

Панченко Л.Ф.^{1,2}, Теребилина Н.Н.¹, Пирожков С.В.³, Наумова Т.А.¹,
Баронец В.Ю.¹, Балашова А.А.⁴, Гармаш И.В.⁴

Сывороточные маркеры фиброза и эндотелиальной дисфункции у больных алкоголизмом с различной степенью фиброза печени

- ¹ — ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, 119991, Москва, Кропоткинский пер., д. 23
- ² — ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» РАН, 125315, Москва, Балтийская улица, д. 8
- ³ — ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
- ⁴ — Медицинский институт ФГАОУ ВО «Российского университета дружбы народов», 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

В сыворотке крови больных алкоголизмом с разной степенью выраженности фиброза печени исследовано содержание маркеров фиброза, эндотелиальной дисфункции и цитокинов, регулирующих воспаление. Концентрация в крови индикаторов фиброгенеза — коллагена 4 типа, гиалуроновой кислоты, TIMP-1, TIMP-2, YKL-40 и MMP-2 значительно возросла при фиброзе 4-й степени и умеренно при более низкой и нулевой степенях фиброза печени. Аналогичные данные получены в отношении провоспалительных цитокинов IL-6, IL-8, IL-12/ρ70 и IL-12/ρ40. Величина эндотелиальной дисфункции, определенная на основании данных о содержании в крови ее маркеров — VEGF-A, MCP-1, s-VCAM, s-ICAM и эндотелина, максимальна при фиброзе 4-й степени и менее выражена при фиброзе низких степеней. Установлены корреляции средней степени между показателями фиброза, эндотелиальной дисфункции и содержанием в крови провоспалительных цитокинов. Сделан вывод о тесном взаимодействии между иммунными клетками, выделяющими стимуляторы воспаления и фиброгенеза, перисинусоидальными липоцитами, вырабатывающими коллаген, и эндотелием, секретирующим вазоконстрикторы, в патогенезе алкогольного фиброза и цирроза печени.

Ключевые слова: фиброз; эндотелиальная дисфункция; цитокины; алкоголизм

Panchenko L.F.^{1,2}, Terebilina N.N.¹, Pyrozhkov S.V.³, Naumova T.A.¹,
Baronets V.Y.¹, Balashova A.A.⁴, Garmash I.V.⁴

Serum markers of fibrosis and endothelial dysfunction in patients with alcoholism, with varying degrees of liver fibrosis

- ¹ — Federal State Budgetary Institution «V.Serb'sky Federal Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 119991, Moscow, Kropotkinskiy per., 23
- ² — Federal State Budgetary Institution «Institute of General Pathology and Pathophysiology» 125315, Moscow, the Baltijskaja str., 8
- ³ — The State Education Institution of Higher Professional Training «The First Sechenov Moscow State Medical University» under Ministry of Health of the Russian Federation, 119991, Moscow, Trubetskaya str., 8, p. 2
- ⁴ — Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Peoples' Friendship University of Russia» 117198, Moscow, Miklukho-Maklaya str., 6

In the serum of patients with alcoholism with varying degrees of severity of liver fibrosis were studied the content markers of fibrosis, endothelial dysfunction and proinflammatory cytokines. Concentration in blood indicators of fibrogenesis — collagen type 4, hyaluronic acid, TIMP-1, TIMP-2, YKL-40 and MMP-2 is considerably increased at the 4 degree of fibrosis and moderately increased at low and zero degrees of liver fibrosis. Similar results were obtained in respect of proinflammatory cytokines IL-6, IL-8, IL-12 / ρ70 and IL-12 / ρ40. The magnitude of endothelial dysfunction, calculated based on its content in the blood markers — VEGF-A, MCP-1, s-VCAM, s-ICAM and endothelin, was maximal at 4 degrees of fibrosis and less pronounced at low degrees of fibrosis. Correlations between of the average degree of fibrosis, endothelial dysfunction, and blood levels of proinflammatory cytokines were installed. Close relation between the immune cells releasing stimulators of inflammation and fibrogenesis, perisinusoidal fat cells producing collagen, and endothelium secreting vasoconstrictors in the pathogenesis of alcoholic liver fibrosis and cirrhosis was installed.

Key words: fibrosis; endothelial dysfunction; cytokines; alcoholism

Для корреспонденции: Теребилина Наталья Николаевна, канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. биохимии ФГБУ ФМИЦПН им. В.П. Сербского Минздрава России

Фиброз — это форма нарушения тканевого роста, характерная для всех хронических заболеваний печени, связанных с повреждением гепатоцитов. Фиброз часто переходит в цирроз печени, который не поддается ремиссии при лечении стандартными терапевтическими средствами.

Согласно современной концепции патогенеза фиброза [1], из поврежденных гепатоцитов выделяются цитокины (TGF β , INF α , EGF), которые активируют купферовские клетки и привлекают Т-лимфоциты в зону альтерации. Кроме того, активированные купферовские клетки, Т-лимфоциты и поврежденные гепатоциты секретируют цитокины, усиливающие воспаление (TNF α , INF α , IL-6), активные радикалы кислорода и ростовые факторы (PDGF, CTGF). Все указанные биологически активные вещества способствуют активации перисинусоидальных липоцитов (ПСЛ), их пролиферации и превращению в миофибробласты. При этом в межклеточном веществе снижается содержание ламинина и коллагена типа IV, но возрастает доля фибриллярных коллагенов типа I и III.

Фиброз печени характеризуется избыточным накоплением компонентов межклеточного матрикса из-за дисбаланса между скоростью их синтеза и деградации. На конечных стадиях фиброза в печени содержится примерно в 6 раз больше компонентов матрикса, чем в норме, включая коллагены типа I, III и IV, фибронектин, ундулин, эластин, ламинин, гиалуронан и протеогликаны [2]. Деградацию компонентов матрикса осуществляют матриксные металлопротеиназы (ММП). Активированные ПСЛ вырабатывают повышенное количество ММП-2, ММП-9 и ММП-3, что способствует разрушению базальной мембраны и миграции клеток воспаления. Установлена корреляция между величиной фиброза печени и активностью в крови ММП-2 и ММП-9 [3]. Кроме того, после активации ПСЛ усиленно синтезируют и тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ (ТИМР). Сообщалось, что содержание в крови ТИМР-1 и ММП-2 надежно предсказывает наличие цирроза печени у больных хроническим гепатитом С с чувствительностью 100% и специфичностью 56—75% [4].

Процептиды и зрелые молекулы коллагена типа I и III, ММП, ТИМР, а также цитокины, выделяемые активированными ПСЛ и Т-лимфоцитами, могут служить маркерами активного синтеза и деградации компонентов межклеточного матрикса в ткани печени, то есть фиброза.

Коллаген IV типа рассматривают как маркер образования базальной мембраны капилляров и капилляризации синусоидов печени при фиброзе. Содержание в сыворотке крови коллагена IV типа повышено у бо-

льных алкогольной болезнью печени (АБП) [5]. Еще один компонент межклеточного матрикса, свидетельствующий о фиброзе печени, — гиалуриновая кислота (ГК). Этот высокомолекулярный глюкозаминогликан попадает в общий кровоток из лимфатической системы. Содержание в крови ГК повышается при фиброзе печени и коррелирует с активностью воспалительного процесса и стадиями фиброза у больных АБП [6]. В другом исследовании концентрация ГК в крови меньше 60 мкг/л исключала диагноз цирроза печени, а концентрация более 110 мкг/л — его предсказывала со специфичностью 78% [7].

УКЛ-40, хрящевой гликопротеин с молекулярной массой 39 килодальтон, является гомологом бактериальных хитиназ. Предполагается, что этот фактор может участвовать в ремоделировании межклеточного матрикса, а также служить ростовым фактором для соединительной ткани и эндотелиальных клеток. Содержание УКЛ-40 в плазме крови коррелирует с выраженностью фиброза у больных АБП [8].

Прогрессирование фиброза связано с усилением синтеза и секреции цитокинов. Поэтому некоторые из них могут быть потенциальными маркерами фиброза. TGF β является основным стимулятором синтеза компонентов межклеточного вещества перисинусоидальными липоцитами. Концентрация в крови TGF β коррелирует с наличием фиброза печени у больных АБП [9]. Вместе с тем, TGF β относящийся к медиаторам воспаления, выделяется в зоне некроза, и его содержание в крови коррелирует с активностью трансаминаз АЛТ и АСТ [10]. Таким образом, TGF β скорее маркер некроза, чем фиброза печени.

Ремоделирование ткани печени в процессе фиброза и цирроза сопровождается портальной гипертензией, в основе которой лежит нарастающее сопротивление внутрипеченочному току крови. Значительная часть этого сопротивления связана с механическими факторами, но имеется также и обратимая динамическая составляющая, опосредованная сокращением клеточных элементов самой стенки сосудов и их окружения. На долю динамического компонента приходится до 30—40% от общего внутрипеченочного сосудистого сопротивления при циррозе [11]. Сократимые элементы, влияющие на внутрипеченочное сосудистое ложе, включают гладкомышечные клетки стенки мелких венул, активированные ПСЛ, отростки которых окружают синусоиды, и миофибробласты, способные сдавливать узлы-регенераты и венозные шунты в фиброзных септах. В норме клетки эндотелия выделяют вазодилататоры в ответ на повышение объема крови и давления на стенки сосуда. Однако, при эндотелиальной дисфункции эндотелий-зависимая вазодилатация оказывается недостаточной.

Внутри- и внепеченочная дисфункция эндотелия является важным фактором, который вызывает и усугубляет портальную гипертензию. Снижение активности эндотелиальных клеток способствует повышению сопротивления микроциркуляторного русла за счет уменьшения выработки оксида азота. Кроме того, диаметр микрососудов печени может уменьшаться при сокращении активированных ПСЛ и вследствие накопления массы межклеточного вещества при фиброзе. Напротив, с развитием портальной гипертензии повышается активность эндотелия в сосудах висцеральной и системной циркуляции, усиливается выделение NO, что приводит к артериальной гиперемии и возрастанию коллатерального кровотока, то есть повышенному притоку крови в воротную вену [12]. Таким образом, по мере развития АБП, портальная гипертензия начинает нарастать по типу «порочного круга».

Под влиянием различных факторов, включающих эндотоксин, вирусы, лекарства и этанол, в эндотелиальных клетках синусоидов печени возникает окислительный стресс [13]. В результате стимулируется клеточный воспалительный ответ, реализуемый через TLR4/MyD88 сигнальные пути [12], что приводит к дисфункции эндотелия. Злоупотребление алкоголем способствует воспалительному процессу в организме, так как при этом в кровь портальной системы через стенку кишечника усиленно проникают эндотоксины [14], которые активируют купферовские клетки посредством LPS/Toll-подобного-4 рецептора. В настоящее время предполагают, что развитие АБП связано с иммунным дисбалансом и гиперпродукцией цитокинов и хемокинов [15, 16].

Цель исследования — выяснить связь между образованием цитокинов, интенсивностью воспалительного процесса у больных АБП и величиной фиброгенеза в ткани печени, который проявляется увеличением содержания его маркеров в крови.

Методика

В исследовании участвовали 124 больных алкоголизмом, проходивших лечение в 64-й ГКБ г.Москвы. Из исследования исключали пациентов с серопозитивной реакцией на антитела к вирусам гепатита и страдающих хроническими заболеваниями печени неалкогольной этиологии. Эластометрическое исследование пациентов проводили на аппарате «Фиброскан» (FibroScan) (Франция).

Биохимические показатели (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, гаммаглутамилтранспептидаза, лактатдегидрогеназа, щелочная фосфатаза, амилаза, холинэстераза, билирубин общий и прямой, мочевины, креатинин, холестерин, общий белок,

альбумин, глюкоза) определялись коммерческими наборами фирмы DiaSys (Германия) на биохимическом анализаторе «HUMALYZER Junior» (Германия).

IL-6, IL-8, TGF- β 1, VEGF-A, MCP-1, s-VCAM, s-ICAM-1, MMP-2 определялись наборами BenderMedSystem (Австрия); IL-12p40 и IL-12p70 — наборами фирмы BioSource (Бельгия); TIMP-1 и TIMP-2 — наборами R&B Systems (США); YKL-40 — набором Quidel Corporation (США); эндотелин — набором Biomedica Medizinprodukte (Австрия); гиалуроновая кислота — набором Corgenix (США); коллаген IV типа — набором Argutus Medical (производства Японии).

Корреляционный анализ результатов проведен с помощью пакета статистических программ Excel 2003.

Результаты и обсуждение

Пациенты, страдающие АБП, на основании результатов эластометрии печени были разделены на три группы. Первая группа соответствовала нулевой степени фиброза со средним значением давления деформации (СЗДД) 4,2 кПа, вторая группа включала пациентов со степенью фиброза 1-3 и СЗДД 7,9 кПа; в третьей группе объединили пациентов с 4-й степенью фиброза и циррозом печени (СЗДД — 43,1 кПа). Как видно из табл. 1, средний период злоупотребления алкоголем достоверно не различался в трех группах пациентов с АБП, составляя от 12 до 15 лет.

Определение сывороточных маркеров фиброза в исследуемых группах пациентов демонстрирует их различную диагностическую ценность. Содержание коллагена IV типа незначительно возрастает при степени фиброзе менее 3, но увеличивается более чем в 4 раза у пациентов со степенью 4 алкогольного фиброза (табл. 1). Аналогичная картина наблюдается в отношении гиалуроновой кислоты. Однако в этом случае, при фиброзе максимальной выраженности, концентрация гиалуроната в крови возрастает более чем в 10 раз.

Коллаген IV типа рассматривают как маркер образования базальной мембраны и капилляризации синусоидов при фиброзе. Сообщалось о повышенной концентрации в крови коллагена IV типа при АБП и гепатоцеллюлярной карциноме [17], а также у пациентов с диссеминированным раком желудка [18]. Таким образом, этот показатель не является специфичным для фиброза при АБП, но сигнализирует о высокой интенсивности процесса. На содержание в крови гиалуроновой кислоты влияют различные факторы: состояние эндотелия сосудов печени, трансформация ПСЛ в миофибробласты, которые выделяют компо-

ненты межклеточного матрикса (включая и ГК), давление крови в воротной вене, степень капилляризации синусоидов и др. Изучение параметров функции печени и маркеров фиброза в крови у 208 пациентов с хроническим гепатитом В показало, что из 21 показателя самая высокая корреляция со степенью фиброза печени была у ГК ($r = 0,456$) [19]. У пациентов с АБП концентрация в крови ГК также коррелировала со стадиями фиброза печени [6]. В настоящем исследовании ГК существенно возрастала только при высокой степени фиброза, переходящей в цирроз.

Содержание в крови ингибитора металлопротеиназы TIMP-1 возрастало в 4 раза уже при нулевой степени фиброза у злоупотребляющих алкоголем. В ходе дальнейшего развития фиброза печени прирост TIMP-1 в крови был относительно небольшим. Только при 4-й степени фиброза возрастание концентрации TIMP-1 было достоверно выше на 36% по сравнению с нулевой стадией. При этом концентрация TIMP-2 в крови не выходила за пределы нормы при степени фиброза от 0 до 3. У пациентов 4-й степени фиброза содержание TIMP-2 было достоверно выше на 61% по сравнению с нулевой степенью, однако оставалось в пределах нормальных значений. Сообщалось, что содержание в крови TIMP-1 выше у пациентов с фиброзом и циррозом печени по сравнению с группой, у которых АБП ограничивалась стеатозом [20]. Полученные нами результаты говорят о том, что содержание в крови TIMP существен-

но возрастает только при высокой степени фиброза и не является чувствительным показателем интенсивности этого патологического процесса. Аналогичный вывод можно сделать, оценивая содержание в крови металлопротеиназы MMP-2. Концентрация этого фермента существенно возросла только при 4-й степени фиброза, по сравнению с нулевой, и незначительно превышала верхнюю границу нормы.

Индекс АСТ/тромбоциты предложили как простой и доступный индикатор фиброза печени. Значения этого показателя увеличиваются при нарастании портальной гипертензии и снижении концентрации тромбоцитов в крови. При мета-анализе 18 исследований, в которых определяли индекс АСТ/тромбоциты у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С, установили, что его специфичность для диагностики цирроза печени составляет 94%, а чувствительность — 48% [21]. При других нозологических формах применимость индекса АСТ/тромбоциты остается под вопросом. Нами установлено, что существенное увеличение индекса АСТ/тромбоциты происходит только при алкогольном фиброзе печени 4-й степени (табл. 1).

Концентрация в крови гликопротеина YKL-40 возрастает в 2,5 раза при нулевой степени фиброза у пациентов, злоупотребляющих алкоголем, и сохраняет тенденцию к дальнейшему росту при 1-3 степенях этого процесса (табл. 1). Значительное повышение в крови YKL-40 (примерно в 5 раз) наблюдается

Таблица 1

Показатели фиброза у больных алкоголизмом с различной степенью фиброза печени

Показатели	Норма	Степень фиброза F		
		0 (45 чел.)	1–3 (28 чел.)	4 (51 чел.)
Срок употребления алкоголя (лет)	—	12,1 ± 1,77	14,2 ± 2	15 ± 0,58
E_med. (кПа)	До 5,8 кПа — F0 5,8–7,2 кПа — F1 7,3–9,5 кПа — F2 9,6–12,5 кПа — F3 >12,6 — F4	4,2 ± 0,19	7,9 ± 0,55	43,1 ± 3,6
Коллаген IV типа	99 ± 23 мкг/л	105,8 ± 6,3	131 ± 12	456 ± 65*** ааа
Гиалуроновая кислота (ГК)	28,5 ± 24 нг/мл	33,6 ± 6,6	38 ± 9,9	493 ± 57*** ааа
TIMP-1	172 ± 130 нг/мл	773 ± 49***	840 ± 42***	1052 ± 44*** ааа
TIMP-2	175 ± 75 нг/мл	136,4 ± 7	142 ± 16	219 ± 12,2 ааа
YKL-40	43 ± 15 нг/мл	102,7 ± 12,5**	123 ± 15***	210 ± 10,8*** ааа
MMP-2	231 ± 70 нг/мл	196,5 ± 9,7	209 ± 8,8	344 ± 15,2 ааа
Индекс АСТ/тромбоциты	—	0,39 ± 0,08	0,51 ± 0,07	1,04 ± 0,10 ааа

Примечание. E_med. (кПа) — эластичность (плотность) печени по данным эластографии; TGF- β 1 — трансформирующий фактор роста- β 1; TIMP-1, TIMP-2 — тканевой ингибитор металлопротеиназы -1 и 2 соответственно; YKL-40 — хрящевой гликопротеин; MMP-2 — металлопротеиназа-2.

Индекс АСТ/тромбоциты рассчитывали по формуле: (активность АСТ/верхний предел нормальной активности АСТ) x 100/содержание тромбоцитов (тыс./мл).

***, **, * — достоверность различия по сравнению с нормой, $p < 0,001$, $p < 0,01$ и $p < 0,05$ соответственно; ааа, аа, а — достоверность различия по сравнению со стадией фиброза F0, $p < 0,001$, $p < 0,01$ и $p < 0,05$ соответственно.

у пациентов с фиброзом печени 4-й степени. Таким образом, γ -ГЛТ-40 представляется наиболее удачным из использованных нами маркеров алкогольного фиброза, как по диапазону сдвига, так и по последовательности возрастания концентрации по мере прогрессирования патологических изменений в ткани печени. Коэффициент корреляции между концентрацией γ -ГЛТ-40 в крови и показателем эластичности печени ($E_{med.}$), отражающем степень фиброза печени, составил 0,53 ($p \leq 0,01$).

Табл. 2 демонстрирует, что существенное снижение функции печени имеет место только при фиброзе 4-й степени. На этой стадии АБП у пациентов в сыворотке крови уменьшалась активность холинэстеразы и концентрация альбумина, в 2 раза и на 20%, соответственно, по сравнению с пациентами с нулевой степенью фиброза. Кроме того, достоверно увеличивалось значение МНО, что говорит о дефиците факторов коагуляции, вырабатываемых печенью. При высокой степени фиброза появлялись признаки холестаза в виде значительного повышения сывороточной активности ГГТП и существенного возрастания концентрации билирубина, в основном за счет конъюгированной фракции. При этом сывороточная актив-

ность АЛТ изменялась незначительно, а активность АСТ заметно возрастала, что привело к повышению среднего отношения АСТ/АЛТ до 1,9 по сравнению с величиной примерно 1,0 у пациентов с более низкой степенью фиброза. Известно, что при многих острых и хронических заболеваниях печени отношение АСТ/АЛТ меньше или равно 1, а при алкогольном гепатите часто превышает 2 [22]. Другие биохимические показатели, а также концентрация тромбоцитов в крови, существенно не изменялись у обследованных пациентов с алкогольным фиброзом печени.

Злоупотребление алкоголем вызывает активацию купферовских клеток. Последние, в свою очередь, выделяют множество различных медиаторов. Часть из них усиливает воспалительный процесс ($TNF\alpha$, $IL-1$, $IL-8$). Другие, наоборот, подавляют воспаление и стимулируют фиброгенез ($TGF\beta$) [23]. В табл. 3 приведены результаты определения в крови цитокинов про- и противовоспалительного профиля у пациентов с разной степенью алкогольного фиброза печени. Обращает на себя внимание значительное накопление в крови $IL-8$, содержание которого возрастает в 4 раза при фиброзе 4-й степени по сравнению со случаями менее выраженных изменений ткани или отсутствия фиброза.

Таблица 2

Биохимические и коагулометрические показатели крови у больных алкоголизмом с различной степенью фиброза печени

Показатели	Норма	Степень фиброза F		
		0 (45 чел.)	1–3 (28 чел.)	4 (51 чел.)
Срок употребления алкоголя (лет)	—	12,1 ± 1,77	14,2 ± 2	15 ± 0,58
Аланинаминотрансфераза (АЛТ)	0–38 Е/л	34,4 ± 5,9	37,7 ± 7,3	39,3 ± 4,7
Аспаратаминотрансфераза (АСТ)	0–38 Е/л	38 ± 6,9	39,5 ± 7,4	74,5 ± 10**, ^{aa}
γ -Глутамилтранспептидаза (ГГТП)	0–50 Е/л	125 ± 40*	121,2 ± 28*	270 ± 59**, ^a
Лактатдегидрогеназа (ЛДГ)	225–480 Е/л	286 ± 46	225 ± 15	255 ± 23
Щелочная фосфатаза (ЩФ)	0–645 Е/л	96,4 ± 14	66,6 ± 7,6	183 ± 30,8
Билирубин общий	3–21 мкмоль/л	13 ± 1,4	20,2 ± 4,8	68,3 ± 18,1**, ^{aa}
Билирубин прямой	0–3,43 мкмоль/л	3,2 ± 0,38	4,5 ± 0,83	32,6 ± 10,5*, ^a
Мочевина	2,8–7,2 ммоль/л	4,5 ± 0,7	7,68 ± 1,9	5,63 ± 0,64
Креатинин	59–104 мкмоль/л	83,5 ± 3,7	94,9 ± 12	88,6 ± 7,9
Холестерин	3,1–5,2 ммоль/л	5,33 ± 0,35	4,58 ± 0,5	4,97 ± 0,36
Общий белок	66–83 г/л	69,9 ± 1,43	72,5 ± 4,2	72,3 ± 1,6
Альбумин	35–53 г/л	42,3 ± 2	42,3 ± 3,4	33,6 ± 1,9 ^a
Холинэстераза	65–190 мккат/л	128 ± 9,9	87,2 ± 12	64,8 ± 6,8 ^{aaa}
СОЭ	1–10 мм/ч	27 ± 9,6	17,8 ± 7,4	29 ± 3,8
Тромбоциты	140–440 тыс./мкл	256 ± 45	205 ± 16	189 ± 18,3
Протромбиновый индекс (ПИ)	70–120	108,8 ± 8,2	89,7 ± 12,5	70,2 ± 5
Международное нормализованное отношение (МНО)	0,95–1,15	0,94 ± 0,05	1,04 ± 0,09	1,32 ± 0,048*, ^a

Примечание. ***, **, * — достоверность различия по сравнению с нормой, $p < 0,001$, $p < 0,01$ и $p < 0,05$ соответственно; ^{aaa}, ^{aa}, ^a — достоверность различия по сравнению со стадией фиброза F0, $p < 0,001$, $p < 0,01$ и $p < 0,05$ соответственно.

IL-8 приписывают важную роль в мобилизации нейтрофилов из костного мозга и в последующей инфильтрации ими ткани в ответ на повреждение клеток. Секретию IL-8 стимулируют TNF α и лиганды Toll-подобного рецептора. Сообщалось, что концентрация IL-8 возрастает значительно при алкогольном гепатите и умеренно при алкогольном циррозе [24]. В настоящем исследовании и более ранней работе [16] получены противоположные результаты: при фиброзе 4-й степени и циррозе печени концентрация в крови IL-8 многократно превышает значения при алкогольном гепатите или низкой степени фиброза.

IL-12 является одним из ключевых регуляторов иммунных реакций при воспалительном ответе. Биологически активный IL-12 (IL-12 /p70) — гетеродимер, состоящий из двух субъединиц: p35 и p40. Субъединица p35 постоянно экспрессируется многими клетками, а синтез p40 стимулируется в моноцитах и макрофагах под действием инфекционных агентов и продуктов бактерий, таких как эндотоксин [25].

IL-12 индуцирует ответ Th1-зависимого типа и регулирует клеточно-опосредованный иммунитет. Активация и пролиферация цитотоксических CD8+ Т-лимфоцитов под действием IL-12 может способствовать разрушению гепатоцитов, благодаря узнаванию на их поверхности неоантигенов, в частности продуктов ковалентного присоединения ацетальдегида к молекулам белков (аддуктов), ко-экспрессируемых вместе с молекулами HLA I класса [26].

Содержание в крови активной формы воспалительного цитокина IL-12/p70 незначительно увеличивалось при злоупотреблении алкоголем и слабой выраженности фиброза печени. У пациентов с 4-й степенью фиброза этот показатель достоверно возрос в 1,5 раза по сравнению с пациентами с нулевой степенью фиброза (табл. 3). Концентрация субъединицы IL-12/p40 последовательно увеличивалась в 2,3, 2,6 и 3,4 раза по сравнению с нормой в группах, соответственно, с нулевой, 1-3 и 4-й степе-

ню фиброза. Однако средние величины IL-12/p40 между группами достоверно не различались.

IL-6 оказывает неоднозначное влияние на течение АБП. Этот цитокин — один из основных медиаторов острофазного воспалительного ответа. IL-6 способствует дифференциации Th17-лимфоцитов человека и секреции ими IL-17 [24], что служит одним из факторов развития алкогольного гепатита. С другой стороны, получены данные о гепатопротекторном эффекте IL-6, опосредованном активацией фактора транскрипции STAT3 [27].

Содержание IL-6 в крови незначительно у пациентов с невыраженным фиброзом, но увеличивается на порядок при фиброзе 4-й степени (табл. 3). Связано ли это увеличение с активацией механизмов, направленных на ограничение фиброгенеза и апоптоза гепатоцитов, предстоит выяснить.

Следует отметить, что концентрация профиброгенного фактора TGF- β ₁ увеличена в 5 раз у пациентов с нулевой и начальными степенями фиброза, а при значительной выраженности этого процесса несколько снижается (табл. 3). Этот цитокин, выделяемый макрофагами, способствует фиброзу за счет непосредственной стимуляции резидентных мезенхимальных клеток и превращения их в коллаген-синтезирующие миофибробласты [28].

Таким образом, наибольшая интенсивность воспалительного процесса проявляется у пациентов с высокой степенью фиброза печени, о чем свидетельствует значительное (в ряде случаев многократное) увеличение концентрации в крови провоспалительных цитокинов IL-8, IL-12, IL-6, а также СОЭ, по сравнению с нормой и пациентами с низкой степенью фиброза. Между интенсивностью фиброза у обследованных нами пациентов и концентрацией в крови IL-8 ($r = 0,48$) и IL-6 ($r = 0,43$) имеется корреляция, свидетельствующая о причастности этих цитокинов к повреждению гепатоцитов и фиброгенезу в ткани печени.

Таблица 3

Содержание цитокинов в крови пациентов с различной степенью фиброза печени

Показатели	Норма	Степень фиброза F		
		0 (45 чел.)	1–3 (28 чел.)	4 (51 чел.)
IL-6	0,5 ± 0,2 пг/мл	0,17 ± 0,1	1,58 ± 0,99	10,5 ± 2,9 ааа
IL-8	0,4 ± 0,3 пг/мл	12,1 ± 1,77	12,6 ± 2,4	43,6 ± 12,8**,а
IL-12/p70	74,9 ± 28,9 пг/мл	94,4 ± 12	127 ± 33	147,3 ± 16,2*,а
IL-12/p40	38 ± 21 пг/мл	88,6 ± 11,5*	100,6 ± 12*	129,8 ± 18,5**
TGF- β ₁	8,25 ± 2,2 нг/мл	40,5 ± 5,1***	39,4 ± 3,1***	28 ± 1,66***,а

Примечание. ***, **, * — достоверность различия по сравнению с нормой, $p < 0,001$, $p < 0,01$ и $p < 0,05$ соответственно; ааа, аа, а — достоверность различия по сравнению со стадией фиброза F0, $p < 0,001$, $p < 0,01$ и $p < 0,05$ соответственно.

В табл. 4 представлены показатели, характеризующие дисфункцию эндотелия, у пациентов с алкогольным фиброзом печени. Эндотелиальной дисфункцией принято считать дисбаланс в образовании медиаторов, которые регулируют тонус сосудов, агрегацию тромбоцитов, реакции коагуляции белков плазмы крови и фибринолиз. Видно, что при злоупотреблении алкоголем содержание в крови рогового фактора сосудистого эндотелия (VEGF-A) увеличивается в 19-25 раз и незначительно варьирует в зависимости от наличия и степени фиброза печени. В эксперименте показано, что VEGF-A играет важную роль в развитии цирроза печени на фоне воспалительного процесса. VEGF-A, выделяемый клетками воспаления, повышает проницаемость стенки микрососудов и способствует выходу белков плазмы и иммунных клеток в перисинусоидальное пространство [12].

Моноцитарный хемоаттрактантный протеин 1 (MCP-1) принадлежит семейству CC хемокинов (β -хемокинов). Кроме способности привлекать моноциты, эозинофилы и лимфоциты в очаг воспаления, MCP-1 регулирует экспрессию адгезивных молекул и выделение воспалительных цитокинов — TNF α , IL-1 β и IL-6. Роль MCP-1 в патогенезе АБП следует из данных о повышении его концентрации в крови пациентов с алкогольным гепатитом [29], в отличие от других CC-хемокинов (MIP-1 α и MIP-1 β), содержание которых не изменялось.

Растворимые формы сосудистых адгезивных молекул s-VCAM-1 и s-ICAM-1 считают надежными маркерами повреждения эндотелия. Нами установлено, что концентрация в крови s-VCAM-1 мало изменяется при отсутствии у пациентов признаков фиброза, достоверно возрастает на 30% при фиброзе 1—3 степени и существенно (в 4 раза) увеличивается у пациентов с фиброзом 4-й степени (табл. 4). Содержание s-ICAM-1 не отличалось от нормы у пациентов без фиброза или при низкой степени его выраженности, но достоверно увеличивалось в 2,8 раза в случае фиброза 4-й степени (по

сравнению с нулевой). В нормальной печени молекула s-ICAM-1 слабо проявляется на поверхности эндотелия синусоидов. Такой характер экспрессии s-ICAM-1 сохраняется и при алкогольном стеатозе без выраженного воспаления [30]. Развитие алкогольного цирроза вызывает повышенную экспрессию s-VCAM-1 и s-ICAM-1 на клетках эндотелия сосудов печени. При этом в сыворотке крови увеличивается концентрация s-ICAM-1, s-VCAM-1 и E-селектина у пациентов с алкогольным циррозом по сравнению со здоровыми лицами [31]. Результаты настоящего исследования подтверждают факт гиперэкспрессии сосудистых адгезивных молекул в клетках эндотелия у пациентов с 4-й степенью фиброза печени. В то же время, злоупотребление алкоголем, не сопровождающееся значительным фиброзным перерождением ткани печени, мало влияет на генерацию s-VCAM-1 и s-ICAM-1. Выявлена существенная корреляция ($p \leq 0,01$) между концентрацией в крови s-ICAM-1 ($r = 0,59$), s-ICAM-1 ($r = 0,56$) и стадией фиброза печени. Кроме того, s-ICAM-1 высоко коррелировал с содержанием в крови провоспалительного цитокина IL-8 ($r = 0,672$) и s-VCAM-1 ($r = 0,503$).

Концентрация в крови эндотелина возрастала в 5,6-6,8 раза в группах пациентов с нулевой и 1-3 степенями фиброза печени, а при четвертой степени — в 14,5 раза (табл. 4). Несмотря на большие различия в секреции эндотелина на разных стадиях АБП, не удалось выявить существенную корреляцию между его содержанием в крови и стадией фиброза печени. Ранее было показано последовательное возрастание концентрации эндотелина в плазме крови у пациентов с циррозом печени разной этиологии по мере увеличения степени фиброза [32]. Усиленная секреция вазоконстриктора эндотелина поврежденными клетками эндотелия при алкогольном повреждении печени может быть важным фактором прогрессирования цирроза, так как способствует нарастанию портальной гипертензии.

Таблица 4

Маркеры дисфункции эндотелия в крови пациентов с различной степенью алкогольного фиброза печени

Показатели	Нормы	Степень фиброза F		
		0 (45 чел.)	1—3 (28 чел.)	4 (51 чел.)
VEGF-A	26,3 ± 16,3 пг/мл	656,3 ± 89 ***	499 ± 74 ***	542 ± 97 ***
MCP-1	417 ± 340 пг/мл	500 ± 39	593 ± 59	700 ± 84 ^a
s-VCAM-1	772 ± 207 нг/мл	1003,7 ± 99	1345 ± 185 *	3093 ± 271***, ^{aaa}
s-ICAM-1	518 ± 178 нг/мл	337,2 ± 27	430 ± 59	956 ± 92 ^{aaa}
Эндотелин	0,3 ± 0,13 фмоль/мл	1,69 ± 0,49*	2,05 ± 0,66 **	4,36 ± 1,16***, ^a

Примечание. VEGF-A — васкулоэндотелиальный фактор А; MCP-1 — моноцитарный хемоаттрактантный протеин; s-VCAM-1 — растворимая молекула адгезии сосудистого эндотелия; s-ICAM-1 — растворимая межклеточная молекула адгезии;

Коэффициенты корреляции (r , $p < 0,01$) между маркерами фиброза и дисфункции эндотелия в крови пациентов с различной степенью алкогольного фиброза печени

Коэффициент корреляции	s-ICAM	s-VCAM	Эндотелин
TIMP-1	0,650	0,390	0,440
TIMP-2	0,425	0,360	—
YKL-40	0,580	0,420	0,275
MMP-2	0,520	0,454	—

Примечание: см. подписи к табл. 1 и 4.

Обнаружена существенная корреляция между содержанием в крови маркеров фиброза и маркеров эндотелиальной дисфункции (табл. 5). Таким образом, в патогенезе алкогольного фиброза и цирроза печени существенное значение имеют активация клеток эндотелия сосудов печени и клеток воспаления, приводящее к усиленной выработке воспалительных медиаторов. Они, в свою очередь, привлекают в очаг альтерации печени следующую волну клеток воспаления, запуская порочный круг патогенеза. Повреждение и дисфункция эндотелия сосудов печени приводит к повышенной выработке ростовых факторов и вазоконстрикторов, стимулируя фиброгенез и вызывая дальнейшее нарушение кровотока через печень. Терапевтические стратегии, разрабатываемые с целью предотвращения фиброза печени, должны быть направлены одновременно на ПСЛ, клетки нативного иммунитета (купферовские макрофаги и натуральные киллеры) и эндотелий, так как эти клетки в больших количествах продуцируют провоспалительные цитокины (например, IL-8), стимуляторы фиброгенеза (TGF β), негативные регуляторы натуральных киллеров (TGF β и др.) и вазоконстрикторы (эндотелин), способствующие портальной гипертензии.

Работа выполнена при поддержке гранта РГНФ № 13-06-00279.

Список литературы

- Zhou W.-C., Zhang Q.-B., Qiao L. Pathogenesis of liver cirrhosis. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20: 7312-24.
- Bataller R., Brenner D.A. Liver fibrosis. *J. Clin. Invest.* 2005; 115: 209-218.
- Leroy V., Monier F., Bottari S. et al. Circulating matrix metalloproteinases 1, 2, 9 and their inhibitors TIMP-1 and TIMP-2 as serum markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C: comparison with PIIINP and hyaluronic acid. *Am. J. Gastroenterol.* 2004; 99: 271-9.
- Boeker K.H., Haberkorn C.I., Michels D., Flemming P., Manns M.P., Lichtinghagen R. Diagnostic potential of circulating TIMP-1 and MMP-2 as markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Clin. Chim. Acta.* 2002; 316: 71-81.
- Hirayama C., Suzuki H., Takada A., Fujisawa K., Tanikawa K., Igarashi S. Serum type IV collagen in various liver diseases in comparison with serum 7S collagen, laminin, and type III procollagen peptide. *J. Gastroenterol.* 1996; 31: 242-8.
- Pares A., Deulofeu R., Gimenez A., Caballeria L., Bruguera M., Caballeria J. et al. Serum hyaluronate reflects hepatic fibrogenesis in alcoholic liver disease and is useful as a marker of fibrosis. *Hepatology* 1996; 24: 1399-103.
- McHutchison J.G., Blatt L.M., de Medina M., Craig J.R., Conrad A., Schiff E.R., et al. Measurement of serum hyaluronic acid in patients with chronic hepatitis C and its relationship to liver histology. Consensus Interferon Study Group. — *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2000; 15: 945-51.
- Nojgaard C., Johansen J.S., Christensen E., Skovgaard L.T., Price P.A., Becker U. Serum levels of YKL-40 and PIIINP as prognostic markers in patients with alcoholic liver disease. *J. Hepatol.* 2003; 39: 179-86.
- Kanzler S., Baumann M., Schirmacher P. et al. Prediction of progressive liver fibrosis in hepatitis C infection by serum and tissue levels of transforming growth factor-beta. *J. Viral Hepat.* 2001; 8: 430-7.
- Flisiak R., Maxwell P., Prokopowicz D., Timms P.M., Panasiuk A. Plasma tissue inhibitor of metalloproteinases-1 and transforming growth factor beta 1-possible non-invasive biomarkers of hepatic fibrosis in patients with chronic B and C hepatitis. *Hepatogastroenterology.* 2002; 49: 1369-72.
- Bosch J., Abraldes J.G., Fernandez M., Garcia-Pagan J.C. Hepatic endothelial dysfunction and abnormal angiogenesis: New targets in the treatment of portal hypertension. *J. Hepatol.* 2010; 53: 558-67.
- Iwakiri Y. Endothelial dysfunction in the regulation of cirrhosis and portal hypertension. *Liver Int.* 2012; 32: 199-213.
- Gracia-Sancho J., Lavina B., Rodriguez-Vilarrupla A. et al. Increased oxidative stress in cirrhotic rat livers: a potential mechanism contributing to reduced nitric oxide bioavailability. *Hepatology.* 2008; 47: 1248-56.
- Thurman R.G. Mechanisms of hepatic toxicity II. Alcoholic liver injury involves activation of Kupffer cells by endotoxin. *Am. J. Physiol.* 1998; 275: G605-G611.
- McClain C.J., Song Z., Barve S.S., Hill D.B., Deaciuc I. Recent advances in alcoholic liver disease. IV. Dysregulated cytokine metabolism in alcoholic liver disease. *Am. J. Physiol.: Gastrointestinal and Liver Physiology.* 2004; 287: G497-G502.
- Панченко Л.Ф., Пирожков С.В., Наумова Т.А., Теребилена Н.Н., Баронец В.Ю., Федоров И.Г., Тотолян Г.Г. Изменение профиля воспалительных и проти-

вовоспалительных цитокинов при развитии алкогольной болезни печени. *Наркология*. 2010; 4: 68-77.

17. Hirayama C., Suzuki H., Takada A., Fujisawa K., Tanikawa K., Igarashi S. Serum type IV collagen in various liver diseases in comparison with serum 7S collagen, laminin, and type III procollagen peptide. *J. Gastroenterol.* 1996; 31: 242-8.

18. Kinoshita J., Fushida S., Harada S., Makino I., Nakamura K., Oyama K., et al. Type IV collagen levels are elevated in the serum of patients with peritoneal dissemination of gastric cancer. *Oncology Letters*. 2010; 1: 989-94.

19. Huang Z., Chen X., Zhao Q., Zheng Y., Peng L., Gao Z. et al. An albumin, collagen IV, and longitudinal diameter of spleen scoring system superior to APRI for assessing liver fibrosis in chronic hepatitis B patients. *Int. J. Infect. Dis.* 2015; 31: 18-22.

20. Li J., Rosman A.S., Leo M.A., Nagai Y., Lieber C.S. Tissue inhibitor of metalloproteinase is increased in the serum of precirrhotic and cirrhotic alcoholic patients and can serve as a marker of fibrosis. *Hepatology*. 1994; 19: 1418-1423.

21. Chou R., Wasson N. Blood tests to diagnose fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Ann. Intern. Med.* 2013; 37: 392-400.

22. Baranova A., Priyanka L., Biredinc A., Younoszi Z.M. Non-invasive markers for hepatic fibrosis. *BMC Gastroenterology*. 2011; 11: 91-105.

23. McClain C.J., Song Z., Barve S.S., Hill D.B., Deaciuc I. Recent advances in alcohol liver disease. VI. Dysregulated cytokine metabolism in alcoholic liver disease. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2004; 287: G497-G502.

24. Kawaratan H., Tsujimoto T., Douhara A., Takaya H., Moriya K., Namisaki T., et al. The effect of inflammatory cytokines in alcoholic liver disease. *Mediators of inflammation*. 2013; 2013: 1-10.

25. Trinchieri G. Interleukin-12: a proinflammatory cytokine with immunoregulatory functions that bridge innate resistance and antigen-specific adaptive immunity. *Annu. Rev. Immunol.* 1995; 13: 251-65.

26. Niemela O., Juvonen T., Pakkila S. Immunohistochemical demonstration of acetaldehyde-modified epitopes in human liver after alcohol consumption. *J. Clin. Invest.* 1991; 87: 1367-74.

27. Purohit V., Gao G., Song B.J. Molecular mechanisms of alcoholic fatty liver. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2009; 33: 191-205.

28. Wynn T.A. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J. Pathol.* 2008; 214: 199-210.

29. Fisher N.C., Neil D.A.H., Williams A., Adams D.H. Serum concentrations and peripheral secretion of the beta-chemokines monocyte chemoattractant protein 1 and macrophage inflammatory protein 1 α in alcoholic liver disease. *Gut*. 1999; 45: 16-420.

30. Fisher N., Afford S., Adams D.H. Adhesion molecules and alcoholic liver disease. *Hepato-Gastroenterol.* 1996; 43:1113-1116.

31. Adams D.H., Burra P., Hubscher S.G., Elias E., Newman W. Endothelial activation and circulating vascular adhesion molecules in alcoholic liver disease. *Hepatology*. 1994; 19: 588-94.

32. Curgunlu A., Vural P., Canbaz M., Erten N., Karan M.A., Tascioglu C. Plasma nitrate/nitrite and endothelin-1 in patients with liver cirrhosis. *J. Clin. Lab. Anal.* 2005; 19:177-81.

References

1. Zhou W.-C., Zhang Q.-B., Qiao L. Pathogenesis of liver cirrhosis. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20: 7312-24.

2. Batailler R., Brenner D.A. Liver fibrosis. *J. Clin. Invest.* 2005; 115: 209-18.

3. Leroy V., Monier F., Bottari S. et al. Circulating matrix metalloproteinases 1, 2, 9 and their inhibitors TIMP-1 and TIMP-2 as serum markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C: comparison with PIIINP and hyaluronic acid. *Am. J. Gastroenterol.* 2004; 99: 271-9.

4. Boeker K.H., Haberkorn C.I., Michels D., Flemming P., Manns M.P., Lichtinghagen R. Diagnostic potential of circulating TIMP-1 and MMP-2 as markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Clin. Chim. Acta.* 2002; 316: 71-81.

5. Hirayama C., Suzuki H., Takada A., Fujisawa K., Tanikawa K., Igarashi S. Serum type IV collagen in various liver diseases in comparison with serum 7S collagen, laminin, and type III procollagen peptide. *J. Gastroenterol.* 1996; 31: 242-8.

6. Pares A., Deulofeu R., Gimenez A., Caballeria L., Bruguera M., Caballeria J., et al. Serum hyaluronate reflects hepatic fibrogenesis in alcoholic liver disease and is useful as a marker of fibrosis. *Hepatology* 1996; 24: 1399-403.

7. McHutchison J.G., Blatt L.M., de Medina M., Craig J.R., Conrad A., Schiff E.R., et al. Measurement of serum hyaluronic acid in patients with chronic hepatitis C and its relationship to liver histology. Consensus Interferon Study Group. — *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2000; 15: 945-51.

8. Nojgaard C., Johansen J.S., Christensen E., Skovgaard L.T., Price P.A., Becker U. Serum levels of YKL-40 and PIIINP as prognostic markers in patients with alcoholic liver disease. *J. Hepatol.* 2003; 39: 179-86.

9. Kanzler S., Baumann M., Schirmacher P., et al. Prediction of progressive liver fibrosis in hepatitis C infection by serum and tissue levels of transforming growth factor-beta. *J. Viral Hepat.* 2001; 8: 430-7.

10. Flisiak R., Maxwell P., Prokopowicz D., Timms P.M., Panasiuk A. Plasma tissue inhibitor of metalloproteinases-1 and transforming growth factor beta 1-possible non-invasive biomarkers of hepatic fibrosis in patients with chronic B and C hepatitis. *Hepatogastroenterology*. 2002; 49: 1369-72.

11. Bosch J., Abraldes J.G., Fernandez M., Garcia-Pagan J.C. Hepatic endothelial dysfunction and abnormal angiogenesis: New targets in the treatment of portal hypertension. *J. Hepatol.* 2010; 53: 558-67.

12. Iwakiri Y. Endothelial dysfunction in the regulation of cirrhosis and portal hypertension. *Liver Int.* 2012; 32: 199-213.

13. Gracia-Sancho J., Lavina B., Rodriguez-Villarupla A., et al. Increased oxidative stress in cirrhotic rat livers: a potential mechanism contributing to reduced nitric oxide bioavailability. *Hepatology*. 2008; 47: 1248-56.

14. Thurman R.G. Mechanisms of hepatic toxicity II. Alcoholic liver injury involves activation of Kupffer cells by endotoxin. *Am. J. Physiol.* 1998; 275: G605-G611.

15. McClain C.J., Song Z., Barve S.S., Hill D.B., Deaciuc I. Recent advances in alcoholic liver disease. IV. Dysregulated cytokine metabolism in alcoholic liver disease. *Am. J. Physiol.: Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2004; 287: G497-G502.

16. Panchenko L.F., Pirozhkov S.V., Naumova T.A., Terbilina N.N., Baronets V.Ju., Fedorov I.G., Totoljan G.G. Changing Profile of inflammatory and anti-inflamma-

Поступила 05.05.15

tory cytokines in the development of alcoholic liver disease. *Narkologija*. 2010; 4: 68-77. (in Russian)

17. Hirayama C., Suzuki H., Takada A., Fujisawa K., Tanikawa K., Igarashi S. Serum type IV collagen in various liver diseases in comparison with serum 7S collagen, laminin, and type III procollagen peptide. *J. Gastroenterol.* 1996; 31: 242-8.

18. Kinoshita J., Fushida S., Harada S., Makino I., Nakamura K., Oyama K., et al. Type IV collagen levels are elevated in the serum of patients with peritoneal dissemination of gastric cancer. *Oncology Letters*. 2010; 1: 989-94.

19. Huang Z., Chen X., Zhao Q., Zheng Y., Peng L., Gao Z., et al. An albumin, collagen IV, and longitudinal diameter of spleen scoring system superior to APRI for assessing liver fibrosis in chronic hepatitis B patients. *Int. J. Infect. Dis.* 2015; 31: 18-22.

20. Li J., Rosman A.S., Leo M.A., Nagai Y., Lieber C.S. Tissue inhibitor of metalloproteinase is increased in the serum of precirrhotic and cirrhotic alcoholic patients and can serve as a marker of fibrosis. *Hepatology*. 1994; 19: 1418-23.

21. Chou R., Wasson N. Blood tests to diagnose fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Ann. Intern. Med.* 2013; 37: 392-400.

22. Baranova A., Priyanka L., Bireldinc A., Younossi Z.M. Non-invasive markers for hepatic fibrosis. *BMC Gastroenterology*. 2011; 11: 91-105.

23. McClain C.J., Song Z., Barve S.S., Hill D.B., Deaciuc I. Recent advances in alcohol liver disease. VI. Dysregulated cytokine metabolism in alcoholic liver disease. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2004; 287: G497-G502.

24. Kawaratani H., Tsujimoto T., Douhara A., Takaya H., Moriya K., Namisaki T., et al. The effect of inflammatory cytokines in alcoholic liver disease. *Mediators of inflammation*. 2013; 2013: 1-10.

25. Trinchieri G. Interleukin-12: a proinflammatory cytokine with immunoregulatory functions that bridge innate resistance and antigen-specific adaptive immunity. *Annu. Rev. Immunol.* 1995; 13: 251-65.

26. Niemela O., Juvonen T., Pakkila S. Immunohistochemical demonstration of acetaldehyde-modified epitopes in human liver after alcohol consumption. *J. Clin. Invest.* 1991; 87: 1367-74.

27. Purohit V., Gao G., Song B.J. Molecular mechanisms of alcoholic fatty liver. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2009; 33: 191-205.

28. Wynn T.A. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J. Pathol.* 2008; 214: 199-210.

29. Fisher N.C., Neil D.A.H., Williams A., Adams D.H. Serum concentrations and peripheral secretion of the beta-chemokines monocyte chemoattractant protein 1 and macrophage inflammatory protein 1 α in alcoholic liver disease. *Gut*. 1999; 45: 416-20.

30. Fisher N., Afford S., Adams D.H. Adhesion molecules and alcoholic liver disease. *Hepato-Gastroenterol.* 1996; 43:1113-6.

31. Adams D.H., Burra P., Hubscher S.G., Elias E., Newman W. Endothelial activation and circulating vascular adhesion molecules in alcoholic liver disease. *Hepatology*. 1994; 19: 588-94.

32. Curgunlu A., Vural P., Canbaz M., Erten N., Karan M.A., Tascioglu C. Plasma nitrate/nitrite and endothelin-1 in patients with liver cirrhosis. *J. Clin. Lab. Anal.* 2005; 19: 177-81.

Received 05.05.15

Сведения об авторах:

Панченко Леонид Федорович, доктор мед. наук, проф., акад. РАН, зав. лаб. биохимии ФГБУ ФМИЦПН им. В.П. Сербского Минздрава России, зав. лаб. молекулярных основ болезней зависимости ФГБНУ НИИ ОПП

Пирожков Сергей Викторович, доктор мед. наук, проф. каф. патофизиологии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России

Наумова Татьяна Александровна, канд. биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. биохимии ФГБУ ФМИЦПН им. В.П. Сербского Минздрава России

Баронец Валерия Юрьевна, ст. науч. сотр. лаб. биохимии ФГБУ ФМИЦПН им. В.П. Сербского Минздрава России

Балашова Анастасия Александровна, аспирант каф. факультетской терапии медицинского института ФГАОУ ВО РУДН

Гармаш Ирина Владимировна, канд. мед. наук, доцент каф. факультетской терапии медицинского института ФГАОУ ВО РУДН