

УРОВЕНЬ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ЦИТОКИНОВ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ ПРИ РАЗНЫХ СТАДИЯХ ФИБРОЗА

Курбатова О.В.¹, Петричук С.В.¹, Купцова Д.Г.¹, Радыгина Т.В.¹,
Козлова Д.И.^{2,3}, Хижа В.В.², Мовсисян Г.Б.¹, Парахина Д.В.¹,
Комарова А.Д.¹, Семикина Е.Л.^{1,4}, Потапов А.С.^{1,4}, Фисенко А.П.¹

¹ ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

² ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии имени И.М. Сеченова Российской академии наук», Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБУЗ «Санкт-Петербургская клиническая больница Российской академии наук», Санкт-Петербург, Россия

⁴ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

Резюме. Заболевания печени являются причиной смертей примерно 2 миллионов человек в год во всем мире, при этом цирроз печени составляет 2,1% от этого количества. Баланс цитокинов и хемокинов определяет исход иммунного ответа. В прогрессировании и контроле различных заболеваний печени посредством регуляции клеточной активности участвуют многие цитокины.

Цель работы — оценить уровень циркулирующих цитокинов и хемокинов в зависимости от стадии фиброза у детей с хроническими заболеваниями печени.

Был обследован 51 ребенок с хроническими заболеваниями печени (32 ребенка с аутоиммунным гепатитом, 12 детей с болезнью Вильсона, 5 детей с болезнью Гоше и 2 ребенка с гликогеновой болезнью). Всем детям была проведена оценка стадии фиброза печени (ФП) по шкале METAVIR (FibroScan F502). Содержание циркулирующих цитокинов, хемокинов, факторов роста и ангиогенеза определяли иммуноферментным анализом MILLIPLEX® Human Cytokine/Chemokine/Growth Factor Panel A Magnetic Bead Panel, на основе технологии Luminex®. Статистические расчеты проводили с использованием программы Statistica 10.0.

Адрес для переписки:

Курбатова Ольга Владимировна
ФГАУ «Национальный медицинский
исследовательский центр здоровья детей»
Министерства здравоохранения РФ
119991, Россия, Москва, Ломоносовский пр., 2, стр. 1.
Тел.: 8 (926) 582-19-85.
E-mail: Putintseva@mail.ru

Address for correspondence:

Olga V. Kurbatova
National Medical Research Center for Children's Health
2 Lomonosov Ave, Bldg 1
Moscow
119991 Russian Federation
Phone: +7 (926) 582-19-85.
E-mail: Putintseva@mail.ru

Образец цитирования:

О.В. Курбатова, С.В. Петричук, Д.Г. Купцова,
Т.В. Радыгина, Д.И. Козлова, В.В. Хижа,
Г.Б. Мовсисян, Д.В. Парахина, А.Д. Комарова,
Е.Л. Семикина, А.С. Потапов, А.П. Фисенко «Уровень
циркулирующих цитокинов у детей с хроническими
заболеваниями печени при разных стадиях фиброза»
// Российский иммунологический журнал, 2025. Т. 28,
№ 1. С. 135-144.
doi: 10.46235/1028-7221-16978-LOC

© Курбатова О.В. и соавт., 2025
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

O.V. Kurbatova, S.V. Petrichuk, D.G. Kuptsova,
T.V. Radygina, D.I. Kozlova, V.V. Khizha, G.B. Movsisyan,
D.V. Parakhina, A.D. Komarova, E.L. Semikina,
A.S. Potapov, A.P. Fisenko "Level of circulating cytokines
in children with chronic liver diseases at different stages
of fibrosis", Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy
Immunologicheskii Zhurnal, 2025, Vol. 28, no. 1, pp. 135-144.
doi: 10.46235/1028-7221-16978-LOC

© Kurbatova O.V. et al., 2025
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-16978-LOC

Выявлено: EGF, Fractalkine, IFN α , IL-10 и MIG значительно увеличивались от стадии F0 к стадии F4. Значимо снижались от стадии F0 к стадии F4: Eotaxin, IL-5, IL-8, IL-17A. Некоторые цитокины характеризовались нелинейной динамикой: концентрация IL-4 и MDC значительно увеличивались от стадии F0 к стадии F2-3, а затем снижались к стадии F4; уровень IL-18 значимо снижался к стадии F2-3 относительно F0, а затем достоверно увеличивался к стадии F4.

Уровень TNF α был повышен при всех стадиях фиброза печени и достигал максимальных значений к стадии F2-3 ФП.

Наши данные подтверждают значимую роль цитокинов и хемокинов в патогенезе хронических заболеваний печени.

Выявленные изменения циркулирующих цитокинов в сыворотке крови у детей с ХЗП в зависимости от стадии фиброза характеризуются различной направленностью нарушений, что подтверждает гипотезу о вовлеченности как провоспалительных, так и противовоспалительных механизмов в иммунопатологический процесс при формировании фиброза печени.

Необходимы дальнейшие исследования по изучению участия цитокинов и хемокинов в процессах формирования фиброза печени для их использования в качестве таргетной терапии при заболеваниях печени.

Ключевые слова: дети, хронические болезни печени, фиброз печени, цитокины, хемокины, аутоиммунный гепатит, болезнь Вильсона

LEVEL OF CIRCULATING CYTOKINES IN CHILDREN WITH CHRONIC LIVER DISEASES AT DIFFERENT STAGES OF FIBROSIS

Kurbatova O.V.^a, Petrichuk S.V.^a, Kuptsova D.G.^a, Radygina T.V.^a,
Kozlova D.I.^{b,c}, Khizha V.V.^b, Movsisyan G.B.^a, Parakhina D.V.^a,
Komarova A.D.^a, Semikina E.L.^{a,d}, Potapov A.S.^{a,d}, Fisenko A.P.^a

^a National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

^b I. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russian Federation

^c St. Petersburg Clinical Hospital, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russian Federation

^d I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Abstract. Liver diseases cause about 2 million deaths per year worldwide, with cirrhosis accounting for 2.1% of this number. The cytokine and chemokine balance determines outcomes of immune response. Many cytokines are involved in progression and control of various liver diseases via regulation of cellular activity.

Our aim was to assess the level of circulating cytokines and chemokines depending on the stage of fibrosis in children with chronic liver diseases.

51 children with chronic liver diseases were examined (32 children with autoimmune hepatitis, 12 children with Wilson's disease, 5 children with Gaucher disease and 2 children with glycogen storage disease). All children were assessed for the stage of liver fibrosis (AF) using METAVIR scale (FibroScan F502). The contents of circulating serum cytokines, chemokines, growth factors and angiogenesis was determined by the MILLIPLEX[®] Human Cytokine/Chemokine/Growth Factor Panel A Magnetic Bead Panel, an immunoassay based on Luminex[®] technology. Statistical evaluation was carried out using the program "Statistica 10.0".

The levels of EGF, Fractalkine, IFN α , IL-10 and MIG increased significantly from F0 stage to F4 stage. A significant decrease from stage F0 to stage F4 was revealed for eotaxin, IL-5, IL-8, IL-17A. Some cytokines were characterized by nonlinear dynamics: the concentrations of IL-4 and MDC increased significantly from the F0 stage to the F2-3 stage, and then decreased to the F4 stage; the level of IL-18 showed a significant

decrease by stage F2-3 relative to F0, then being significantly increased by stage F4. The level of TNF α was increased at all stages of liver fibrosis and reached its maximum values at stage F2-3 of AF.

Our data confirm the significant role of cytokines and chemokines in the pathogenesis of chronic liver diseases. The identified changes in circulating cytokines in the blood serum in children with CKD, depending on the stage of fibrosis, are characterized by differently directed disturbances thus presuming involvement of both pro- and anti-inflammatory mechanisms in the immunopathological process in the course of liver fibrosis formation. Further research is required in order to study the participation of cytokines and chemokines in formation of liver fibrosis for development of targeted therapy for liver diseases.

Keywords: children, chronic liver diseases, liver fibrosis, cytokines, chemokines, autoimmune hepatitis, Wilson's disease

Введение

Наиболее распространенными заболеваниями печени являются алкогольная болезнь печени, неалкогольная жировая болезнь, вирусный гепатит и гепатоцеллюлярная карцинома. Все эти заболевания сопровождаются процессами фиброза печени, который может трансформироваться в цирроз [9].

Цирроз печени у детей может развиваться вследствие разнообразных хронических заболеваний печени (ХЗП), включая метаболические расстройства и генетические заболевания. У детей грудного возраста цирроз печени чаще всего обусловлен атрезией желчевыводящих путей и генетико-метаболическими заболеваниями. У детей более старшего возраста процессы фиброза и цирроз печени возникают в результате аутоиммунного гепатита, болезни Вильсона, первичного склерозирующего холангита или других генетических заболеваний [6]. Заболевания печени являются причиной смертей примерно 2 миллионов человек в год во всем мире, при этом цирроз печени составляет 2,1% от этого количества [9]. Орфанные или редкие заболевания, приводящие к фиброзу или циррозу печени, несмотря на редкость каждой нозологической формы, суммарно составляют около 5% населения планеты [7].

Считается, что звездчатые клетки печени и портальные фибробласты играют важную роль в развитии фиброза печени [12]. В микроокружении печени пролиферация, пластичность, миграция и функция Т-регуляторных клеток (Treg) взаимосвязаны с остальными иммунными клетками и секретируемыми ими цитокинами и хемокинами [8]. Баланс цитокинов и хемокинов определяет исход иммунного ответа. В нормальных условиях Treg защищают печень от воспалительных и аутоиммунных реакций, тогда как нарушение взаимодействия между Treg и другими иммунными клетками может привести к прогрессиро-

ванию хронических заболеваний печени и развитию злокачественных опухолей печени [8].

Процесс фиброзирование печени сопровождается изменениями в профиле циркулирующих цитокинов, по концентрации которых можно проводить дифференциальную диагностику между стадиями фиброза [1, 2].

Наиболее широко используемые диагностические тесты оценки функции печени: аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, сывороточные белки, сывороточный альбумин и сывороточные глобулины. Основным недостатком этих диагностических тестов является отсутствие специфичности к определенной ткани или типу клеток, поскольку эти ферменты и белки являются общими для одной или нескольких тканей. Показано, что у детей с болезнью Вильсона концентрации маркеров фиброзирование печени умеренно коррелируют со стадией фиброза печени [4].

В прогрессировании и контроле различных заболеваний печени посредством регуляции клеточной активности участвуют такие цитокины, как IL-1, IL-6, IL-10, IL-17, IL-22, IL-35 и IL-37 [9]. У взрослых пациентов с хроническим гепатитом С показано повышенное по сравнению с контрольной группой содержание в плазме крови IL-1ra, IL-6, IL-7, IFN γ , IL-12 (p70), IL-4, IL-9, IL-8, IP-10, эотаксина, MCP-1, MIP-1 β , TNF α , G-CSF и GM-CSF. В зависимости от степени фиброза были выявлены различия в продукции IL-1ra, IL-6, IL-7, IFN γ , IL-12 (p70), IL-4, IL-9, IL-8, IP-10, эотаксина, MCP-1, MIP-1 β , TNF α , G-CSF и GM-CSF [5].

В экспериментальных моделях на мышах показан антифиброзный эффект IL-10, который основан на усилении иммунной функции НК-клеток, включая активацию, цитотоксичность, созревание и миграцию. IL-10 регулирует НК-

клетки, ограничивая прогрессирование фиброза печени [11].

Фактор некроза опухоли-альфа (TNF α) может играть существенную роль в патогенезе неалкогольного стеатогепатита и фиброза. Более того, TNF α может усиливать резистентность печени к инсулину, тем самым связывая воспалительные и метаболические сигналы и способствуя развитию сопутствующих заболеваний. TNF α связан с тяжестью неалкогольной жировой болезни печени. Интересно, что биологические препараты против TNF α показали благоприятные метаболические и печеночные эффекты, что может открыть возможное терапевтическое окно для лечения неалкогольной жировой болезни печени [15].

T-хелперы 17-го типа (Th17), продуцирующие интерлейкины семейства 17 (IL-17), играют значимую роль в защите от бактериальных и грибковых патогенов. Th17 дифференцируются от наивных T-клеток в ответ на трансформирующий фактор роста β 1 (TGF- β 1) и IL-6, цитокины, которые также способствуют развитию фиброза печени. IL-17A передает сигналы через рецептор IL-17RA, экспрессия которого повышается у пациентов с инфекциями, вызванными вирусом гепатита В / вирусом гепатита С (HBV/HCV), неалкогольным и алкогольным стеатогепатитом, гепатоцеллюлярной карциномой и в экспериментальных моделях хронического токсического поражения печени. Показана важная роль передачи сигналов IL-17 в патогенезе метаболического повреждения печени в обеспечении перекрестных связей между метаболически поврежденными печеночными макрофагами, гепатоцитами и фиброгенными миофибробластами [13]. Показано, что содержание Th17-лимфоцитов значимо растет с увеличением стадии фиброза печени при гликогеновой болезни, болезни Вильсона [3].

Показана роль хемокинов T-хелперов 1-го типа при первичном билиарном циррозе печени и выявлено, что уровни циркулирующих MIG (хемокин, усиливающий миграцию моноцитов) и клеток CXCR3⁺ связаны с прогрессированием заболевания [14]. Помимо этого доказана способность хемокина EGF (эпидермальный фактор роста) усиливать фиброз печени посредством ингибирования взаимодействия интегрин-TGF β -рецептора [10, 12]. Кроме того, показана положительная корреляция концентрации хемокина эотаксина (Eotaxin) с фиброзом печени у взрослых пациентов с хроническим гепатитом С [5].

Цель работы – оценить уровень циркулирующих цитокинов и хемокинов в зависимости от

стадии фиброза у детей с хроническими заболеваниями печени.

Материалы и методы

Был обследован 51 ребенок с хроническими заболеваниями печени, находившийся на лечении в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, включая 32 ребенка с аутоиммунным гепатитом, 12 детей с болезнью Вильсона, 5 детей с болезнью Гоше и 2 ребенка с гликогеновой болезнью. Всем детям была проведена оценка стадии фиброза печени (ФП) методом транзитной эластографии печени на аппарате FibroScan F502 (Echosens, Франция). Для диагностики степени ФП использовали шкалу METAVIR [3].

В зависимости от стадии фиброза дети были разделены на 4 группы: группа 1 – отсутствие фиброза печени (F0, n = 18); группа 2 – минимальные фибротические изменения печени (F1, n = 9); группа 3 – выраженный фиброз печени (F2-3, n = 11) и группа 4 – цирроз печени (F4, n = 13).

Содержание циркулирующих цитокинов, хемокинов, факторов роста и ангиогенеза определяли иммуноферментным анализом MILLIPLEX[®] Human Cytokine/Chemokine/Growth Factor Panel A Magnetic Bead Panel, на основе технологии Luminex[®].

Цитокиновая панель включала: sCD40L, EGF, Eotaxin, FGF-2, FLT-3L, Fractalkine, G-CSF, GM-CSF, GRO, IFN α , IFN γ , IL-1 α , IL-1 β , IL-1RA, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12 (p40), IL-12 (p70), IL-13, IL-15, IL-17A, IL-17E/IL-25, IL-17F, IL-18, IL-22, IL-27, IP-10, MCP-1, MCP-3, M-CSF, MDC, MIG, MIP-1 α , MIP-1 β , PDGF-AA, PDGF-AB/BB, RANTES, TGF α , TNF α , TNF β , VEGF-A.

Статистические расчеты проводили с использованием программы Statistica 10.0 (США). Описательная статистика представлена в виде Me (Q_{0,25}-Q_{0,75}). Достоверность результатов оценивали с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни, значимыми считали отличия при p < 0,05.

Результаты и обсуждение

В результате проведенного исследования были выявлены наиболее информативные цитокины и хемокины, уровень которых зависел от стадии фиброза печени у детей с ХЗП (табл. 1).

ТАБЛИЦА 1. КОНЦЕНТРАЦИЯ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ЦИТОКИНОВ И ХЕМОКИНОВ (пг/мл) У ДЕТЕЙ С ХЗП ПРИ РАЗНЫХ СТАДИЯХ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ

TABLE 1. CONCENTRATION OF CIRCULATING CYTOKINES AND CHEMOKINES (pg/mL) IN CHILDREN WITH CHRONIC LIVER DISEASES AT DIFFERENT STAGES OF LIVER FIBROSIS

Показатель Index	Группа Group	Группа 1 Group 1 (n = 18)	Группа 2 Group 2 (n = 9)	Группа 3 Group 3 (n = 11)	Группа 4 Group 4 (n = 13)	p
EGF		178 (82,7-394,0)	257,99 (145,9-624,6)	275,69 (151,2-438,3)	452,83 (322,6-620,9)	p ₁₋₄ = 0,011
Eotaxin		305,49 (239,0-348,5)	289,92 (180,9-300,2)	307,6 (122,9-326,5)	201,72 (139,9-237,8)	p ₁₋₄ = 0,002
Fractalkine		197,89 (159,7-284,4)	278,19 (33,5-296,2)	283,34 (161,0-345,2)	271,55 (264,3-349,5)	p ₁₋₄ = 0,030
IFNα		29,82 (26,4-38,5)	28,27 (17,6-31,2)	33,96 (25,9-43,0)	39,66 (30,5-44,7)	p ₁₋₄ = 0,037 p ₂₋₃ = 0,045 p ₂₋₄ = 0,011
IL-4		28,75 (21,6-37,4)	23,36 (19,7-32,3)	45,5 (30,2-52,2)	30,59 (20,2-47,5)	p ₁₋₃ = 0,030 p ₂₋₃ = 0,007
IL-5		12,21 (7,2-15,1)	12,71 (6,7-15,5)	10,44 (3,58-13,00)	6,74 (5,6-9,6)	p ₁₋₄ = 0,048
IL-8		34,06 (24,1-43,1)	36,89 (18,8-45,5)	30,24 (20,0-38,1)	26,23 (22-32)	p ₁₋₄ = 0,044
IL-10		45,15 (35,3-97,7)	56,5 (37,5-88,1)	73,06 (56,5-86,3)	91,04 (68,5-95,6)	p ₁₋₃ = 0,048 p ₁₋₄ = 0,015
IL-17A		77,5 (54,8-96,9)	55,47 (30,7-75,7)	43,25 (20,6-75,6)	47,2 (35,6-57,8)	p ₁₋₃ = 0,014 p ₁₋₄ = 0,001
IL-18		220,81 (177,3-242,3)	217,9 (172,6-251,0)	143,73 (122,0-187,2)	212,7 (187,2-245,3)	p ₁₋₃ = 0,005 p ₃₋₄ = 0,012
MDC		768,58 (601-961)	733,34 (564,2-765,9)	961,16 (783,0-1081,7)	923,86 (733-1002)	p ₁₋₃ = 0,044 p ₂₋₃ = 0,038
MIG		197,41 (106,7-240,5)	207,5 (73,8-293,9)	247,4 (195,8-293,4)	249,3 (215,0-290,8)	p ₁₋₄ = 0,015
TNFα		73,25 (63,9-100,9)	62,61 (52,8-114,9)	92,45 (52,0-117,3)	85,8 (60,5-96,3)	—

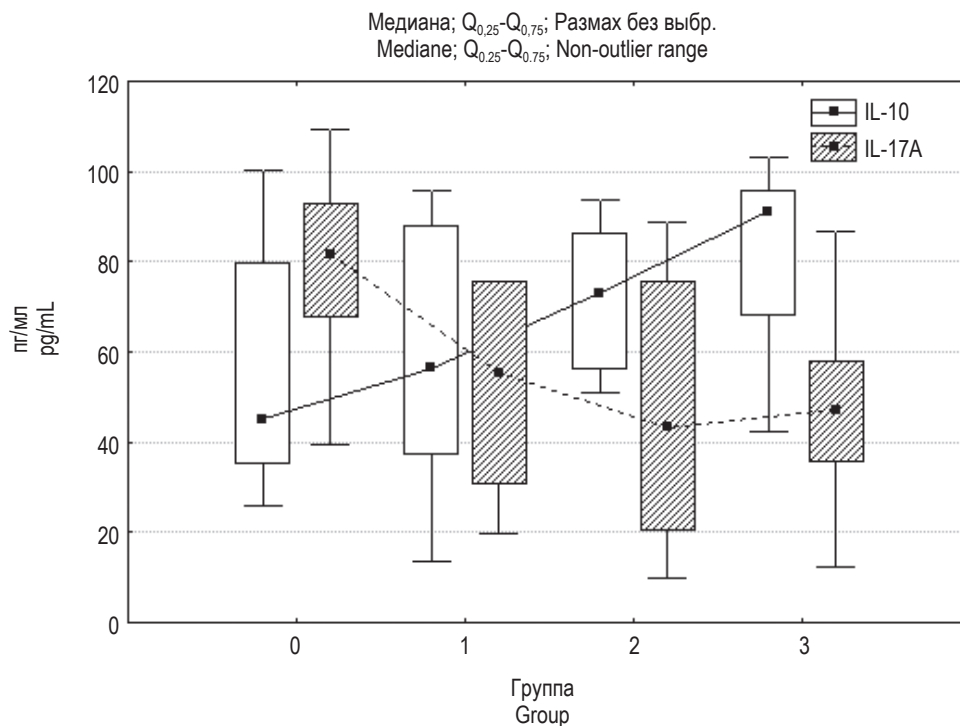


Рисунок 1. Концентрация IL-10 и IL-17A у детей с ХЗП при разных стадиях фиброза печени

Figure 1. Concentrations of IL-10 and IL-17A in children with chronic liver diseases at different stages of liver fibrosis

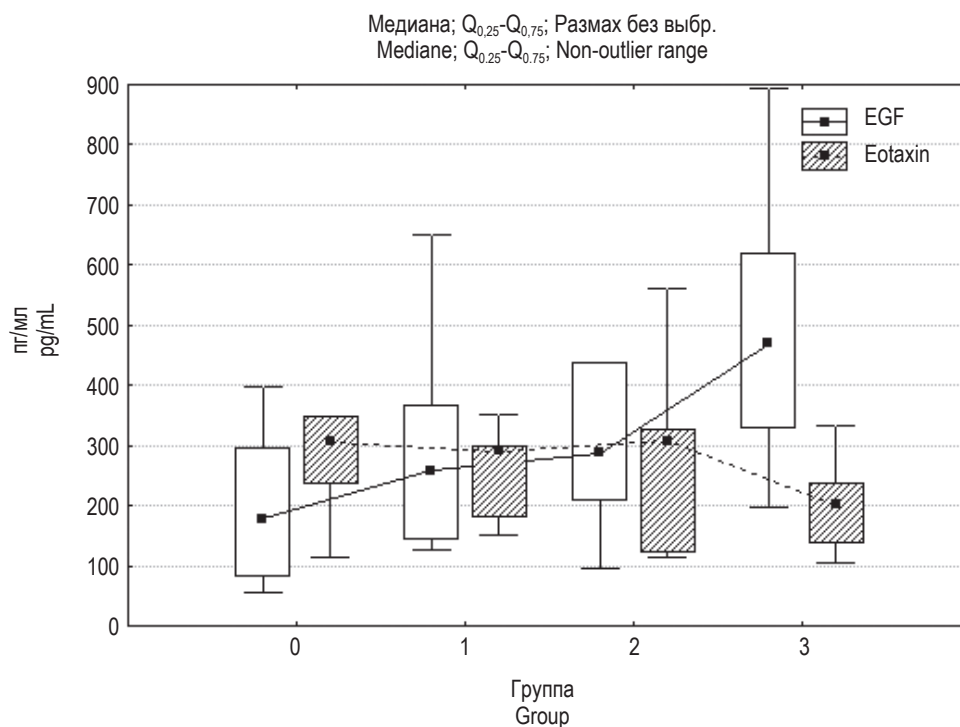


Рисунок 2. Концентрация EGF и Eotaxin у детей с ХЗП при разных стадиях фиброза печени

Figure 2. Concentrations of EGF and Eotaxin in children with chronic liver diseases at different stages of liver fibrosis

Некоторые цитокины и хемокины линейно зависели от стадии фиброза печени, например, EGF, Fractalkine, IFN α , IL-10 и MIG значительно увеличивались от стадии F0 к стадии F4 (табл. 1). Другие цитокины, такие как Eotaxin, IL-5, IL-8, IL-17A, напротив – значительно снижались от стадии F0 к стадии F4 (табл. 1). Интересно отметить, что часть цитокинов характеризовалась нелинейной динамикой: например, IL-4 и MDC значительно увеличивались от стадии F0 к стадии F2-3, а затем их концентрация снижалась к стадии F4, а концентрация IL-18 значительно снижалась к стадии F2-3 относительно F0, а затем достоверно увеличивалась к стадии F4 (табл. 1).

Уровень TNF α был повышен при всех стадиях фиброза печени и достигал максимальных значений в третьей группе пациентов (стадии F2-3) и составлял 92,45 [52; 117,3] пг/мл. По данным литературы, у здоровых людей концентрация TNF α не превышает 20 пг/мл [5].

Получено, что при увеличении стадии фиброза с F0 до F4 уровень IL-10 значительно повышался, а уровень IL-17A – снижался (рис. 1). При этом на стадии F0 уровень IL-17A был значительно выше IL-10 ($p = 0,01$), а на стадии F4 – был значительно ниже ($p = 0,027$).

Выявлено также, что у детей с ХЗП концентрация EGF при увеличении стадии фиброза с F0

до F4 значительно возрастала ($p = 0,002$), а уровень Eotaxin значительно снижался ($p = 0,011$), при этом их концентрации были сопоставимы на ранних стадиях фиброза печени, а к стадии F4 концентрация EGF была значительно выше концентрации Eotaxin ($p = 0,006$) (табл. 1, рис. 2).

Заключение

Таким образом, наши данные подтверждают значимую роль цитокинов и хемокинов в патогенезе хронических заболеваний печени.

Выявленные изменения циркулирующих цитокинов в сыворотке крови у детей с ХЗП в зависимости от стадии фиброза характеризуются различной направленностью нарушений, что подтверждает гипотезу о вовлеченности как провоспалительных, так и противовоспалительных механизмов в иммунопатологический процесс при формировании фиброза печени.

Необходимы дальнейшие исследования по изучению участия цитокинов и хемокинов в процессах формирования фиброза печени для их использования в качестве таргетной терапии при заболеваниях печени.

Список литературы / References

1. Курбатова О.В., Жужула А.А., Лапин С.В., Сновская М.А., Козлова Д.И., Петричук С.В., Купцова Д.Г., Кузнецова Д.А., Мовсисян Г.Б., Комарова А.Д., Радыгина Т.В., Гуслев А.Б., Холопова И.В., Семикина Е.Л., Макарова С.Г., Потапов А.С., Фисенко А.П. Антинуклеарные антитела у детей с болезнью Вильсона // Аллергология и иммунология в педиатрии, 2024. № 1. С. 48-52. [Kurbatova O.V., Zhuzhula A.A., Lapin S.V., Snovskaya M.A., Kozlova D.I., Petrichuk S.V., Kuptsova D.G., Kuznetsova D.A., Movsisyan G.B., Komarova A.D., Radygina T.V., Guslev A.B., Kholopova I.V., Semikina E.L., Makarova S.G., Potapov A.S., Fisenko A.P. Antinuclear antibodies in children with Wilson's disease. *Allergologiya i immunologiya v pediatrii = Allergology and Immunology in Paediatrics*, 2024, no. 1, pp. 48-52. (In Russ.)]
2. Курбатова О.В., Закиров Р.Ш., Сурков А.Н., Никитин А.В., Самохина И.В., Фрейдлин Е.В., Потапов А.С., Петричук С.В. Уровень сывороточных цитокинов при различных стадиях фиброза печени у детей с печеночными формами гликогеновой болезни // Клиническая лабораторная диагностика, 2016. Т. 61, № 9. С. 537. [Kurbatova O.V., Zakirov R.Sh., Surkov A.N., Nikitin A.V., Samokhina I.V., Freydlin Ye.V., Potapov A.S., Petrichuk S.V. Uroven' syvorotochnykh tsitokinov pri razlichnykh stadiyakh fibroza pecheni u detey s pechenochnymi formami glikogenovoy bolezni. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics*, 2016, Vol. 61, no. 9, p. 537.]

3. Курбатова О.В., Петричук С.В., Мовсисян Г.Б., Купцова Д.Г., Радыгина Т.В., Анушенко А.О., Семикина Е.Л., Потапов А.С. Роль малых популяций лимфоцитов при формировании фиброза печени у детей с гликогеновой болезнью // Российский иммунологический журнал, 2023. Т. 26, № 3. С. 337-344. [Kurbatova O.V., Petrichuk S.V., Movsisyan G.B., Kuptsova D.G., Radygina T.V., Anushenko A.O., Semikina E.L., Potapov A.S. Role of minor lymphocyte populations in development of liver fibrosis in children with glycogen storage disease. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2023, Vol. 26, no. 3, pp. 337-344. (In Russ.)] doi: 10.46235/1028-7221-10013-ROM.
4. Курбатова О.В., Мовсисян Г.Б., Петричук С.В., Парахина Д.В., Демьянов Д.С., Купцова Д.Г., Радыгина Т.В., Семикина Е.Л., Потапов А.С., Фрейдлин Е.В. Информативность лабораторных маркеров в оценке стадии фиброза печени у детей с аутоиммунным гепатитом первого типа // Аллергология и иммунология в педиатрии, 2023. № 1. С. 53-55. [Kurbatova O.V., Movsisyan G.B., Petrichuk S.V., Parakhina D.V., Demyanov D.S., Kuptsova D.G., Radygina T.V., Semikina E.L., Potapov A.S., Freidlin E.V. Informative value of laboratory markers in assessing the stage of liver fibrosis in children with type 1 autoimmune hepatitis. *Allergologiya i immunologiya v pediatrii = Allergology and Immunology in Paediatrics*, 2023, no. 1, pp. 53-55. (In Russ.)]
5. Сысоев К.А., Чухловин А.Б., Шахманов Д.М., Жданов К.В., Тотолян Арег А. Профиль цитокинов и хемокинов в плазме крови пациентов с хроническим гепатитом С // Инфекция и иммунитет, 2013. № 1. С. 49-58. [Sysoev K.A., Chukhlovin A.V., Shakhmanov D.M., Zhdanov K.V., Totolian A.A. Cytokines and chemokines in the blood plasma of patients with chronic hepatitis C. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2013, Vol. 3, no. 1, pp. 49-58. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-2013-1-49-58.
6. Харитонов Л.А., Григорьев К.И. Цирроз печени у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2022. Т. 67, № 5. С. 78-88. [Kharitonova L.A., Grigoriev K.I. Liver cirrhosis in children. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*, 2022, Vol. 67, no. 5, pp. 78-88. (In Russ.)]
7. Шашель В.А., Фирсова В.Н., Трубилина М.М., Подпорина Л.А., Фирсов Н.А. Орфанные заболевания и связанные с ними проблемы // Медицинский вестник Юга России, 2021. Т. 12, № 2. С. 28-35. [Shashel V.A., Firsova V.N., Trubilina M.M., Podporina L.A., Firsov N.A. Orphan diseases and associated problems. *Meditinskii vestnik Yuga Rossii = Medical Bulletin of the South of Russia*, 2021, Vol. 12, no. 2, pp. 28-35. (In Russ.)]
8. Ajith A., Merimi M., Arki M.K., Hossein-Khannazer N., Najar M., Vosough M., Sokal E.M., Najimi M. Immune regulation and therapeutic application of T regulatory cells in liver diseases. *Front. Immunol.*, 2024, Vol. 15, 1371089. doi: 10.3389/fimmu.2024.1371089.
9. Ali A.L., Nailwal N.P., Doshi G.M. Emerging role of interleukins for the assessment and treatment of liver diseases. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets*, 2022, Vol. 22, no. 4, pp. 371-382.
10. An G.H., Lee J., Jin X., Chung J., Kim J.C., Park J.H., Kim M., Han C., Kim J.H., Woo D.H. Truncated milk fat globule-EGF-like factor 8 ameliorates liver fibrosis via inhibition of integrin-TGFβ receptor interaction. *Biomedicines*, 2021, Vol. 9, no. 11, 1529. doi: 10.3390/biomedicines9111529.
11. Chen Y., Huang Y., Huang R., Chen Z., Wang X., Chen F., Huang Y. Interleukin-10 gene intervention ameliorates liver fibrosis by enhancing the immune function of natural killer cells in liver tissue. *Int. Immunopharmacol.*, 2024, Vol. 127, 111341. doi: 10.1016/j.intimp.2023.111341.
12. Kisseleva T., Brenner D.A. Anti-fibrogenic strategies and the regression of fibrosis. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, 2011, Vol. 25, no. 2, pp. 305-317.
13. Li N., Yamamoto G., Fuji H., Kisseleva T. Interleukin-17 in Liver Disease Pathogenesis. *Semin. Liver Dis.*, 2021, Vol. 41, no. 4, pp. 507-515.

14. Mazzi V. Mig chemokine in primary biliary cirrhosis. *Clin. Ter.*, 2019, Vol. 170, no. 3, pp. e211-e215.
15. Vachliotis I.D., Polyzos S.A. The role of tumor necrosis factor-alpha in the pathogenesis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Curr. Obes. Rep.*, 2023, Vol. 12, no. 3, pp. 191-206.

Авторы:

Курбатова О.В. — к.м.н., старший научный сотрудник, заведующая лабораторией экспериментальной иммунологии и вирусологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Петричук С.В. — д.б.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Купцова Д.Г. — к.м.н., младший научный сотрудник, врач клинической лабораторной диагностики лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Радыгина Т.В. — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Козлова Д.И. — к.б.н., ведущий научный сотрудник ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии имени И.М. Сеченова Российской академии наук»; старший научный сотрудник ФГБУЗ «Санкт-Петербургская клиническая больница Российской академии наук», Санкт-Петербург, Россия

Хижя В.В. — младший научный сотрудник группы научно-практических исследований аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний человека ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии имени И.М. Сеченова Российской академии наук», Санкт-Петербург, Россия

Мовсисян Г.Б. — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории редких наследственных болезней, врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Парахина Д.В. — врач-педиатр гастроэнтерологического отделения ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Комарова А.Д. — врач-педиатр гастроэнтерологического отделения ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Authors:

Kurbatova O.V., PhD (Medicine), Senior Research Associate, Head, Laboratory of Experimental Immunology and Virology, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

Petrichuk S.V., PhD, MD (Biology), Professor, Chief Research Associate, Laboratory of Experimental Immunology and Virology, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

Kuptsova D.G., PhD (Medicine), Junior Research Associate, Clinical Laboratory Physician, Laboratory of Experimental Immunology and Virology, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

Radygina T.V., PhD (Medicine), Senior Research Associate, Laboratory of Experimental Immunology and Virology, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

Kozlova D.I., PhD (Biology), Leading Research Associate, I. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences; Senior Research Associate, St. Petersburg Clinical Hospital, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russian Federation

Khizha V.V., Junior Research Associate, Group of Scientific and Practical Research of Autoimmune and Autoinflammatory Human Diseases, I. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russian Federation

Movsisyan G.B., PhD (Medicine), Senior Research Associate of Laboratory of Rare Hereditary Diseases, Gastroenterologist of the Gastroenterology Department with the Hepatological Group, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

Parakhina D.V., Pediatrician, Gastroenterology Department with the Hepatology Group, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

Komarova A.D., Pediatrician, Gastroenterology Department with the Hepatological Group, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

Семикина Е.Л. — д.м.н., руководитель лабораторного отдела ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ; профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

Потапов А.С. — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории научных основ детской гастроэнтерологии и гепатологии, заведующий гастроэнтерологическим отделением ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ; профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

Фисенко А.П. — д.м.н., профессор, директор ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Semikina E.L., PhD, MD (Medicine), Head, Laboratory Department, National Medical Research Center for Children's Health; Professor, Department of Pediatrics and Pediatric Rheumatology, I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Potapov A.S., PhD, MD (Medicine), Professor, Chief Research Associate of Laboratory of Scientific Foundations of Pediatric Gastroenterology and Hepatology, Head of Gastroenterology Department with Hepatology Group, National Medical Research Center for Children's Health; Professor, Department of Pediatrics and Pediatric Rheumatology, I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Fisenko A.P., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

Поступила 14.05.2024
Принята к печати 31.07.2024

Received 14.05.2024
Accepted 31.07.2024