и генетических полиморфизмов этих молекул в развитии и прогрессировании заболеваний печени, поиск генов-кандидатов, что позволит прогнозировать риск развития болезни, индивидуализировать тактику ведения пациентов с учетом особенностей генома. Локализация полиморфизма в регуляторной части гена может влиять на количество продуцируемого фактора, участвующего в патогенезе поражения печени [6].

Спектр генетических полиморфизмов зависит от географических условий, расовой принадлежности, популяционных особенностей. Важным моментом является учет региональных особенностей распределения аллелей и генотипов изучаемых полиморфизмов.

Цель исследования: определить концентрацию цитокинов TNF- α , IL-6, VEGF в сыворотке крови и полиморфизм генов *TNF- α* в регионе 308G/A (rs1800629), *IL-6* в регионе 174G/C (rs1800795) и *VEGF* в регионе 634G/C (rs2010963) у пациентов с ХДЗП, проживающих в Пермском крае.

Материалы и методы

Сбор биоматериала производился в нескольких учреждениях здравоохранения г. Перми: Краевой гепатологический центр, ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая инфекционная больница», ГБУЗ «Клиническая медико-санитарная часть № 1», ГБУЗ «Городская клиническая больница № 2 им. Ф. Х. Граля». Всего было обследовано 193 пациента с хроническими заболеваниями печени (109 женщин и 84 мужчин), средний возраст составил $43,2 \pm 12,36$ лет, из них с установленным диагнозом хронический гепатит С (ХГС) – 95 человек, с диагнозом ЦП вирусного и алкогольного генеза – 46 больных и с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП, вариант неалкогольного стеатоза) – 52 пациента. Группа контроля состояла из 90 здоровых доноров, сопоставимых по полу и возрасту с больными ХДЗП. Все пациенты письменно подтвердили свое согласие на проведение обследования.

У пациентов с ХДЗП и лиц контрольной группы была проведена оценка концентрации провоспалительных цитокинов TNF- α и IL-6, а также VEGF в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) на фотометре «Stat-Fax 2100» (США) наборами фирмы ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск).

В опытной и контрольной группах были выполнены молекулярно-генетические исследования однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) генов цитокинов *TNF- α* в регионе 308G/A (rs1800629), *IL-6* в регионе 174G/C (rs1800795) и *VEGF* в регионе 634G/C (rs2010963) методом ПЦР на амплификаторе Real-time «CFX-96» («Bio-Rad Laboratories, Inc.», США) в режиме реального времени наборами «SNP-Скрин» (ЗАО «Синтол», г. Москва).

Статистическую обработку данных проводили в программе «STATISTICA 7.0». Количественные параметры представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25%-75%) с оценкой статистической значимости различий в независимых группах по критерию Манна-Уитни. При анализе встречаемости аллелей в исследуемых группах использовался метод χ^2 . Расчет отношения шансов (ОШ) проводили при уровне 95% доверительного интервала (95% ДИ). Определение зависимости проводилось по таблице сопряженности (кросстабуляции) с оценкой силы связи признаков по коэффициенту Пирсона (K_i). Уровень статистической значимости был принят при $p < 0,05$.

Результаты исследования

По данным обследования у пациентов с ХДЗП концентрации провоспалительных цитокинов TNF- α и IL-6, а также уровень VEGF в сыворотке крови были значимо выше, чем в контроле

($p < 0,001$ соответственно), что свидетельствует об активации иммуно-воспалительных механизмов, процессов повреждения эндотелия и неоангиогенеза при заболевании печени (табл. 1). Причем

Таблица 1
Концентрации
TNF-α, IL-6 и VEGF
в сыворотке крови
у контрольной
группы и пациен-
тов с ХДЗП

Группы/показатели	TNF-α, пг/мл	IL-6, пг/мл	VEGF, пг/мл
Контроль (n=90)	0,05 (0,2–0,9)	0,3 (0,1–1,1)	86,5 (6,6–138,2)
ХДЗП (n=193)	2,5 (1,2–4,2) ¹	2,2 (0,2–18,2) ¹	276,8 (130,2–464,5) ¹
ХГС (n=95)	1,8 (1,0–4,15)	1,6 (0–3,9)	346 (206,1–559) ³
НАЖБ (n=52)	1,1 (0–3,1)	0,9 (0–2,2) ³	184,6 (94,7–291,6) ⁴
ЦП (n=46)	3,3 (2,4–4,9) ²	21,3 (7,2–45,3) ²	200,2 (90,7–468,6) ²

Примечание:

¹ – статистически значимые различия в группе ХДЗП в сравнении с контролем, ² – статистически значимые различия в группе ЦП и ХГС, ³ – статистически значимые различия в группе ЦП и НАЖБ, ⁴ – статистически значимые различия в группе ХГС и НАЖБП.

Таблица 2

Распределение аллель-
ных вариантов генов
VEGFA в регионе 634G/C
(rs2010963), TNF-α в ре-
гионе 308G/A (rs1800629),
IL-6 в регионе 174G/C
(rs1800795) и VEGF в регио-
не 634G/C (rs2010963) у па-
циентов с ХДЗП и в группе
контроля

Примечание:

ОШ – отношение шансов, p –
значимость различий.

Генотип/ аллели	ХДЗП (n=193)%±m	Группа контроля (n=90)%±m	ОШ	p
TNF-α (G-308A)				
GG,%	50,26±3,6	82,22±4,03	0,22	<0,001
GA,%	44,56±3,58	16,67±3,93	4,02	<0,001
AA,%	5,18±1,6	1,11±1,1	4,86	0,04
G-аллель,%	72,54±2,27	90,56±2,18	0,28	<0,001
A-аллель,%	27,46±2,27	9,44±2,18	3,63	<0,001
IL-6 (C-174G)				
CC,%	17,35±3,83	28,89±4,78	0,52	0,04
CG,%	65,31±4,81	50±5,27	1,88	0,03
GG,%	17,35±3,83	21,11±4,3	0,78	0,52
C-аллель,%	50±3,57	53,89±3,72	0,86	0,45
G-аллель,%	50±3,57	46,11±3,72	1,17	0,45
VEGFA (G-634C)				
GG,%	32,12±3,36	42,22±5,21	0,65	0,11
GC,%	50,78±3,6	56,67±5,22	0,79	0,35
CC,%	17,1±2,71	1,11±1,1	18,36	<0,001
G-аллель,%	57,51±2,52	70,56±3,4	0,56	0,003

концентрация провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных ХДЗП коррелировала с тяжестью поражения печени. Уровень TNF-α и IL-6 у пациентов с ЦП был выше, чем у больных ХГС (p=0,01 и p<0,001) и НАЖБП (p=0,002 и p<0,001). Медиана концентрации VEGF была выше в группе с ХГС в сравнении с НАЖБП (p<0,001) и ЦП (p=0,02), что возможно связано с действием вируса на эндотелий и большей активностью воспалительного процесса в печени при вирусном гепатите С.

Таким образом, повышение системного уровня TNF-α и IL-6, а также VEGF отражает выраженность воспаления, повреждение эндотелия, активацию процессов ангиогенеза, а также стимуляцию фиброза, что способствует развитию ЦП.

Анализ ОНП гена TNF-α в регионе –308G/A в исследуемых группах показал, что доминантный генотип GG в группе больных ХДЗП встречался реже – в 50,26% случаев (χ²=26,37; p<0,001), чем в когорте доноров в 82,22%. При этом минорный аллель A в виде гетерозиготы GA и гомозиготы AA в популяции пациентов с ХДЗП регистрировались чаще в 44,56% и 5,18%, чем в контрольной группе – в 16,67 (χ²=26,37; p<0,001) и 1,1% (χ²=23,43; p=0,04) случаев соответственно (табл. 2). Возможно носительство аллеля A гена TNF-α (G-308A) в виде вариантов GA и AA имеет значение в плане генетической предрасположенности к развитию ХДЗП.

При исследовании ОНП гена IL-6 в регионе 174C/G (rs1800795) значимых различий по аллелям C и G в исследуемых когортах найдено не было (p=0,45). Однако протективная гомозигота CC чаще регистрировалась в группе доноров в 28,89%, чем у пациентов с ХДЗП – 17,35% (χ²=4,98; p=0,04), а вариант CG чаще встречался в группе с ХДЗП, чем у здоровых (65,31% и 50% соответственно; χ²=4,54; p=0,03) (табл. 2). Таким образом, риск развития ХДЗП может быть также связан с носительством генотипа CG гена IL-6 174C/G.

При исследовании ОНП гена VEGF в регионе 634G/C (rs2010963) в группе пациентов с ХДЗП генотип CC встречался в 17,1% (χ²=15,23; p<0,001) и аллель C в 42,49% (χ²=8,83; p=0,003), что чаще, чем в у доноров (1,11% и 29,44% соответственно) (табл. 2). Можно предположить, что аллель C и вариант CC в гене VEGF в регионе 634G/C является фактором риска формирования ХДЗП.

Оценка зависимости качественных признаков по таблице сопряженности выявила в группе с ХДЗП ассоциацию ОНП гена VEGF (G-634C) с увеличением выработки TNF-α (Ki=0,619; p=0,04) и взаимосвязь полиморфизма гена TNF-α (G-308A) с продукцией цитокинов TNF-α и IL-6 (Ki=0,558; p=0,043 и Ki=0,597; p=0,042 соответственно), что может приводить к большей активации иммунно-воспалительных механизмов и прогрессированию поражения печени в группе носителей.

Обсуждение

При хронических заболеваниях печени не только активированные циркулирующие иммунные клетки, но и клетки печени, становятся факторами повышения концентрации в сыворотке провоспалительных цитокинов, таких как TNF α , IL-6, моноциты также являются важным источником циркулирующего TNF α при ЦП [8]. Полученные нами данные об увеличении концентрации уровня провоспалительных цитокинов и VEGF в сыворотке больных ХДЗП. Эти цитокины отражают выраженность иммунно-воспалительных нарушений, маркируют степень повреждения эндотелия и выраженность неоангиогенеза, что подтверждаются результатами многочисленных исследований у больных с вирусными гепатитами, НАЖБП и ЦП разной этиологии [4, 7–13, 14]. Провоспалительные цитокины демонстрируют более высокие значения при развитии цирроза, особенно IL-6, и коррелируют с тяжестью заболевания, независимо от этиологии [9, 11].

Генотип AA гена TNF- α (G-308A) по нашим данным в популяции здоровых в Пермском крае регистрировался в 1,1% случаев. Данный генотип не встречается у жителей Азиатско-Тихоокеанского региона, однако у представителей других народностей регистрируется в 1,2–7,9% [18]. Мы нашли ассоциацию полиморфизма гена TNF- α (G-308A) с продукцией одноименного цитокина при ХДЗП,

что отмечали и другие исследователи у больных с фиброзом печени, а также при НАЖБП [15]. Однонуклеотидные замены в положении 308G > A гена TNF- α ассоциированы с повышением уровня экспрессии данного цитокина [6]. В ряде работ была показана взаимосвязь аллеля A полиморфизма гена TNF- α с риском развития фиброза и рака печени [16, 17]. Анализ ОНП генов выявил статистически значимую зависимость между быстрым формированием ФП и аллельным вариантом гена TNF- α 238 GA или AA [16]. ОНП гена TNF- α 308.2 коррелирует с тяжестью заболевания и фиброзом печени, что может способствовать более высокому риску развития гепатоцеллюлярной карциномы [17].

Демографические исследования показали, что среди азиатских популяций аллель 174 C гена IL-6 встречается реже, чем европейских [18], в нашем исследовании аллель C практически одинаково часто (у половины обследованных) встречалась как у пациентов с ХДЗП, так и у здоровых лиц. Данные по анализу этого генетического маркера при патологии печени противоречивы. Рядом авторов найдена корреляция между наличием полиморфизма 174 G/C IL-6 и тяжестью повреждения печени. Есть сведения, что у европейцев с неалкогольным стеатогепатитом и гепатокарциномой, частота встречаемости аллеля C по 174G>C маркеру гена IL-6 значимо выше, чем в группе здоровых [19, 20].

Заключение

Развитие и прогрессирование ХДЗП сопровождается активацией процессов воспаления, повреждения эндотелия и неоангиогенеза с повышением выработки TNF- α и IL-6 и VEGF.

Сравнительный анализ ОНП генов цитокинов у пациентов с ХДЗП и доноров показал значимые различия по встречаемости генотипов GA и AA полиморфизма гена TNF- α (G-308A), носительству варианта CG гена IL-6 (C-174G), аллелю C и по встречаемости гомозиготы CC для маркера VEGF

(G-634C), которые в популяции больных ХДЗП регистрировались значимо чаще, чем в когорте доноров в Пермском крае, что позволяет считать их генетическими маркерами риска развития ХДЗП. Ассоциация ОНП гена VEGF (G-634C) с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов может приводить к активации неоангиогенеза и прогрессированию поражения печени в группе носителей. Генетические маркеры цитокинов можно использовать для оценки риска развития и прогрессирования ХДЗП.

Литература | References

1. Kuz'mina Yu.S., Zhmurov V.A., Mishchenko T.A., et al. Clinical and laboratory factors of an unfavorable prognosis of the disease in patients with liver cirrhosis. *Medical science and education of the Urals*. 2020; 3(103): 12–16. (In Russ.) doi: 10.36361/1814-8999-2020-21-3-12-16
Кузьмина Ю. С., Жмуров В. А., Мищенко Т. А. и соавт. Клинико-лабораторные факторы неблагоприятного прогноза заболевания у пациентов с циррозом печени. *Медицинская наука и образование Урала*. –2020. – № 3(103). –С.12–16.
2. Mekhtiev S.N., Stepanenko V.V., Zinov'eva E.N., Mekhtieva O.A. Modern concepts of liver fibrosis and methods of its correction. *Farmateka*. 2014; 6:80–87. (In Russ.)
Мехтиев С. Н., Степаненко В. В., Зиновьева Е. Н., Мехтиева О. А. Современные представления о фиброзе печени и методах его коррекции. *Фарматека*. –2014. –№ 6. –С.80–87.,
3. Kiseleva Ya.V., Zharikov Yu.O., Maslennikov R.V., et al. Molecular factors associated with regression of liver fibrosis of alcoholic etiology. *Terapevticheskii arkhiv*. 2021;(2):204–208. (In Russ) doi: 10.26442/00403660.2021.02.200617
Киселева Я. В., Жариков Ю. О., Масленников Р. В. и соавт. Молекулярные факторы, ассоциированные с регрессом фиброза печени алкогольной этиологии. *Терапевтический архив*. –2021. –№ 2. –С.204–208.
4. Lee Y.A., Wallace M.C., Friedman S.L. Pathobiology of liver fibrosis: a translational success story. *Gut*. 2015;64(5):830–41. doi: 10.1136/gutjnl-2014-306842
5. Park S., Kim J.W., Kim J.H., et al. Differential Roles of Angiogenesis in the Induction of Fibrogenesis and the Resolution of Fibrosis in Liver. *Biol Pharm Bull*. 2015;38(7):980–5. doi: 10.1248/bpb.b15-00325
6. Bodienkova G.M., Titova Zh.V. The role of polymorphism and expression of individual cytokine genes in

- the formation of pathology. *Advances in current natural sciences*. 2015; 1: 616–620. (In Russ.)
- Бодиенкова Г. М., Титова Ж. В. Роль полиморфизма и экспрессии отдельных генов цитокинов в формировании патологии. *Успехи современного естествознания*. –2015. –№ 1. –С.616–620.
7. Liu Y., Kwon J., Popov Y., et al. Vascular Endothelial Growth Factor Promotes Fibrosis Resolution and Repair in Mice. *Gastroenterology*. 2014;146(5):1339–50. e1. doi:10.1053/j.gastro.2014.01.061
 8. Albillos A., Lario M., Alvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune distinctive features and clinical relevance. *J Hepatol*. 2014;61(6): 1385–1396. doi: 10.1016/j.jhep.2014.08.010.
 9. Dirchwolf M., Podhorzer A., Morino M., et al. Immune dysfunction in cirrhosis: distinct cytokines phenotypes according to cirrhosis severity. *J. Cytokine*. 2016;77:14–25. doi: 10.1016/j.cyto.2015.10.006
 10. Martinez-Esparza M., Tristan-Manzano M., Ruiz-Alcaraz A.J., Garda-Penarrubia P. Inflammatory status in human hepatic cirrhosis. *World J. Gastroenterol*. 2015;21(41): 11522–11541. doi: 10.3748/wjg.v21.i41.11522.
 11. Skuratov A.G., Lyzikov A. N., Voropaev E. V., Osipkina O. V. Interleukin-6 as an indicator of severity of liver cirrhosis and portal hypertension. *Health and Ecology Issues*. 2016;(4):110–114. (In Russ.) doi: 10.51523/2708–6011.2016–13–4–24
- Скуратов А. Г., Лызилов А. Н., Воропаев Е. В., Осипкина О. В. Уровень интерлейкина-6 как показатель тяжести цирроза печени и портальной гипертензии. *Проблемы здоровья и экологии*. –2016. – № 4 (50). – С.110–114.
12. Ruhi K., Quaiser S., Haque S.F., Ahmad A. TNF- α is an inflammatory marker of Cardiovascular risks in Non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2011;5(6):1237–1240.
 13. Abiru S., Migita K., Maeda Y., Daikoku M., et al. Serum cytokine and soluble cytokine receptor levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Int*. 2006; 26(1):39–45. doi: 10.1111/j.1478–3231.2005.01191.x
 14. Pivtorak E. V. Endothelial dysfunction in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2014;(2):63. (In Russ.)
- Пивторак Е. В. Нарушения функции эндотелия у больных неалкогольной жировой болезнью печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. –2014. –№ 2. –С.63.
15. Zhou Y.J., Li Y. Y., Nie Y. Q., et al. Influence of polygenetic polymorphisms on the susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease of Chinese people. *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2010; 4 (25): 772–777. doi: 10.1111/j.1440–1746.2009.06144.x
 16. Nikolaeva L.I., Kolotvin A. V., Samokhodskaya L. M., et al. Analysis of the influence of genetic factors of the hepatitis C virus and gene polymorphism of infected people on the development of liver fibrosis. *Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items*. 2012; 5: 7–13. (in Russ.)
- Николаева Л. И., Колотвин А. В., Самоходская Л. М. и др. Анализ влияния генетических факторов вируса гепатита С и полиморфизма генов инфицированных людей на развитие фиброза печени. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. –2012. –№ 5. –С.7–13.
17. Jeng J.E., Tsai J.F., Chuang L. Y., et al. Tumor necrosis factor-alpha 308.2 polymorphism is associated with advanced hepatic fibrosis and higher risk for hepatocellular carcinoma. *Neoplasia*. 2007; 9 (11): 987–992. doi: 10.1593/neo.07781.
 18. Meenagh A., Williams F., Ross O. A., et al. Frequency of cytokine polymorphisms in populations from western Europe, Africa, Asia, the Middle East and South America. *Hum Immunol*. 2002; 63: 1055–1061. doi: 10.1016/s0198–8859(02)00440–8.
 19. Carulli L., Canedi I., Rondinella S., et al. Genetic polymorphisms in non-alcoholic fatty liver disease: interleukin-6–174G/C polymorphism associated with nonalcoholic steatohepatitis. *Dig. Liver Dis*. 2009;41(11):823–828. doi: 10.1016/j.dld.2009.03.005.
 20. Giannitrapani L., Soresi M., Balasus D., et al. Genetic association of interleukin-6 polymorphism (–174 G/C) with chronic liver diseases and hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2013; 19(16):2449–2455. doi: 10.3748/wjg.v19.i16.2449.