



## Значение васкулоэндотелиального фактора роста и полиморфизма гена *VEGFA* (*G634C*) в развитии стеатоза, фиброза и цирроза печени у пациентов в городе Перми

Булатова И. А.<sup>1</sup>, Шевлюкова Т. П.<sup>2</sup>, Щёктова А. П.<sup>1</sup>, Падучева С. В.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Петропавловская, д. 26, г. Пермь, 614990 Россия)

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Одесская, д. 54, г. Тюмень, 625023, Россия)

<sup>3</sup> ГБУЗ ПК «Городская клиническая больница № 2 имени Федора Христофоровича Граля», (ул. Пермская, 230, г. Пермь, 614068, Россия)

**Для цитирования:** Булатова И. А., Шевлюкова Т. П., Щёктова А. П., Падучева С. В. Значение васкулоэндотелиального фактора роста и полиморфизма гена *VEGFA* (*G634C*) в развитии стеатоза, фиброза и цирроза печени у пациентов в городе Перми. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;214(6): 47–52. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-214-6-47-52

### ✉ Для переписки:

**Булатова**

**Ирина**

**Анатольевна**

[bula.1977@mail.ru](mailto:bula.1977@mail.ru)

**Булатова Ирина Анатольевна**, заведующая кафедрой нормальной физиологии, профессор кафедры факультетской терапии № 2, профессиональной патологии и клинической лабораторной диагностики, д.м.н.

**Шевлюкова Татьяна Петровна**, профессор кафедры акушерства и гинекологии, д.м.н.

**Щёктова Алевтина Павловна**, профессор кафедры факультетской терапии № 2, профессиональной патологии и клинической лабораторной диагностики, д.м.н.

**Падучева Светлана Вячеславовна**, заведующая клинико-диагностической лабораторией, врач высшей категории, к.м.н.

## Резюме

**Введение.** Хронические заболевания печени являются значимой проблемой медицины во всем мире. На сегодняшний день есть потребность в разработке комплекса лабораторных тестов, в том числе и генетических, позволяющих определить риск развития и прогрессирования стеатоза, фиброза и цирроза печени разной этиологии.

**Цель:** Исследовать сывороточную концентрацию васкулоэндотелиального фактора роста (vasculoendothelial growth factor – VEGF) и частоту встречаемости генотипов полиморфизма гена *VEGFA* в регионе –634G/C (*rs2010963*) у пациентов со стеатозом, фиброзом и циррозом печени в Пермском крае.

**Материалы и методы:** Обследовано 258 человек, из них 52 пациента с неалкогольным стеатозом печени, 95 больных с хроническим гепатитом С и фиброзом печени, 46 человек с циррозом печени вирусной (HCV) и алкогольной этиологии и 65 практически здоровых лиц. Сывороточную концентрацию VEGF определяли методом иммуноферментного анализа. Полиморфизмы гена *VEGFA* в регионе –634G/C анализировали с помощью полимеразной цепной реакции.

**Результаты:** Развитие стеатоза, фиброза и цирроза печени сопровождается повреждением эндотелия с активацией неоангиогенеза за счет гиперпродукции VEGF ( $p=0,001$ ,  $p=0,0001$  и  $p=0,001$  соответственно) в сыворотке крови. Повышенные сывороточные значения VEGF у пациентов подтверждали наличие дисфункции эндотелия при патологии печени. Исследование однонуклеотидного полиморфизма гена *VEGFA* (*G634C*) показало большую частоту встречаемости рецессивного аллеля С у пациентов со стеатозом и циррозом в 54,81% ( $p=0,01$ ) и в 48,9% ( $p=0,04$ ) случаев, чем в контрольной группе –37,69%, что позволило предположить наличие ассоциации носительства аллеля С данного полиморфизма в виде генотипов СС или СС с риском развития стеатоза и цирроза печени.

**Заключение.** Определение генетического маркера *VEGFA* в регионе –634G/C позволяет оценить повышенный риск развития хронических заболеваний печени при воздействии различных этиологических факторов.

**Ключевые слова:** васкулоэндотелиальный фактор роста (VEGF); стеатоз; фиброз; цирроз; полиморфизм генов

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: BWQBGG



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-214-6-47-52>

# The importance of vascular endothelial growth factor and polymorphism of the VEGF a gene (*g634c*) in the development of steatosis, fibrosis and cirrhosis of the liver patients in the city of Perm

I. A. Bulatova<sup>1</sup>, T. P. Shevlyukova<sup>2</sup>, A. P. Shchekotova<sup>1</sup>, S. V. Paducheva<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Perm State Medical University n.a. E. A. Wagner of the Ministry of Health of the Russian Federation, (26 Petropavlovsk Str., Perm, 614990, Russia)

<sup>2</sup> Tyumen State Medical University, (54 Odessa St., Tyumen, 625023, Russia)

<sup>3</sup> City Clinical Hospital No. 2 named after F. H. Gral, (230 Permskaya Str., Perm, 614068, Russia)

**For citation:** Bulatova I. A., Shevlyukova T. P., Shchekotova A. P., Paducheva S. V. The importance of vascular endothelial growth factor and polymorphism of the VEGF a gene (*g634c*) in the development of steatosis, fibrosis and cirrhosis of the liver patients in the city of Perm. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;214(6): 47–52. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-214-6-47-52

✉ **Corresponding author:**

**Irina A. Bulatova**  
bula.1977@mail.ru

**Irina A. Bulatova**, Head of the Department of Normal Physiology, Professor of the Department of Faculty Therapy No. 2, Occupational Pathology and Clinical Laboratory Diagnostics, MD

**Tatiana P. Shevlyukova**, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, MD

**Alevtina P. Shchekotova**, Professor of the Department of Faculty Therapy No. 2, Occupational Pathology and Clinical Laboratory Diagnostics, MD

**Svetlana V. Paducheva**, head of the clinical diagnostic laboratory, doctor of the highest category, Phd

## Summary

**Introduction.** Chronic liver diseases are a significant medical problem all over the world. To date, there is a need to develop a set of laboratory tests, including genetic ones, to determine the risk of development and progression of steatosis, fibrosis and cirrhosis of the liver of various etiologies.

**Aim:** To investigate the serum concentration of vasculoendothelial growth factor (VEGF) and the frequency of occurrence of VEGFA gene polymorphism genotypes in the region –634G/C (rs2010963) in patients with steatosis, fibrosis and cirrhosis of the liver in the Perm Region.

**Materials and methods:** 258 people were examined, including 52 patients with non-alcoholic liver steatosis, 95 patients with chronic hepatitis C and liver fibrosis, 46 people with cirrhosis of the liver of viral (HCV) and alcoholic etiology and 65 practically healthy individuals. The serum concentration of VEGF was determined by enzyme immunoassay. Polymorphisms of the VEGFA gene in region –634G/C were analyzed by polymerase chain reaction.

**Result:** The development of steatosis, fibrosis and cirrhosis of the liver is accompanied by endothelial damage with activation of neoangiogenesis due to hyperproduction of VEGF ( $p=0.001$ ,  $p=0.0001$  and  $p=0.001$ , respectively) in the blood serum. Elevated serum VEGF values in patients confirmed the presence of endothelial dysfunction in liver pathology. The study of the single nucleotide polymorphism of the VEGFA gene (G634C) showed a higher incidence of recessive allele C in patients with steatosis and cirrhosis in 54.81% ( $p=0.01$ ) and 48.9% ( $p=0.04$ ) of cases than in the control group –37.69%, which suggested the presence of an association of the carrier of allele C of this polymorphism in the form of genotypes CC or GC with a risk of developing steatosis and cirrhosis of the liver.

**Conclusion.** Determination of the genetic marker VEGFA in the region –634G/C allows us to assess the increased risk of developing chronic liver diseases when exposed to various etiological factors.

**Keywords:** vascular endothelial growth factor (VEGF); steatosis; fibrosis; cirrhosis; gene polymorphism

**Conflict of interest.** Authors declare no conflict of interest.

## Введение

Хронические заболевания печени (ХЗП), включающие неалкогольную жировую болезнь печени, хронические гепатиты алкогольного и вирусного генеза и цирроз печени (ЦП) в их исходе широко

распространены среди мирового населения. В последние годы отмечается рост числа пациентов с заболеваниями печени, высоким остаётся и уровень смертности. По анализу данных центров

по контролю заболеваний и смертности от ХЗП в мире этими заболеваниями страдают от 1,5 до 1,69 миллиарда человек [1].

Патогенез ХЗП многофакторный. Большое значение в нарушении внутриспеченочной гемодинамики, индуцировании фиброза и формировании цирроза при ХЗП независимо от этиологии имеет повреждение эндотелиальной выстилки синусоидов и развитие эндотелиальной дисфункции (ЭД) [2, 3, 4]. На экспериментальных моделях стеатоза печени была доказана взаимосвязь ЭД с накоплением липидов и нарушением толерантности к глюкозе [5].

Васкулоэндотелиальный фактор роста при воспалительном процессе активирует выработку коллагена звёздчатыми клетками печени и механизмы неоангиогенеза. В ряде исследований, проведенных на крысах со стеатозом, было показано, что ЭД возникает еще до начала воспаления и развития фиброза в печени [4, 6, 7, 8].

В последние годы повышается интерес исследователей к оценке роли генетических факторов развития и прогрессирования заболеваний, в том числе и ХЗП [9]. По мнению ряда ученых стеатоз печени является наследуемым признаком, эпигенетические особенности могут определять взаимодействие между генами и окружающей средой,

оказывать патогенетическое влияние на развитие стеатоза и играть важную роль в фетальном программировании жировой ткани печени [10, 11, 12, 13]. Есть данные, что полиморфизм генов ЭД определяет характер течения фиброза при хроническом гепатите С (ХГС) [14]. Методом геномного сканирования, проведенного в США в 2007 году, было выявлено 7 полиморфизмов кандидатных генов – предикторов риска развития ЦП в исходе хронического гепатита [15].

Однако данные литературы по исследованию полиморфизма генов часто бывают противоречивы, что может быть связано с этническими, популяционными и региональными особенностями пациентов, а также разными методическими подходами к оценке генетических маркеров. Следует также отметить, что определение региональных особенностей генетических мутаций при оценке риска развития заболеваний вносит вклад в популяцию в целом.

**Цель исследования** – исследовать сывороточную концентрацию васкулоэндотелиального фактора роста (vasculoendothelial growth factor – VEGF) и частоту встречаемости генотипов полиморфизма гена *VEGFA* в регионе –634G/C (rs2010963) у пациентов со стеатозом, фиброзом и циррозом печени в Пермском крае.

## Материалы и методы

Всего было обследовано 258 человек, проживающих в г. Перми (114 мужчин и 144 женщины). Их них 52 пациента с клинической формой неалкогольного стеатоза печени (НАСП) средним возрастом  $43,0 \pm 11,1$  лет (35 женщин и 17 мужчин), 95 больных ХГС и фиброзом печени (43 мужчины и 52 женщины) средним возрастом  $39,9 \pm 10,1$  лет и 46 пациентов с ЦП вирусной (HCV) и алкогольной этиологии класса тяжести В средним возрастом  $52,1 \pm 8,2$  года (24 мужчин и 22 женщины). Группа контроля состояла из 65 практически здоровых лиц без патологии печени средним возрастом  $38,0 \pm 8,1$  лет (35 женщин и 30 мужчин). По национальной принадлежности группы были смешанными (европеоидная и монголоидная раса), с преобладанием лиц европеоидной расы. У всех обследуемых было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Всем пациентам проводилось лабораторное обследование, включавшее стандартные общеклинические тесты, биохимические показатели функционального состояния печени, определение маркеров вирусных гепатитов. Наличие стеатоза печени у пациентов с НАСП подтверждали методом ультразвукового исследования. В исследование не включали лиц с жировым гепатозом алкогольной и лекарственной этиологии, которая устанавливалась во время сбора анамнеза, а также больных с неалкогольным стеатогепатитом, который устанавливался оценкой уровня трансаминаз. В качестве референсного метода оценки наличия и выраженности фиброза пациентам с ХГС была использована ультразвуковая эластография печени с оценкой плотности печени по шкале

«METAVIR» на аппарате Fibroscan 502 (Echosens, Франция). В соответствии с Европейскими рекомендациями (2018) диагноз и класс тяжести пациентам с ЦП был установлен на основании анамнеза, этиологии, клинических проявлений, осложнений и комплексного обследования [16, 17]. Объединение разных по этиологии циррозов обусловлено тем, что прогрессирование хронических диффузных заболеваний печени, не зависимо от этиологического фактора, имеет общий патогенез, а скорость развития ЦП, связана с генетическими факторами.

Определение сывороточной концентрации VEGF проводилось методом иммуноферментного анализа на фотометре «Stat-Fax 2100» (США) с использованием набора «VEGF-ИФА-БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск).

Однонуклеотидные полиморфные варианты гена *VEGFA* в регионе –634G/C (rs2010963) анализировали с использованием аллель-специфической ПЦР в режиме реального времени на детектирующем амплификаторе «CFX-96» («Bio-Rad Laboratories, Inc.», США) с применением праймеров «SNP-Скрин» (ЗАО «Синтол», г. Москва).

Статистическую обработку данных проводили в программе «Stat2015». Количественные параметры представлены в виде медиана (Me) и квартили (Q1, Q3). Для сравнения двух групп между собой использовали критерий Манна-Уитни (U). Соотношения частот генотипов и аллелей исследуемого полиморфизма гена описывались с применением метода  $\chi^2$  и определением отношения шансов (OR). Различия между выборками считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Таблица 1.** Концентрация васкулоэндотелиального фактора роста в сыворотке крови пациентов контрольной группы и больных стеатозом, фиброзом и циррозом печени, Ме (Q1 – Q3)

**Примечание:**  $p$  – значимость различий показателей между группами по критерию Манна-Уитни (допустимо  $p < 0,05$ ).

Группы	VEGF, пг/мл	$p$
Группа контроля (n=30)	82,5 (5,9–179,2)	
Пациенты с НАСП (n=40)	184,6 (94,7; 291,6)	0,001
Пациенты с ХГС (n=95)	345 (206–559)	0,0001
Пациенты с ЦП (n=46)	200,2 (90,7–468,6)	0,001

**Таблица 2.** Распределение аллельных вариантов гена VEGFA (G-634C) в исследуемых группах, %

**Примечание:**  $p$  – значимость различий между группами.

Генотип/аллели гена VEGFA, %	Контрольная группа 1 (n=65)	НАСП Группа 2 (n=52)	ХГС Группа 3 (n=95)	ЦП Группа 4 (n=46)	$p$
GG	35,38	19,23	48,42	13	$p_{1-2}=0,04$ $p_{1-3}=0,04$ $p_{1-4}=0,01$
GC	53,85	51,92	37,89	76,1	$p_{1-2}=0,84$ $p_{1-3}=0,02$ $p_{1-4}=0,01$
CC	10,77	28,85	13,68	10,9	$p_{1-2}=0,02$ $p_{1-3}=0,35$ $p_{1-4}=0,22$
G-аллель	62,31	45,19	67,37	51,1	$p_{1-2}=0,01$ $p_{1-3}=0,52$ $p_{1-4}=0,04$
C-аллель	37,69	54,81	32,63	48,9	$p_{1-2}=0,01$ $p_{1-3}=0,52$ $p_{1-4}=0,04$

## Результаты

В ходе исследования установлено, что концентрация VEGF в сыворотке крови больных НАСП, ХГС и ЦП были значимо выше, чем в контрольной группе ( $p=0,001$ ,  $p=0,0001$  и  $p=0,001$  соответственно) (табл. 1).

Полученные нами данные могут свидетельствовать об активации процессов неоангиогенеза и сосудистой перестройке в печени при стеатозе, фиброзе и циррозе на фоне повреждения и дисфункции эндотелия.

При анализе аллельных вариантов гена VEGFA (G-634C) в позиции rs2010963 генотип GG встречался значимо чаще в группе пациентов с ХГС в 48,42% случаев (OR=0,44;  $\chi^2=10,09$ ;  $p=0,04$ ) в сравнении с контрольной группой – 35,38%. В когортах больных со стеатозом и циррозом гомозигота GG регистрировалась значимо реже в 19,23% (OR=0,43;  $\chi^2=8,13$ ;  $p=0,04$ ) и в 13% (OR=0,31;  $\chi^2=9,21$ ;  $p=0,01$ ) случаев соответственно. В группах контроля,

НАСП и ЦП преобладал генотип GC. При этом у пациентов с ЦП данная гетерозигота встречалась значимо чаще в 76,1%, чем в группе здоровых – 53,85% (OR=3,34;  $\chi^2=9,21$ ;  $p=0,01$ ) (табл. 2).

Гомозигота CC исследуемого генетического маркера обнаруживалась значимо чаще в когорте больных НАСП – в 28,85% случаев с высокой вероятностью (OR=3,36), а у здоровых обнаруживалась лишь в 10,77% ( $\chi^2=6,18$ ;  $p=0,02$ ). Аллель G гена VEGFA (G-634C) преобладал в группах контроля и пациентов с ХГС в 62,31% и 67,37% соответственно. У больных ЦП аллель G также несколько доминировал, но встречался значимо реже в 51,1% случаев, чем у здоровых ( $p=0,04$ ).

Рецессивный аллель C у пациентов со стеатозом и циррозом регистрировался в 54,81% (OR=2,00;  $\chi^2=6,83$ ;  $p=0,01$ ) и в 48,9% (OR=1,76;  $\chi^2=6,05$ ;  $p=0,04$ ) случаев соответственно, что было значимо выше, чем контрольной группе – 37,69% (см. табл. 2).

## Обсуждение

Значимое увеличение выработки VEGF отражает выраженность повреждения эндотелия и характеризует активацию неоангиогенеза и стимуляцию фиброза, в том и числе и в экспериментальных моделях [4]. В ряде исследований сообщается о повышении выработки маркеров ЭД при хронических гепатитах и ЦП, а также взаимосвязи ЭД с прогрессированием фиброза [2, 3, 4, 18, 19, 20, 21].

В ранее проведенных нами исследованиях было установлено значимое повышение сывороточной концентрации VEGF на стадии тяжелого ЦП [22].

Однако, при стеатозе печени статистически значимое повышение маркеров ЭД подтверждено только в части исследований, в то время, как в других работах сообщается об отсутствии различий между пациентами со стеатозом печени

и здоровыми людьми [23, 24]. Ранее была доказана роль VEGF в развитии дислипидемии при стеатозе печени

Полученные нами данные могут свидетельствовать об активации процессов неоангиогенеза и сосудистой перестройке в печени при стеатозе, фиброзе и циррозе на фоне повреждения и дисфункции эндотелия [25].

В последние годы изучение генетического полиморфизма и ассоциаций определенных аллелей и генотипов при хронических диффузных

заболеваниях печени получает все большее распространение и позволяет обнаружить некоторые закономерности, уточняющие характер патологического процесса, что предоставляет перспективные возможности в понимании патогенетического механизма болезни, разработать новые подходы к их диагностике, лечению и профилактике [26].

Можно предположить, что риск развития стеатоза и цирроза печени ассоциирован с носительством аллеля С гена *VEGFA* –634G/C в виде гомозиготы СС или гетерозиготы GС.

## Заключение

Развитие стеатоза, фиброза и цирроза печени сопровождается формированием ЭД и активацией процессов неоангиогенеза. Повышение сывороточной концентрации VEGF у пациентов с ХЗП отражают степень повреждения эндотелия, приводящей к активации неоангиогенеза и прогрессирования стеатоза и фиброза в ЦП.

Проведенный анализ полиморфизма гена *VEGFA* в регионе –634G/C (rs2010963) в группах здоровых лиц без патологии печени и пациентов с ХЗП показал значимые различия по распределению генотипов

у больных со стеатозом и фиброзом. Рецессивный аллель С исследуемого генетического маркера с более высокой вероятностью встречались в группах с НАСП и ЦП.

Можно предположить, что риск развития стеатоза и цирроза печени разного генеза ассоциирован с носительством рецессивной аллели С гена *VEGFA* –634G/C в виде генотипов СС или GС. Определение генетического маркера *VEGFA* в регионе –634G/C позволяет оценить повышенный риск развития ХЗП при воздействии различных этиологических факторов.

## Литература | References

- Moon A.M., Singal A. G., Tapper E. B. Contemporary Epidemiology of Chronic Liver Disease and Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020 Nov;18(12):2650–2666. doi: 10.1016/j.cgh.2019.07.060.
- Shenoda B., Boselli J. Vascular syndromes in liver cirrhosis. *Clin J Gastroenterol.* 2019 Oct;12(5):387–397. doi: 10.1007/s12328-019-00956-0.
- Shchekotov V. V., Shchekotova A. P., Bulatova I. A. Relationship of the markers of endothelial dysfunction and fibrosis in chronic hepatitis and cirrhosis. *The Clinician.* 2011;5(3):68–72. (In Russ.) doi: 10.17650/1818-8338-2011-3-68-72.  
Щёкотов В. В., Щёкотова А. П., Булатова И. А. Взаимосвязь маркеров эндотелиальной дисфункции и фиброза при хроническом гепатите и циррозе печени. *Клиницист.* 2011;5(3):68–72. doi: 10.17650/1818-8338-2011-3-68-72.
- Yang L., Kwon J., Popov Y., Gajdos G. B., Ordog T., Brekken R. A., Mukhopadhyay D., Schuppan D., Bi Y., Simonetto D., Shah V. H. Vascular Endothelial Growth Factor Promotes Fibrosis Resolution and Repair in Mice. *Gastroenterology.* 2014 May;146(5):1339–50.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2014.01.061.
- Bykova G. A., Khlynova O. V., Tuev A. V. Characteristics of external respiration function and the state of the endothelium in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Family health – 21st century.* 2018; 1 (1): 16–24. (In Russ.) Available at: <http://fh-21.perm.ru/download/2018-1/2018-1-16-24.pdf>  
Быкова Г. А., Хлынова О. В., Туев А. В. Особенности функции внешнего дыхания и состояния эндотелия у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Здоровье семьи – 21 век.* 2018; 1 (1): 16–24. Режим доступа: <http://fh-21.perm.ru/download/2018-1/2018-1-16-24.pdf>
- LeCouter J., Moritz D. R., Li B., Phillips G. L., Liang X. H., Gerber H. P., Hillan K. J., Ferrara N. Angiogenesis-independent endothelial protection of liver: role of VEGF. *Science.* 2003 Feb 7;299(5608):890–3. doi: 10.1126/science.1079562.
- Drapkina O.M., Deeva T. A., Ivashkin V. T. Evaluation of endothelial function and estimation of the degree of apoptosis in patients with metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. *Terapevtic arkhive.* 2015;87(5):76–83. (In Russ.)  
Драпкина О. М., Деева Т. А., Ивашкин В. Т. Оценка эндотелиальной функции и степени апоптоза у пациентов с метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени. *Терапевтический архив.* 2015;87(5):76–83.
- Bosch J., Abraldes J. G., Fernández M., García-Pagán J. C. Hepatic endothelial dysfunction and abnormal angiogenesis: New targets in the treatment of portal hypertension. *J Hepatol.* 2010 Sep;53(3):558–67. doi: 10.1016/j.jhep.2010.03.021.
- Ng S.W.K, Rouhani F. J., Brunner S.F, Brzozowska N., Aitken S. J., Yang M. et al. Convergent somatic mutations in metabolism genes in chronic liver disease. *Nature.* 2021 Oct;598(7881):473–478. doi: 10.1038/s41586-021-03974-6.
- De Chiara F., Heeboll S., Marrone G. et al. Urea cycle dysregulation in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2018 Oct;69(4):905–915. doi: 10.1016/j.jhep.2018.06.023.
- Hardy T., Zeybel M., Day C. P. Dipper C., Masson S. et al. Plasma DNA methylation: a potential biomarker for stratification of liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Gut.* 2017 Jul;66(7):1321–1328. doi: 10.1136/gutjnl-2016-311526.
- Sookoian S., Pirola C. I. Genetics of nonalcoholic fatty liver disease: from pathogenesis to therapeutics. *Semin Liver Dis.* 2019 May;39(2):124–140. doi: 10.1055/s-0039-1679920.
- Kovalic A. J., Banerjee P., Tran Q. T., Singal A. K., Satapathy S. K. Genetic and Epigenetic Culprits in the

- Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Clin Exp Hepatol*. 2018 Dec;8(4):390–402. doi: 10.1016/j.jceh.2018.04.001.
14. Taratina O.V., Krasnova T. N., Samokhodskaya L. M., Lopatkina T. N., Tkachuk V. A., Mukhin N. A. Endothelial dysfunction gene polymorphisms and the rate of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Terapevtic arkhive*. 2014; 86(4):45–51. (In Russ.)  
Таратина О. В., Краснова Т. Н., Самоходская Л. М., Лопаткина Т. Н., Ткачук В. А., Мухин Н. А. Полиморфизм генов дисфункции эндотелия и скорость прогрессирования фиброза печени при хроническом гепатите С. *Терапевтический архив*. 2014; 86(4): 45–51.
  15. Huang H., Shiffman M. L., Friedman S., Venkatesh R., Bzowej N., Abar O. T. A 7 gene signature identifies the risk of developing cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2007 Aug;46(2):297–306. doi: 10.1002/hep.21695.
  16. Angeli P., Bernardi M. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2018 Aug;69(2):406–460. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.024.
  17. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol*. 2018 Jul;69(1):154–181. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.018.
  18. Albillos A., Lario M., Alvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune distinctive features and clinical relevance. *J Hepatol*. 2014 Dec;61(6):1385–96. doi: 10.1016/j.jhep.2014.08.010.
  19. Dirchwolf M., Podhorzer A., Morino M. et al. Immune dysfunction in cirrhosis: Distinct cytokines phenotypes according to cirrhosis severity. *Cytokine*. 2016 Jan;77:14–25. doi: 10.1016/j.cyto.2015.10.006.
  20. Martínez-Esparza M., Tristán-Manzano M., Ruiz-Alcaraz A. J., García-Peñarrubia P. Inflammatory status in human hepatic cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2015 Nov 7;21(41):11522–41. doi: 10.3748/wjg.v21.i41.11522.
  21. Shchekotova A. P., Bulatova I. A.. Role of vasculoendothelial growth factor and its gene in the pathogenesis of hepatobiliary pathology. *Permskiy meditsinskiy zhurnal*. 2020; 4(37): 36–45. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-189–5–39–43.  
Щёкотова А. П., Булатова И. А. Роль васкулоэндотелиального фактора роста и его гена в патогенезе гепатобилиарной патологии. *Пермский медицинский журнал*. 2020; 4(37): 36–45. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-189–5–39–43.
  22. Dolgikh O.V., Paducheva S. V., Bulatova I. A., Shyokotova A. P. Peculiarities of the immunological response during liver cirrhosis depending on severity level. *Russian Journal of Immunology* 2017; 20(3): 463–465. (In Russ.)  
Долгих О. В., Падучева С. В., Булатова И. А., Щёкотова А. П. Особенности иммунологического ответа при циррозе печени в зависимости от степени его тяжести. *Российский иммунологический журнал*. 2017; 20(3): 463–465.
  23. Geyvandova N. I., Nigiyan Z. V., Babasheva G. G. Role of endothelial dysfunction in the formation of non-alcoholic steatohepatitis. *Medical Bulletin of the North Caucasus*. 2015; 2(10): 183–187. (In Russ.) doi: 10.14300/mnnc.2015.10043.  
Гейвандова Н. И., Нигиян З. В., Бабашева Г. Г. Роль эндотелиальной дисфункции в формировании неалкогольного стеатогепатита. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2015; 2(10): 183–187. doi: 10.14300/mnnc.2015.10043.
  24. Coulon S., Francque S., Colle I. et al. Evaluation of inflammatory and angiogenic factors in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Cytokine*. 2012 Aug;59(2):442–9. doi: 10.1016/j.cyto.2012.05.001.
  25. Gulyaeva I. L., Bulatova I. A., Pestrenin L. D. Role of vascular endothelial growth factor in the pathogenesis of hepatic steatosis and dyslipidemia. *Pathological physiology and experimental therapy*. 2020; 4(64): 31–36. (In Russ.) doi: 10.25557/0031–2991.2020.04.31–36.  
Гуляева И. Л., Булатова И. А., Пестренин Л. Д. Роль васкулоэндотелиального фактора роста в патогенезе стеатоза печени и дислипидемии. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2020; 64(4): 31–36. doi: 10.25557/0031–2991.2020.04.31–36.
  26. Krivosheev A. B., Maximov V. N., Boyko K. Yu., Levykina E. E., Kondratova M. A., Tov N. L. Molecular genetic studies in chronic diffuse liver diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;182(10): 96–100. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-182–10–96–100.  
Кривошеев А. Б., Максимов В. Н., Бойко К. Ю., Левыкина Е. Е., Кондратова М. А., Тов Н. Л. Молекулярно-генетические исследования при хронических диффузных заболеваниях печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020; (10):96–100. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-182–10–96–100.