ЦИТОКИНОВЫЙ И ПОРФИРИНОВЫЙ СПЕКТРЫ У ПАЦИЕНТОВ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

Кривошеев А. Б.¹, Аутеншлюс А. И.^{1,4}, Бойко К. Ю.², Михайлова Е. С.¹, Рыжикова С. Л.³, Дружинина Ю. Г.³, Кондратова М. А.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (630091, Новосибирск, Россия)

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Городская клиническая больница № 1 г. Новосибирск» (Новосибирск, Россия)

³ Лаборатория цитокинов АО «Вектор — Бест» (Новосибирская область, Россия)

⁴ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт молекулярной биологии и биофизики — подразделение Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины» (Новосибирск, Россия)

THE CYTOKINE AND PORPHYRINE SPECTRUMS IN PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

Krivosheev A. B.¹, Autenshlyus A. I.^{1,4}, Boyko K. Yu.², Mikhailova E. S.¹, Ryzhikova S. L.³, Druzhinina Yu. G.³, Kondratova M. A.¹

¹ Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Novosibirsk State Medical University» of the Ministry of Health of Russia (FSBEI HE NSMU MOH Russia) (630091, Novosibirsk, Russia)

² The State Budget Health Institution of the Novosibirsk Region "City Clinical Hospital No. 1, Novosibirsk" (Novosibirsk, Russia)

³ Cytokines laboratory of Vector-Best (Novosibirsk Region, Russia)

⁴ Institute of Molecular Biology and Biophysics — subdivision of FRC FTM (IMBB FRC FTM) (Novosibirsk, Russia)

Для цитирования: Кривошеев А. Б., Аутеншлюс А. И., Бойко К. Ю., Михайлова Е. С., Рыжикова С. Л., Дружинина Ю. Г., Кондратова М. А. Цитокиновый и порфириновый спектры у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;155(7): 37–42.

For citation: Krivosheev A. B., Autenshlyus A. I., Boyko K. Yu., Mikhailova E. S., Ryzhikova S. L., Druzhinina Yu. G., Kondratova M. A. The cytokine and porphyrine spectrums in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;155(7): 37–42.

Кривошеев А. Б. — профессор кафедры факультетской терапии

Аутеншлюс А. И. — профессор, руководитель ЦНИЛ ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России; главный научный сотрудник Института молекулярной биологии и биофизики ФИЦ ФТМ

Бойко К. Ю. — врач ординатор 8 терапевтического отделения

Михайлова Е. С. — научный сотрудник

Рыжикова С. Л. — старший научный сотрудник лаборатории цитокинов

Дружинина Ю. Г. — старший научный сотрудник лаборатории цитокинов

Кондратова М. А. — аспирант кафедры факультетской терапии

Krivosheev A. B. — professor of Department of faculty therapy

Autenshlyus A. I. — professor, Head of central scientific research laboratory of FSBEI HE NSMU of the Russian Federation Ministry of Health, leading researcher Institute of Molecular Biology and Biophysics — subdivision of FRC FTM (IMBB FRC FTM)

Boyko K. Yu. — physician ordinator of the 8th therapeutic department

Mikhailova E. S. — Researcher of central scientific research laboratory

Ryzhikova S. L. — Senior Researcher of the cytokines laboratory

Druzhinina Yu. G. — Senior Researcher of the cytokines laboratory

Kondratova M. A. — postgraduate student of the Department of faculty therapy

Кривошеев

Александр Борисович
Krivosheev Aleksander B.
krivosheev-ab@narod.ru

Резюме

Цель исследования. Изучение цитокинового спектра сыворотки крови и его взаимосвязи с показателями порфиринового обмена.

Материалы и методы. Обследовано 84 больных (22 женщины и 62 мужчины) в возрасте от 26 до 69 лет (средний возраст 49,6±1,3 года). Специальными методиками определяли показатели цитокинового спектра ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-1Ra, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и экскреторные порфирины: δ-аминолевулиновую кислоту, порфобилиноген, уропорфирин, копропорфирин.

Результаты. У 59 человек (70,2%) зарегистрированы повышенные концентрации цитокинов в сыворотке. Чаще регистрировалось отклонения от контрольных значений по ИЛ-1Ra (39 человек, 66,1%) и ИЛ-6 (45 человек, 76,3%). Нарушения в обмене порфиринов обнаружены у 58 больных (69,0%). По совокупности нарушений выделены биохимические синдромы: повышение предшественников порфиринов, уропорфирурия, копропорфирурия,

урокопропорфирурия, комбинированные нарушения. Установлена прямая корреляционная связь между ИЛ-6 ($r = +0,409$), ИЛ-1Ra ($r = +0,478$), ИЛ-10 ($r = +0,456$) с фракцией уропорфирина, а также ИЛ-1Ra и δ -пминолевулиновой кислотой ($r = +0,501$). Повышение предшественников и фракций порфиринов достоверно чаще регистрируется при нарушениях цитокинового спектра ($\chi^2 = 5,6$, при критическом значении $p = 3,8$, $p < 0,05$).

Заключение. Нарушения показателей цитокинового спектра и порфиринового обмена регистрируется у большинства пациентов с НАЖБП. Причина их возникновения на данный момент остается неясной, что требует дополнительных исследований.

Ключевые слова: Цитокины сыворотки крови, экскреторный профиль порфиринового обмена, неалкогольная жировая болезнь печени

Summary

Purpose of the study. The study of the cytokine spectrum of blood serum and its relationship with the index of porphyrin metabolism.

Materials and methods. 84 patients (22 women and 62 men) aged from 26 to 69 years (mean age 49.6 ± 1.3 years) were examined. The cytokine spectrum of TNF- α , IL-1 β , IL-1Ra, IL-6, IL-8, IL-10 and excretory porphyrins: δ -aminolevulinic acid, porphobilinogen, uroporphyrin, and coproporphyrin were determined by special methods.

Results. In 59 people (70.2%), elevated concentrations of cytokines in the serum were recorded. The deviations from the control values for IL-1Ra (39 people, 66.1%) and IL-6 (45 persons, 76.3%) were recorded more often. Violations in the exchange of porphyrins were found in 58 patients (69.0%). On the totality of the disturbances, biochemical syndromes have been identified: an increase in porphyrin precursors, uroporphyrinuria, coproporphyrinuria, urocoproporphyrinuria, combined disorders. A direct correlation was established between IL-6 ($r = +0.409$), IL-1Ra ($r = +0.478$), IL-10 ($r = +0.456$) with uroporphyrin fraction, as well as IL-1Ra and δ -pminolevulinic acid ($r = +0.501$). The increase in porphyrin precursors and fractions is significantly more often detected with violations of the cytokine spectrum ($\chi^2 = 5.6$, at the critical value $p = 3.8$, $p < 0.05$).

Conclusion. Violations of the cytokine spectrum and porphyrin metabolism are recorded in most patients with NAFLD. The reason for their occurrence at the moment remains unclear, which requires additional research.

Key words: Cytokines of blood serum, excretory profile of porphyrin metabolism, non-alcoholic fatty liver disease

Введение

Интерес к цитокиновой системе регуляции защитных функций организма человека неуклонно растет, о чем свидетельствует постоянно возрастающее количество публикуемых оригинальных статей, обзоров и монографий [1,2]. Цитокинам принадлежит важная роль в развитии и течении заболеваний различных органов и систем, в том числе и органов пищеварения [3,4]. В настоящее время идентифицировано более 100 цитокинов и их число продолжает постоянно увеличиваться. Среди цитокинов выделяют следующие группы: интерлейкины (ИЛ- 1–25), интерфероны (ИФ α , β , γ), факторы некроза опухоли (α , β), колониестимулирующие факторы, факторы роста, хемокины [5,6]. Цитокины обеспечивают передачу сигнала, обмен информацией между клетками внутри одного органа, связь между органами и системами как в физиологических условиях, так и при действии различных патогенных факторов – инфекционных микроорганизмов, механических, термических, химических травм. У здоровых лиц содержание цитокинов минимально, они выявляются практически только в следовых концентрациях,

но при патологических состояниях общее число и содержание отдельных цитокинов резко возрастает [7,8]. Большой интерес представляет изучение показателей цитокинового спектра при хронических диффузных заболеваниях печени. В отечественной медицинской литературе по этой проблеме имеются работы, которые в основном посвящены вирусным гепатитам [9,10]. Данная проблема весьма актуальна и для неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), которая представляет гетерогенную группу поражений печени и включает целый спектр заболеваний: жировую дистрофию или стеатоз печени, жировую дистрофию с воспалением и повреждением гепатоцитов или неалкогольный стеатогепатит, фиброз с возможностью прогрессирования и исходом в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному [11,12]. При данном заболевании регистрируется широкий спектр метаболических нарушений: углеводного, липидного, порфиринового [13,14]. В связи с чем целью нашей работы явилось изучение цитокинового спектра сыворотки крови и его взаимосвязи с показателями порфиринового обмена.

Материалы и методы

Обследовано 84 больных (22 женщины и 62 мужчины) в возрасте от 26 до 69 лет (средний возраст $49,6 \pm 1,3$ года). Критериями включения больных в исследование служил подтвержденный диагноз НАЖБП, согласно «Клиническим рекомендациям по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации» [15]. Дополнительно для неинвазивной диагностики и подтверждения стеатоза печени у пациентов с НАЖБП рассчитывали индекс NIS (Hepatic steatosis index). Пороговое значение индекса NIS более 36,0 свидетельствует в пользу наличия стеатоза печени у пациентов с чувствительностью 93,1% и специфичностью 92,4% [16]. В группе обследованных пациентов среднее значение коэффициента NIS составило $45,6 \pm 1,6$, что подтверждало наличие у них стеатоза печени.

В исследование не включали пациентов с лекарственным поражением печени, алкогольной болезнью печени, циррозом печени любой этиологии, гепатотропной вирусной инфекцией, наркотической зависимостью, хронической обструктивной болезнью легких, острым инфарктом миокарда, острым коронарным синдромом, тяжелой сердечной недостаточностью (ФК_{III-IV} или НК_{III}), злокачественными заболеваниями, декомпенсированным сахарным диабетом (СД) с тяжелыми сосудистыми поражениями, заболеваниями крови, манифестными нарушениями порфиринового обмена (манифестная поздняя кожная порфирия, острая перемежающаяся порфирия), интоксикациями цветными металлами (свинец, ртуть, кадмий и др.) в анамнезе, наследственными заболеваниями,

в том числе у родственников, острыми вирусными респираторными инфекциями.

Показатели цитокинового спектра ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-1Ra, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 определяли с помощью стандартных иммуноферментных наборов реагентов.

При исследовании порфиринового обмена наиболее информативным является определение экскреторного профиля показателей порфиринового обмена, в ходе которого выявляется широкий спектр расстройств [13]. Методом хроматографии-спектрофотометрии, с помощью тест-набора, определяли предшественники порфиринов: δ -аминолевулиновую кислоту (δ -АЛК) и порфобилиноген (ПБГ), а также фракции порфиринов: уропорфирин (УП) и копорпорфирин (КП), рассчитывали общее содержание порфиринов и коэффициент соотношения КП/УП.

Результаты клинических и лабораторных исследований обрабатывали при помощи комплекса программ по расчету статистических показателей и сравнивали с результатами обследования в контрольной группе. Различия между средними величинами изучаемых биохимических признаков в абсолютном исчислении считали достоверными при $p < 0,05$.

Для определения тесноты связи между измеряемыми 2 переменными использовали непараметрический коэффициент связи – коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Дополнительно для установления корреляционных взаимоотношений между клиническими и биохимическими признаками по их абсолютным значениям проводили линейный корреляционный анализ, используя критерий соответствия (метод кси-квадрат) или коэффициент линейной корреляции Пирсона.

Результаты и обсуждение

При поступлении в клинику у всех пациентов проводилось клинико-лабораторное обследование, в ходе которого в обязательном порядке исключалось обострение хронической инфекции (хронический пиелонефрит, хронический тонзиллит, хронический бронхит и др.). В результате определения стандартных маркеров воспаления были получены следующие результаты: в общем анализе крови количество лейкоцитов достигало $6,3 \pm 0,6 \times 10^9/\text{л}$ (норма $4,0 \times 10^9 - 8,8 \times 10^9/\text{л}$) и скорость оседания эритроцитов – $10,8 \pm 2,3$ мм/ч (норма: мужчины 1–10 мм/ч, женщины 2–15 мм/ч); С-реактивный белок $4,1 \pm 0,9$ г/л (норма до 5,0 г/л). Все показатели соответствовали контрольным значениям, что свидетельствовало об отсутствии на момент обследования обострения хронических инфекций.

По результатам определения показателей цитокинового спектра все обследованные пациенты были разделены на 2 группы. В 1-ю группу включено 25 человек (29,8%) с нормальными показателями цитокинового спектра. 2-ю группу составили 59 человек (70,2%), у которых зарегистрированы повышенные концентрации изучаемых

показателей. Повышение содержания по одному параметру обнаружено у 30 (50,8%), по двум параметрам – у 22 (37,3%), по трем и более – у 7 человек (11,9%). Значительно чаще регистрировалось отклонения от контрольных значений по ИЛ-1Ra (39 человек, 66,1%) и ИЛ-6 (45 человек, 76,3%). Реже отмечалось повышение уровня ИЛ-10 (7 человек, 19,9%) и ИЛ-1 β (4 человека, 6,8%). Значения выше обозначенных цитокинов (ИЛ-1Ra, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-1 β) достоверно превышали контрольные значения (табл. 1). Повышенные значения ФНО- α и ИЛ-8 обнаружены только у 4 пациентов, что не позволило провести среднестатистические расчеты. Однако обнаруженные концентрации этих цитокинов заметно превышали нормальные значения (табл. 1).

Нарушения в обмене порфиринов зарегистрированы у 58 больных (69,0%). Обнаружена повышенная экскреция как предшественников порфиринов (δ -АЛК и ПБГ), так и их фракций (УП и КП). По совокупности нарушений представляется возможным выделить следующие биохимические синдромы (табл. 2):

Таблица 1.

Показатели цитокинового спектра при неалкогольной жировой болезни печени

Показатели	Больные неалкогольной жировой болезнью печени (n=84)									
	Нормальные значения					Повышенные значения				
	n	%	M±m	95% CI		n	%	M±m	95% CI	
			нижний	верхний				нижний	верхний	
ФНО-α, пг/мл	82	97,6	2,6±0,6	1,0	7,5	2	2,4	-	8,7	14,8
ИЛ-1β, пг/мл	80	95,2	2,1±0,9	1,0	4,5	4	4,8	7,3±0,6*	5,1	10,2
ИЛ-1Ra, пг/мл	45	53,6	634,3±31,2	242,4	919,0	39	46,4	2143,0±172,3*	1035,2	5995,0
ИЛ-6, пг/мл	39	46,4	4,4±0,3	1,0	6,9	45	53,6	17,2±0,2*	7,3	80,3
ИЛ-8, пг/мл	82	97,6	4,8±0,3	2,3	15,6	2	2,4	-	64,5	297,2
ИЛ-10, пг/мл	77	91,7	3,3±0,2	1,0	8,8	7	8,3	15,7±1,9*	9,4	25,0

Примечание

Условные обозначения: ФНО – фактор некроза опухоли, ИЛ – интерлейкин, n – количество больных, 95% CI – доверительные интервалы, *) различия статистически достоверны (p < 0,001) внутри группы больных неалкогольной жировой болезнью печени, среднее значение рассчитывали при количестве наблюдений не менее 3.

Таблица 2.

Частота нарушений порфиринового обмена в зависимости от состояния цитокинового спектра

Варианты порфиринового дисметаболизма	Цитоциновый спектр			
	1-я группа (n=25)		2-я группа (n=59)	
	n	%	n	%
Изолированные нарушения порфиринового обмена				
Повышение предшественников порфиринов (δ-АЛК и ПБГ)	8	32,0	13	22,0
Уропорфирурия	-	-	5	8,5
Копропорфирурия	2	8,0	4	6,8
Урокопропорфирурия	3	12,0	9	15,3
Комбинированные нарушения				
Повышение предшественников порфиринов (δ-АЛК и ПБГ) и уропорфирурия	2	8,0	10	16,9
Повышение предшественников порфиринов (δ-АЛК и ПБГ) и копропорфирурия	1	4,0	1	1,7
Всего:	16	64,0	42	71,2

Примечание.

Условные обозначения: δ-АЛК – δ-аминолевулиновая кислота, ПБГ – порфибилиноген, n – количество больных

Таблица 3.

Показатели порфиринового обмена в зависимости от состояния цитокинового спектра (M±m)

Показатели порфиринового обмена	Состояние цитокинового спектра							
	1-я группа (n = 25)				2-я группа (n =59)			
	Обмен порфиринов				Обмен порфиринов			
	Норма		Патология		Норма		Патология	
	n	M±m	n	M±m	n	M±m	n	M±m
δ-аминолевулиновая кислота, нмоль/сут	15	254,1±21,0	10	535,3±21,4*	32	278,8±12,7	27	543,8±27,5*
Порфобилиноген, нмоль/сут	16	15,4±1,9	9	49,5±2,8*	38	18,2±1,5	21	54,9±1,4*
Уропорфирин, нмоль/сут	20	12,8±1,9	5	168,6±7,2*	40	16,6±1,9	17	178,6±4,9*
Копропорфирин, нмоль/сут	19	51,2±5,9	6	223,2±8,1**	45	56,4±5,1	14	255,9±6,3**

Примечание.

Различия статистически достоверны: *) в группах обследованных (p < 0,001); **) в группах и между группами обследованных (p < 0,001), n – количество больных

1. Повышение предшественников порфиринов. Синдром характеризовался изолированным повышением δ-АЛК (от 419,6 до 900,3 нмоль/сут, норма до 373,9 нмоль/сут) и ПБГ (от 42,9 до 119,3 нмоль/сут, норма до 24,9 нмоль/сут). Синдром обнаружен у 21 пациента (25,0%).
2. Уропорфирурия. Для синдрома свойственно повышение только фракции УП (от 52,0 до 53,4 нмоль/сут, норма до 45,0 нмоль/сут). Зарегистрирован у 5 пациентов (5,9%).
3. Копропорфирурия. Для данного синдрома характерно только повышение фракции КП (от 158,6 до 173,9 нмоль/сут, норма до 133,0 нмоль/сут). Выявлен у 6 пациентов (7,1%).
4. Урокопропорфирурия. Для синдрома свойственно повышение фракций УП (до 885,1 нмоль/сут) и КП (до 537,3 нмоль/сут). Конституционный тип нарушений порфиринового обмена начинается соответствовать хронической печеночной порфирии. Однако суммарная экскреция

- порфиринов не превышает 1500 нмоль/сут. Синдром зарегистрирован у 12 пациентов (14,3%).
5. Комбинированные нарушения. Этот вариант нарушений порфиринового обмена характеризовался сочетанием повышения предшественников порфиринов с фракцией УП (12 человек, 14,3%) или фракцией КП (2 человека, 2,4%).

Следует отметить, что повышение предшественников порфиринов (δ-АЛК и ПБГ), копропорфирурия, урокопропорфирурия, комбинированные нарушения наблюдались у пациентов обеих групп, тогда как уропорфирурия – только у пациентов 2-й группы с нарушенным цитокиновым спектром (табл. 2).

Не зависимо от состояния цитокинового спектра, степень выраженности нарушений порфиринового обмена по всем показателям принципиальных различий не имела. Однако наблюдалась тенденция к более высоким значениям у пациентов 2-й группы (табл. 3).

Проведение корреляционного анализа позволило установить наличие умеренной прямой корреляционной связи между концентрациями ИЛ-6 ($r = +0,409$), ИЛ-1Ra ($r = +0,478$), ИЛ-10 ($r = +0,456$) с фракцией УП, а также ИЛ-1Ra и δ -АЛК ($r = +0,501$). При дополнительной статистической оценке полученных данных методом χ^2 -Пирсона было установлено, что повышение предшественников и фракций порфиринов достоверно чаще регистрируется при нарушениях цитокинового спектра ($\chi^2 = 5,6$, при критическом значении $p = 3,8$, $p < 0,05$).

Проведенные нами исследования позволяют обсудить ряд вопросов. Во-первых, повышенные концентрации в сыворотке крови провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-1Ra, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО- α обнаружены у большинства больных (59 человек, 70,2%). С одинаковой частотой регистрировались нарушения как по одному показателю (30 человек, 50,8%), так и комбинированные расстройства цитокинового спектра (29 человек, 49,2%). У половины обследованных регистрировали высокие концентрации в сыворотке крови ИЛ-1Ra (39 человек, 66,1%) и ИЛ-6 (45 человек, 76,3%). При отсутствии данных за острый и хронический воспалительный процесс можно предположить, что активация показателей цитокинового спектра при НАЖБП, вероятно, имеет иной патогенетический механизм. Во-вторых, нарушения порфиринового

обмена также обнаружены у большинства обследованных (58 человек, 69,0%). По совокупности нарушений были выделены изолированные расстройства в виде различных биохимических синдромов: повышение предшественников порфиринов (δ -АЛК и ПБГ), уропорфирурии, копропорфирурии и урокопропорфирурии (44 человека, 52,4%), а также комбинированные расстройства, которые характеризовались повышением предшественников порфиринов и фракций УП и КП (14 человек, 16,6%). Это позволяет констатировать, что показатели цитокинового и порфиринового спектров имеют идентичный характер нарушений, т.е. наблюдаются как изолированные, так и комбинированные расстройства. В-третьих, проведенный корреляционный анализ позволил обнаружить некоторые взаимосвязи анализируемых нарушений. В частности, на ранних этапах расстройств порфиринового обмена обнаружена корреляция только между ИЛ-1Ra и δ -АЛК. Фракция УП оценивается как кардинальный показатель порфиринового обмена. Повышение ее экскреции оценивается как прогрессирование расстройств метаболизма порфиринов и характеризуется формированием биохимических синдромов. На этом этапе зарегистрированы корреляции фракции УП с наиболее часто обнаруженными отклонениями показателей цитокинового спектра: ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-1Ra.

Заключение

Таким образом, полученные нами данные позволили установить, что нарушения показателей цитокинового спектра и порфиринового обмена регистрируется

у большинства пациентов с НАЖБП. Причина их возникновения на данный момент остается неясной, что требует дополнительных исследований.

Литература | Reference

1. Соснина А.В., Великая Н.В., Вараксин Н.А., Гришаев М.П., Аутеншлюс А.И. Роль цитокинов в патогенезе злокачественных новообразований. – Новосибирск: Офсет, 2014.
Sosnina A. V., Velikaya N. V., Varaksin N. A., Grishaev M. P., Autenshlyus A. I. Rol' citokinov v patogeneze zlokachestvennykh novoobrazovaniy [The role of cytokines in the pathogenesis of malignant neoplasms]. – Novosibirsk, Ofset Publ., 2014.
2. Царегородцева Т.М., Серова Т.И. Цитокины в гастроэнтерологии. – М.: Анахарсис, 2003.
Caregorodceva T. M., Serova T. I. Citokiny v gastroenterologii [Cytokines in Gastroenterology]. Moscow, Anaharsis Publ., 2003.
3. Трубицина И.Е., Смирнова А.В., Чукунова Б.З., Соколов Д.В. Патогенетическое обоснование коррекции морфологических изменений и дисбаланса цитокинов в экспериментальной модели язвы желудка. Лечение и профилактика, 2015, т. 15, № 3, с. 1–6.
Trubicina I. E., Smirnova A. V., Chikunova B. Z., Sokolov D. V. Patogeneticheskoe obosnovanie korrekcii morfologicheskikh izmenenij i disbalansa citokinov v ehksperimental'noj modeli yazvy zheludka [Pathogenetic rationale for the correction of morphological changes and cytokine imbalances in an experimental model of gastric ulcers]. Lechenie i profilaktika – Treatment and Prevention, 2015, vol. 15, no. 3, pp. 1–6.
4. Курбатова И.В., Дуданова О.П. Особенности некротически-воспалительного процесса при разных формах неалкогольной жировой болезни печени. Терапевтический архив, 2017, т. 89, № 2, с. 52–58.
Kurbatova I. V., Dudanova O. P. Features of the necrotic-inflammatory process in various forms of non-alcoholic fatty liver disease. Terapevticheskij arhiv, 2017, vol. 89, no. 2, pp. 52–58.
5. Кошкин К.П. Цитокины иммунной системы: основные свойства и иммунобиологическая активность. Клиническая лабораторная диагностика, 1998, № 11, с. 21–32.
Koshkin K. P. Citokiny immunoj sistemy: osnovnyye svoystva i immunobiologicheskaya aktivnost' [Immune system cytokines: basic properties and immunobiological activity]. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika – Clinical laboratory diagnosis, 1998, no 11, pp. 21–32.
6. Хаитов Р.М., Игнатьева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. – М.: Медицина, 2000.
Haitov R. M., Ignat'eva G. A., Sidorovich I. G. Immunologiya [Immunology]. Moscow, Medicina Publ., 2000.
7. Ярилин А.А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и патологии. Иммунология, 1997, № 5, с. 7–13.
Yarilin A. A. The system of cytokines and the principles of its functioning in health and disease. Immunology, 1997, no. 5, pp. 7–13.

8. Аутенилюс А.И., Шкунов А.Н., Иванова Г.Г. и др. Содержание цитокинов IL-1 β , TNF- α и уровни антител к TNF- α у больных с онкологическими и воспалительными заболеваниями. Цитокины и воспаление, 2005, т. 4, № 3, с. 11–15.
Autenshlyus A. I., Shkunov A. N., Ivanova G. G. et al. Soderzhanie citokinov IL-1 β , TNF- α i urovni antitel k TNF- α u bol'nyh s onkologicheskimi i vospalitel'nymi zabolevaniyami [The content of cytokines IL-1 β , TNF- α and levels of antibodies to TNF- α in patients with oncological and inflammatory diseases.]. *Citokiny i vospalenie – Cytokines and inflammation.* 2005, vol. 4, no 3, pp. 11–15.
9. Сенников С.В., Курамшин Д.Х., Толоконская Н.П., Козлов В.А. Система цитокинов при вирусном гепатите С. // Козлов В.А., Сенников С.В. Система цитокинов. Теоретические и клинические аспекты. – Новосибирск: Наука, 2004.
Sennikov S. V., Kuramshin D. H., Tolokonskaya N. P., Kozlov V. A. Sistema citokinov pri virusnom gepatite S. // Kozlov V. A., Sennikov S. V. Sistema citokinov. Teoreticheskie i klinicheskie aspekty [Cytokine system in viral hepatitis C. Cytokine system. Theoretical and clinical aspects.]. Novosibirsk, Nauka Publ., 2004.
10. Аvezов С. А. Иммуные механизмы холестаза при вирусных циррозах печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 2002, т. 12, № 5, с. 79.
Avezov S. A. Immune mechanisms of cholestasis in viral cirrhosis of the liver. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2002, vol. 12, no. 5, p. 79.
11. Шифф Ю.Р., Соррел М.Ф., Мэддрей У.С. Болезни печени по Шиффу. Алкогольные, лекарственные, генетические и метаболические заболевания. – М.: ГЭОТАР-Медия, 2011.
Shiff YU.R., Sorrel M. F., Mehddrej U. S. Bolezni pecheni po Shiffu. Alkogol'nye, lekarstvennyye, geneticheskie i metabolicheskie zabolevaniya [Diseases of the liver according to Schiff. Alcoholic, medicinal, genetic and metabolic diseases]. Moscow, GEHOTAR-Mediya Publ., 2011.
12. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И. Неалкогольная жировая болезнь печени: пособие для врачей. – М.: Прима Принт, 2017.
Maev I. V., Andreev D. N., Dicheva D. T., Kuznecova E. I. Nealkogol'naya zhirovaya bolezni' pecheni: posobie dlya vrachej [Non-alcoholic fatty liver disease: a manual for doctors]. Moscow, Prima Print Publ., 2017.
13. Гмыза О.А. Состояние порфиринового обмена при неалкогольной жировой болезни печени. Автореф. канд. мед. наук. – Новосибирск, 2013.
Gmyza O. A. Sostoyanie porfirinovogo obmena pri nealkogol'noj zhirovoj bolezni pecheni. Diss. kand. med. nauk. [The state of porphyrin metabolism in non-alcoholic fatty liver disease. Candidate of medical sciences diss.]. Novosibirsk, 2013.
14. Кондратова М.А., Куимов А.Д., Максимов В.Н., Алешкина А.В., Воевода М.И., Кривошеев А.Б. Мутации в гене HFE у больных неалкогольной жировой болезнью печени, особенности обменных нарушений. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2017, т. 145, № 9, с. 18–24.
Kondratova M. A., Kuimov A. D., Maksimov V. N., Aleschkina A. V. et al. The frequency of hfe gene polymorphism in patients with nonalcoholic liver disease and in persons of the general population. Features of metabolic disorders. *Experimental and Clinical Gastroenterology Journal.* 2017;145(09):18–24
15. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 2016, т. 26, № 2, с. 24–42.
V. T. Ivashkin, M. V. Mayevskaya, Ch. S. Pavlov, Tikhonov I. N., Ye. N. Shirokova, A. O. Buyeverov, O. M. Drapkina, Yu. O. Shulpekova, V. V. Tsukanov, S. N. Mammayev, I. V. Mayev, L. K. Palgova. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association. *Ross z gastroenterol gepatol koloproktol* 2016; 26(2):24–42.
16. Rhee E.J., Lee W. Y., Cho Y. K. Hyperinsulinemia and the development of nonalcoholic Fatty liver disease in nondiabetic adults. *Am. J. Med.*, 2011, vol. 124, no. 1, pp. 69–76.