

ИММУНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 616.36-092:612.017.1

Шевченко О.П.^{1,2}, Курабекова Р.М.¹, Цирульникова О.М.^{1,2}

РОЛЬ ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА БЕТА 1 ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ

¹ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России, 123182, Москва;

²Кафедра трансплантологии и искусственных органов ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», 119991, Москва, Россия

В обзоре представлен анализ литературы, посвященной роли трансформирующего фактора роста бета 1 (TGF-β1) при различных заболеваниях печени. Проанализированы 46 источников литературы, более половины из которых опубликованы за последние пять лет. При заболеваниях печени TGF-β1 играет ключевую роль не только в развитии фиброза, но и в поддержании иммунного гомеостаза. Хроническое повреждение печени приводит к активации звездчатых клеток печени и усилению ими продукции различных цитокинов, в том числе TGF-β1, который в свою очередь стимулирует звездчатые клетки и гепатоциты, приобретающие свойства миофибробластов и продуцирующие белки экстрацеллюлярного матрикса, что в результате ведет к развитию фиброза. TGF-β1 обладает также противовоспалительными и иммуносупрессивными свойствами: участвует в подавлении дифференцировки Th клеток 1-го и 2-го типа и таким образом в контроле воспалительных процессов. Клинические данные о роли TGF-β1 при различных заболеваниях печени во многом противоречивы, что, вероятно, связано с его дозозависимым плейотропным действием. Величина уровня TGF-β1 в крови может отражать сложный баланс между фиброгенным и иммуносупрессивным эффектами цитокина. Определение содержания цитокина в крови может иметь диагностическое и прогностическое значение для оценки состояния печени.

Ключевые слова: заболевания печени; TGF-β1; биомаркеры; цитокин.

Для цитирования: Шевченко О.П., Курабекова Р.М., Цирульникова О.М. Роль трансформирующего фактора роста бета 1 при заболеваниях печени. Клиническая лабораторная диагностика 2017; 62 (3): 161-164. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-3-161-164>

Shevchenko O.P.^{1,2}, Kurabekova R.M.¹, Tsiurnikova O.M.^{1,2}

THE ROLE OF TRANSFORMING GROWTH FACTOR BETA 1 UNDER DISEASES OF LIVER

¹The academician V.I. Shumakov Federal research center of transplantology and artificial organs of Minzdrav of Russia, 123182 Moscow, Russia

²The I.M. Sechenov first Moscow state medical university of Minzdrav of Russia, 119991, Moscow, Russia

The review present analysis of publications considering role of transforming growth factor beta 1 (TGF-β1) under various diseases of liver. The analysis was applied to 46 published articles more than a half of which were published in last five years. Under diseases of liver, TGF-β1 plays a key role both in development of fibrosis and in maintenance of immune homeostasis. The chronic damage of liver results in activation of liver stellated cells and intensification of their production of various cytokines, including TGF-β1 that stimulates stellated cells and hepatocytes acquiring characteristics of miofibroblasts and producing proteins of extracellular matrix that results in development of fibrosis. TGF-β1 also has anti-inflammatory and immune suppressive characteristics manifested in suppression of differentiation of Th cells type I and II thereby controlling inflammatory processes. The clinical data of role of TGF-β1 under various diseases of liver in many ways are contradictory that probably related to its dosage-dependent pleiotropic effect. The value of level of TGF-β1 in blood can reflect complicated balance between fibrinogen and immune suppressive effects of cytokine. The detection of content of cytokine in blood can have diagnostic and prognostic significance in evaluation of condition of liver.

Key words: diseases of liver; TGF-β1; biomarker; cytokine.

For citation: Shevchenko O.P., Kurabekova R.M., Tsiurnikova O.M. The role of transforming growth factor beta 1 under diseases of liver. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics) 2017; 62 (3): 161-164. (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-3-161-164>

For correspondence: Shevchenko O.P., doctor of medical sciences, professor. e-mail: transplant2009@mail.ru

Conflict of interests. The authors declare absence of conflict of interests.

Acknowledgment. The study had no sponsor support.

Received 17.10.2016
Accepted 01.11.2016

Введение. Хронические заболевания печени различной этиологии, приводящие к поражению клеток печени, воспалению и в итоге к стеатозу, циррозу – конечной стадии печеночной недостаточности, не поддаются в настоящее время эффективной терапии и служат показанием к трансплантации печени. Для определения показаний к трансплантации проводят диагностику фиброза печени, золотым стандартом которой остается биопсия – инвазивная процедура, представляющая значительный риск для пациентов. Исследование ключевых молекул, регулирующих развитие фиброза, и разработка неинвазивных методов с использованием новых прогностических и диагностических лабораторных биомаркеров – актуальная задача лабораторной диагностики [1–4].

Трансформирующий фактор роста бета 1 (TGF- β 1) – клеточный медиатор, который оказывает разнонаправленное действие на пролиферацию и дифференцировку клеток и таким образом регулирует иммунный ответ, апоптоз, фиброгенез и канцерогенез в различных органах [5–7]. Показано, что уровень TGF- β 1 изменяется при аутоиммунных, воспалительных и онкологических заболеваниях, а также при фиброзе различных тканей и может иметь важное прогностическое и диагностическое значение [8–11]. Данные о роли TGF- β 1 при заболеваниях печени противоречивы и не дают однозначного представления о том, какие процессы отражает уровень цитокина в крови. Его обычно рассматривают как индикатор развития фиброза печени, однако TGF- β 1 также обладает противовоспалительным и иммуносупрессивным действием и может отражать развитие иммунных процессов в печени [12, 13].

TGF- β 1 – представитель большого семейства цитокинов, которые синтезируются практически во всех клетках организма. У млекопитающих описано три изоформы TGF- β : 1, 2 и 3, которые кодируются уникальными последовательностями на разных хромосомах. Биологические функции TGF- β реализуются после связывания с рецепторами трех типов (TGF- β RI, -II и -III), являющимися серин-тионинными киназами, активирующими различные сигнальные пути клетки. TGF- β запускает апоптоз во многих типах клеток, блокируя переход клеточного цикла через фазу G1 [14].

TGF- β 1 считают главным профиброгенным цитокином, который при повреждении ткани печени оказывает стимулирующий эффект на продукцию коллагена фибробластами и гепатоцитами [6, 7]. Все типы непаренхиматозных клеток печени способны экспрессировать TGF- β 1, причем Купферовские и эндотелиальные клетки секретируют его на базовом уровне, а звездчатые клетки печени служат основным источником цитокина при воспалении и состояниях активации фиброгенеза [15, 16]. В условиях хронического повреждения ткани печени под действием различных стимулов звездчатые клетки печени активируются, что ведет к увеличению продукции различных цитокинов, в том числе и TGF- β 1. Цитокин стимулирует активацию звездчатых клеток, приобретающих в результате свойства миофибробластов и в свою очередь производящих белки экстрацеллюлярного матрикса [17, 18].

TGF- β 1 обладает также противовоспалительным и иммуносупрессивным действием и играет ключевую роль в развитии и регуляции иммунного ответа: нулевая мутация в гене TGF- β 1 T-лимфоцитов мышей приводит к развитию тяжелого воспалительного процесса, мультиорганный инфильтрации лейкоцитами, продукции аутоантител и ранней гибели животного [19]. В иммунной системе цитокин продуцируют практически все типы лимфоцитов и клеток стромы, он оказывает на клетки плейотропный аутокринный и паракринный эффекты, направленность которых различна в тимусе и периферическом кровотоке. В экспериментах на мышах с полным дефицитом цитокина продемонстрировано, что в ти-

мусе TGF- β 1 стимулирует дифференцировку CD8⁺ T-клеток и T-клеток натуральных киллеров, но ингибирует развитие натуральных регуляторных (супрессорных) T-клеток. На периферии TGF- β 1 участвует в регуляции опосредованной T-клетками аутоиммунной толерантности путем активной иммуносупрессии Th1- и Th2-клеток и, напротив, активации регуляторных T-клеток и Th17-клеток [19–21]. Главная роль TGF- β , синтезируемого T-клетками и присутствующего в плазме крови, состоит в супрессии дифференцировки Th-клеток 1-го и 2-го типов и таким образом в контроле воспалительных процессов [22].

Уровень TGF- β 1 в крови здоровых людей значительно варьирует: от 0,5 до 80 нг/мл, по данным разных авторов, не зависит от пола и зависит от возраста [8, 23–26]. Согласно данным Y. Okamoto и соавт. [24], уровень TGF- β 1 обратно коррелирует с возрастом: в сыворотке здоровых детей до 14 лет уровень цитокина (61,7 \pm 18,5 нг/мл) достоверно выше, чем у здоровых взрослых (40,3 \pm 17,7 нг/мл).

При различных заболеваниях печени, включая гепатит, кистозный фиброз, цирроз и атрезию желчевыводящих путей, концентрация TGF- β 1 изменяется в ткани печени и в крови [8, 23, 25, 27]. У детей с билиарной атрезией, фульминантным гепатитом и циррозом печени уровень TGF- β 1 в плазме крови снижен [25, 28, 29] и, по данным J.N. Rosensweig [25], в среднем составляет 13 \pm 2 нг/мл, в то время как у здоровых детей – 42 \pm 6 нг/мл. У детей с хроническим гепатитом В наблюдали повышенный по сравнению с контролем уровень цитокина в сыворотке крови [30]. У взрослых пациентов уровень TGF- β 1 в сыворотке крови при таких заболеваниях печени, как гепатоцеллюлярная карцинома, гепатит В и С, цирроз печени, значительно выше (>61 нг/мл), чем у здоровых взрослых (14,4 \pm 8,8 нг/мл) и может служить диагностическим маркером этих заболеваний [23].

Клинические данные о связи уровня TGF- β 1 в крови и степени развития фиброза печеночной ткани несколько противоречивы. В работе S. Kanzler и соавт. [27] у взрослых пациентов с хроническим гепатитом С наблюдали высокие уровни цитокина как в ткани печени, так и в сыворотке крови, которые коррелировали со степенью развития фиброза печени. В других работах [25, 30] показано, что уровень цитокина в крови детей с билиарной атрезией, фульминантным гепатитом, циррозом печени и хроническим гепатитом В не коррелирует со степенью фиброза. С другой стороны, P. Valva и соавт. [8] показали наличие связи уровня TGF- β 1 в сыворотке крови с выраженностью фиброза печени у детей и взрослых, но только в группе пациентов со средней степенью выраженности заболевания в отличие от пациентов со слабо или сильно выраженным фиброзом. Таким образом, уровень TGF- β 1 в крови не всегда коррелирует с развитием фиброза печени и в зависимости от степени выраженности заболевания может быть как низким, так и высоким.

Трансплантация печени у детей с билиарной атрезией приводит к некоторому возрастанию уровня TGF- β 1 в плазме крови с 12 \pm 6 до 19 \pm 12 нг/мл, который, однако, остается ниже такового у здоровых пациентов (28 \pm 17 нг/мл) [29]. Показано, что уровень TGF- β 1 в крови после трансплантации печени может зависеть от различных клинических параметров, таких как исходный диагноз, совместимость с донором, посттрансплантационные осложнения (отторжение, дисфункция трансплантата и инфекционные заболевания).

У реципиентов в возрасте от 2 до 25 лет через 1–17 лет после трансплантации более высокий уровень цитокина наблюдали при АВ0 несовместимой (7,4 \pm 2,2 нг/мл) по сравнению с АВ0 совместимой трансплантацией (3,8 \pm 2,2), а также у реципиентов, оперированных в связи с метаболическими заболеваниями печени, такими как ацидемия, тирозинемия, недостаточность аргиназы и др. (8,1 \pm 2,8 нг/мл), по сравне-

нию с реципиентами, оперированными в связи с билиарной атрезией (4 ± 1 нг/мл) [31, 32]. Авторы полагают, что более высокий уровень цитокина может быть связан с риском развития фиброза и отторжения в дальнейшем.

В другой работе при исследовании 60 реципиентов печени в возрасте 1–17 лет, через 1–16 лет после трансплантации [33] наблюдали тенденцию к повышенному уровню TGF- β 1 в крови реципиентов с хорошей функцией трансплантата ($44,7 \pm 7,3$ нг/мл) по сравнению с таковым у пациентов с отторжением ($32,7 \pm 3,3$ нг/мл) или в контрольной группе ($36,3 \pm 4,8$ нг/мл). Несмотря на отсутствие достоверных отличий в уровне цитокина в указанных группах, авторы предполагают важную роль TGF- β 1 в формировании иммунной толерантности трансплантата и рассматривают цитокин как биомаркер эффективности иммуносупрессивной терапии.

На уровень цитокина могут влиять вирусные и бактериальные инфекции: в одной из работ показано, что после трансплантации печени экспрессия цитокина в мононуклеарных клетках периферической крови выше у пациентов с активной цитомегаловирусной инфекцией по сравнению с таковыми без инфекции и здоровыми людьми [34]. Однако другим исследователям [35] не удалось обнаружить отличий в уровне экспрессии TGF- β 1 и TGF- β 2 лимфоцитами периферической крови после трансплантации печени у взрослых реципиентов с клинически манифестированной инфекцией и без таковой. Авторы считают, что уровень цитокина недостаточно специфичен для диагностики послеоперационных инфекционных осложнений.

Уровень TGF- β 1 в крови реципиентов после трансплантации печени может также зависеть от вида иммуносупрессанта: уровень цитокина выше в крови пациентов, получавших ингибиторы кальциневрина (медиана $152,5$ нг/мл), по сравнению с таковым у пациентов, получавших эверолимус, ингибитор пролиферации и синтеза ряда белков, в том числе TGF- β 1 (медиана $12,7$ нг/мл) [36]. Авторы рассматривают TGF- β 1 как профиброгенный цитокин и полагают, что эверолимус снижает уровень TGF- β 1 в сыворотке и, вероятно, риск развития фиброза в трансплантированной печени. Однако статистически значимых отличий показателей эластограммы печени в двух группах не наблюдали, что не подтверждает связь уровня TGF- β 1 с развитием фиброза, так как на показатель сывороточных цитокинов могли влиять и другие факторы.

В последние годы показано, что отличающийся от нормальных значений уровень цитокина может быть не только следствием заболевания, но и его причиной. Ген TGF- β 1 обладает значительным полиморфизмом, который, предполагают, может служить причиной генетически детерминированной активности цитокина и его связи с различными заболеваниями [37–41]. Анализ связи полиморфизма гена TGF- β у реципиентов печени показал предрасположенность определенного генотипа к развитию фиброза печени и почечной недостаточности [42, 43]. Отмечено, что высокопродуцирующий генотип TGF- β 1 служит фактором риска развития аутоиммунного гепатита у детей [41], а в сочетании с другими цитокинами – хронической нефропатии трансплантата [44].

В работе D. Eurich и соавт. [43] у 192 пациентов после трансплантации печени были исследованы два типа полиморфизма и их связь с развитием фиброза печени. Показано, что замена на С-аллель в кодоне 25 была связана с фиброзом печени. С другой стороны, не удалось обнаружить связи полиморфизма гена TGF- β 1 и острого отторжения или рецидивов заражения вирусом гепатита В у пациентов с трансплантацией печени в исследовании H. Xie и соавт. [45].

Возможно, клиническое значение может иметь не только полиморфизм отдельного гена TGF- β 1, но и взаимодействие различных генов. Так, у пациентов с диабетом 1-го типа, являющимся многофакторным аутоиммунным заболеванием,

где важно взаимодействие и полиморфизм генов HLA и инсулина, также обнаружена взаимосвязь генов HLA и различных цитокинов, в частности TGF- β 1 [46].

Несмотря на то что в настоящее время не представлено однозначных клинических доказательств связи уровня TGF- β 1 в крови с развитием фиброза или инфекционным поражением печени, очевидно, что плейотропные эффекты цитокина дозозависимы и его концентрация в крови пациентов с заболеваниями печени может отражать баланс между фиброгенным и иммуносупрессивным эффектами TGF- β 1. При низких уровнях цитокина существует риск развития воспалительных реакций, а при его высоких уровнях возрастает риск фиброза и инфекций. Дальнейшее накопление данных о связи уровня TGF- β 1 с различными клиническими и лабораторными показателями при заболеваниях печени позволит получить более четкие представления о биологической роли и диагностической значимости этого цитокина.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 5–46 см. REFERENCES)

1. Курабекова Р.М., Шевченко О.П., Цирульникова О.М., Цирульникова И.Е., Олефиренко Г.А., Готье С.В. Трансформирующий фактор роста b1 при трансплантации печени детям раннего возраста. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2014; XVI (4): 27–32.
2. Шевченко О.П., Цирульникова О.М., Цирульникова И.Е., Курабекова Р.М., Олефиренко Г.А., Степанова О.И. и др. Динамика инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) при трансплантации печени детям от донора, не совместимого по группе крови. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2014; XVI (2): 46–51.
3. Шевченко О.П., Цирульникова О.М., Олефиренко Г.А., Пищулина М.Э., Цирульникова И.Е., Бугров А.В. и др. Уровень sCD30 при трансплантации печени детям с врожденными и наследственными заболеваниями печени и желчевыводящих путей. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2011; XIII (4): 37–42.
4. Шевченко О.П., Цирульникова О.М., Гичкун О.Е., Макарова Л.В., Цирульникова И.Е., Ахаладзе Д.Г. и др. Прогностическое значение растворимой формы лиганда CD40 при трансплантации печени детям с врожденными и наследственными заболеваниями гепатобилиарной системы. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2012; XIV (2): 15–9.

REFERENCES

1. Kurabekova R.M., Shevchenko O.P., Tsurul'nikova O.M., Tsurul'nikova I.E., Olefirenko G.A., Got'e S.V. Transforming growth factor b1 in children of early age with liver transplantation. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov.* 2014; XVI (4): 27–32. (in Russian)
2. Shevchenko O.P., Tsurul'nikova O.M., Tsurul'nikova I.E., Kurabekova R.M., Olefirenko G.A., Stepanova O.I. et al. Dynamics of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) in children after ABO-incompatible liver transplantation. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov.* 2014; XVI (2): 46–51. (in Russian)
3. Shevchenko O.P., Tsurul'nikova O.M., Olefirenko G.A., Pishchulina M.E., Tsurul'nikova I.E., Bugrov A.V. et al. Plasma level of soluble CD30 in pediatric living-donor liver transplant patient. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov.* 2011; XIII (4): 37–42. (in Russian)
4. Shevchenko O.P., Tsurul'nikova O.M., Gichkun O.E., Makarova L.V., Tsurul'nikova I.E., Akhaladze D.G. et al. Prognostic value of soluble CD40 ligand after liver transplantation in children with congenital and hereditary diseases of hepatobiliary system. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov.* 2012; XIV (2): 15–9. (in Russian)
5. Blobel G.C., Schiemann W.P., Lodish H.F. Role of transforming growth factor beta in human disease. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342 (18): 1350–8.
6. Wynn T.A. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J. Pathol.* 2008; 214 (2): 199–210.
7. Lee S.J., Kim K.H., Park K.K. Mechanisms of fibrogenesis in liver

- cirrhosis: The molecular aspects of epithelial-mesenchymal transition. *World J. Hepatol.* 2014; 6 (4): 207–16.
8. Valva P., Casciato P., Diaz Carrasco J.M., Galdame O., Galoppo M.C. et al. The role of serum biomarkers in predicting fibrosis progression in pediatric and adult hepatitis C virus chronic infection. *PLoS One.* 2011; 6 (8): e23218.
 9. Harris W.T., Muhlebach M.S., Oster R.A., Knowles M.R., Clancy J.P., Noah T.L. Plasma TGF-beta (1) in pediatric cystic fibrosis: potential biomarker of lung disease and response to therapy. *Pediatr. Pulmonol.* 2011; 46 (7): 688–95.
 10. Vinagre I., Sanchez-Quesada J.L., Sanchez-Hernandez J., Santos D., Ordonez-Llanos J., De Leiva A. et al. Inflammatory biomarkers in type 2 diabetic patients: effect of glycemic control and impact of LDL subfraction phenotype. *Cardiovasc. Diabetol.* 2014; 13: 34.
 11. Lazarenko L.M., Nikitina O.E., Nikitin E.V., Demchenko O.M., Kovtonyuk G.V., Ganova L.O. et al. Development of biomarker panel to predict, prevent and create treatments tailored to the persons with human papillomavirus-induced cervical precancerous lesions. *EPMA J.* 2014; 5 (1): 1.
 12. Gruppuso P.A., Mead J.E., Fausto N. Transforming growth factor receptors in liver regeneration following partial hepatectomy in the rat. *Cancer Res.* 1990; 50 (5): 1464–9.
 13. Kang L.I., Mars W.M., Michalopoulos G.K. Signals and cells involved in regulating liver regeneration. *Cells.* 2012; 1 (4): 1261–92.
 14. Massague J., Gomis R.R. The logic of TGFbeta signaling. *FEBS Lett.* 2006; 580 (12): 2811–20.
 15. Bissell D.M., Wang S.S., Jarnagin W.R., Roll F.J. Cell-specific expression of transforming growth factor-beta in rat liver. Evidence for autocrine regulation of hepatocyte proliferation. *J. Clin. Invest.* 1995; 96 (1): 447–55.
 16. Ikeda H., Nagoshi S., Ohno A., Yanase M., Maekawa H., Fujiwara K. Activated rat stellate cells express c-met and respond to hepatocyte growth factor to enhance transforming growth factor beta1 expression and DNA synthesis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1998; 250 (3): 769–75.
 17. Leask A., Abraham D.J. TGF-beta signaling and the fibrotic response. *FASEB J.* 2004; 18 (7): 816–27.
 18. Tan Z., Qian X., Jiang R., Liu Q., Wang Y., Chen C. et al. IL-17A plays a critical role in the pathogenesis of liver fibrosis through hepatic stellate cell activation. *J. Immunol.* 2013; 191 (4): 1835–44.
 19. Li M.O., Wan Y.Y., Flavell R.A. T cell-produced transforming growth factor-beta1 controls T cell tolerance and regulates Th1- and Th17-cell differentiation. *Immunity.* 2007; 26 (5): 579–91.
 20. Bettelli E., Carrier Y., Gao W., Korn T., Strom T.B., Oukka M. et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature.* 2006; 441 (7090): 235–8.
 21. Marie J.C., Liggitt D., Rudensky A.Y. Cellular mechanisms of fatal early-onset autoimmunity in mice with the T cell-specific targeting of transforming growth factor-beta receptor. *Immunity.* 2006; 25 (3): 441–54.
 22. Li M.O., Wan Y.Y., Sanjabi S., Robertson A.K., Flavell R.A. Transforming growth factor-beta regulation of immune responses. *Annu. Rev. Immunol.* 2006; 24: 99–146.
 23. Yasmin Anum M.Y., Looi M.L., Nor Aini A.H., Merican I., Wahidah A., Mohd Radzi A.H. et al. Combined assessment of TGF-beta-1 and alpha-fetoprotein values improves specificity in the diagnosis of hepatocellular carcinoma and other chronic liver diseases in Malaysia. *Med. J. Malaysia.* 2009; 64 (3): 223–7.
 24. Okamoto Y., Gotoh Y., Uemura O., Tanaka S., Ando T., Nishida M. Age-dependent decrease in serum transforming growth factor (TGF)-beta 1 in healthy Japanese individuals; population study of serum TGF-beta 1 level in Japanese. *Dis. Markers.* 2005; 21 (2): 71–4.
 25. Rosensweig J.N., Omori M., Page K., Potter C.J., Perlman E.J., Thorgeirsson S.S. et al. Transforming growth factor-beta1 in plasma and liver of children with liver disease. *Pediatr. Res.* 1998; 44 (3): 402–9.
 26. Redondo S., Navarro-Dorado J., Ramajo M., Medina U., Molina-Sanchez P., Garces Z. et al. Age-dependent defective TGF-beta1 signaling in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J. Cardiothorac. Surg.* 2014; 9: 24.
 27. Kanzler S., Baumann M., Schirmacher P., Dries V., Bayer E., Gerken G. 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 (6): 430–7.
 28. Tsau Y.K., Lu M.Y., Ni Y.H. Nephromegaly and elevated plasma hepatocyte growth factor-transforming growth factor-beta1 ratio in infants with fulminant hepatitis or biliary atresia. *Am. J. Kidney Dis.* 2001; 38 (2): 279–85.
 29. Cheng C.H., Tsau Y.K., Tsai I.J. Kidney volume and plasma hepatocyte growth factor-transforming growth factor beta1 ratio among children with biliary atresia before and after liver transplantation: the reversibility of nephromegaly. *Am. J. Kidney Dis.* 2005; 46 (5): 830–6.
 30. Lebensztejn D.M., Sobaniec-Lotowska M., Kaczmarek M., Werpachowska I., Sienkiewicz J. Serum concentration of transforming growth factor (TGF)-beta 1 does not predict advanced liver fibrosis in children with chronic hepatitis B. *Hepatogastroenterology.* 2004; 51 (55): 229–33.
 31. Hussein M.H., Hashimoto T., AbdEl-Hamid Daoud G., Kato T., Hibi M., Tomishige H. et al. Pediatric patients receiving ABO-incompatible living related liver transplantation exhibit higher serum transforming growth factor-beta1, interferon-gamma and interleukin-2 levels. *Pediatr. Surg. Int.* 2011; 27 (3): 263–8.
 32. Hussein M.H., Hashimoto T., Suzuki T., Daoud G.A., Goto T., Nakajima Y. et al. Children undergoing liver transplantation for treatment of inherited metabolic diseases are prone to higher oxidative stress, complement activity and transforming growth factor-beta1. *Ann. Transplant.* 2013; 18: 63–8.
 33. Briem-Richter A., Leuschner A., Krieger T., Grabhorn E., Fischer L., Nashan B. et al. Peripheral blood biomarkers for the characterization of alloimmune reactivity after pediatric liver transplantation. *Pediatr. Transplant.* 2013; 17 (8): 757–64.
 34. Zhang Y., Wang Y.L., Liu Y.W., Li Q., Yuan Y.H., Niu W.Y. et al. Change of peripheral blood mononuclear cells IFN-gamma, IL-10, and TGF-beta1 mRNA expression levels with active human cytomegalovirus infection in orthotopic liver transplantation. *Transplant. Proc.* 2009; 41 (5): 1767–9.
 35. Dudek K., Koziak K., Placha G., Komasiwicz O., Zieniewicz K., Zurakowski J. et al. Early expression of hepatocyte growth factor, interleukin-6, and transforming growth factor-beta1 and -beta2 in symptomatic infection in patients who have undergone liver transplantation. *Transplant. Proc.* 2009; 41 (1): 240–5.
 36. Fernandez-Yunquera A., Ripoll C., Banares R., Puerto M., Rincon D., Yepes I. et al. Everolimus immunosuppression reduces the serum expression of fibrosis markers in liver transplant recipients. *World J. Transplant.* 2014; 4 (2): 133–40.
 37. Dhaouadi T., Sfar I., Bardi R., Jendoubi-Ayed S., Abdallah T.B., Ayed K. et al. Cytokine gene polymorphisms in kidney transplantation. *Transplant. Proc.* 2013; 45 (6): 2152–7.
 38. Javor J., Ferencik S., Bucova M., Stuchlikova M., Martinka E., Barak L. et al. Polymorphisms in the genes encoding TGF-beta1, TNF-alpha, and IL-6 show association with type 1 diabetes mellitus in the Slovak population. *Arch. Immunol. Ther. Exp.* 2010; 58 (5): 385–93.
 39. Kim Y.H., Kim T.H., Kang S.W., Kim H.J., Park S.J., Jeong K.H. et al. Association between a TGFBR2 gene polymorphism (rs2228048, Asn389Asn) and acute rejection in Korean kidney transplantation recipients. *Immunol. Invest.* 2013; 42 (4): 285–95.
 40. Mu H.J., Xie P., Chen J.Y., Gao F., Zou J., Zhang J. et al. Association of TNF-alpha, TGF-beta1, IL-10, IL-6, and IFN-gamma gene polymorphism with acute rejection and infection in lung transplant recipients. *Clin. Transplant.* 2014; 28 (9): 1016–24.
 41. Paladino N., Flores A.C., Fainboim H., Schroder T., Cuarterolo M., Lezama C. et al. The most severe forms of type I autoimmune hepatitis are associated with genetically determined levels of TGF-beta1. *Clin. Immunol.* 2010; 134 (3): 305–12.
 42. Eurich D., Neumann U.P., Boas-Knoop S., Neuhaus R., Bahra M., Neuhaus P. et al. Transforming growth factor-beta1-gene polymorphism in the development of kidney disease after liver transplantation. *Transplantation.* 2012; 93 (5): 555–60.
 43. Eurich D., Bahra M., Boas-Knoop S., Lock J.F., Golembus J., Neuhaus R. et al. Transforming growth factor beta1 polymorphisms and progression of graft fibrosis after liver transplantation for hepatitis C virus-induced liver disease. *Liver Transpl.* 2011; 17 (3): 279–88.
 44. Nikolova P.N., Ivanova M.I., Mihailova S.M., Myhailova A.P., Baltadjieva D.N., Simeonov P.L. et al. Cytokine gene polymorphism in kidney transplantation-impact of TGF-beta 1, TNF-alpha and IL-6 on graft outcome. *Transpl. Immunol.* 2008; 18 (4): 344–8.
 45. Xie H.Y., Wang W.L., Yao M.Y., Yu S.F., Feng X.N., Jin J. et al. Polymorphisms in cytokine genes and their association with acute rejection and recurrence of hepatitis B in Chinese liver transplant recipients. *Arch. Med. Res.* 2008; 39 (4): 420–8.
 46. Kumar R., Goswami R., Agarwal S., Israni N., Singh S.K., Rani R. Association and interaction of the TNF-alpha gene with other pro- and anti-inflammatory cytokine genes and HLA genes in patients with type 1 diabetes from North India. *Tissue Antigens.* 2007; 69 (6): 557–67.

Поступила 17.10.16

Принята к печати 01.11.16