

DOI: 10.15825/1995-1191-2014-4-27-32

ТРАНСФОРМИРУЮЩИЙ ФАКТОР РОСТА $\beta 1$ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ ДЕТЯМ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Курабекова Р.М.¹, Шевченко О.П.^{1, 2}, Цирульникова О.М.^{2, 3}, Цирульникова И.Е.⁴,
Олефиренко Г.А.¹, Готье С.В.^{2, 3}

¹ Отдел регуляторных механизмов в трансплантологии ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

³ Кафедра трансплантологии и искусственных органов ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва, Российская Федерация

⁴ Отделение хирургическое № 2 ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Трансформирующий фактор роста бета 1 (TGF- $\beta 1$) играет ключевую роль в развитии иммунного ответа, а также в процессах регенерации печени. Измерение уровня TGF- $\beta 1$ может иметь важное клиническое значение при трансплантации печени, т. к. концентрация цитокина в ткани и в плазме крови изменяется при различных заболеваниях печени. **Цель:** анализ динамики уровней TGF- $\beta 1$ у детей – реципиентов печени при трансплантации от родственного донора, в том числе от не совместимого по группе крови. **Материалы и методы.** Обследовано 127 детей в возрасте от 3 до 72 мес. (медиана – 8, средний возраст – 12 ± 14 мес.), из них 57 мальчиков и 70 девочек, с циррозом печени, развившимся в исходе врожденных и наследственных заболеваний гепатобилиарной системы. Всем пациентам была проведена трансплантация левого латерального сектора печени от живого родственного донора: 98 пациентам был пересажен фрагмент печени от идентичного или совместимого по системе АВ0 донора, а 29 – от несовместимого донора. Концентрацию ИФР-1 определяли методом ИФА в образцах плазмы крови. **Результаты.** Средний уровень TGF- $\beta 1$ в плазме крови детей, страдающих циррозом печени, развившимся в исходе врожденных и наследственных заболеваний гепатобилиарной системы, составил $5,2 \pm 5,5$ нг/мл. Через месяц после трансплантации печени от родственного донора уровень TGF- $\beta 1$ в плазме крови реципиентов повысился до $8,1 \pm 9,6$ нг/мл. Спустя год после трансплантации среднее содержание TGF- $\beta 1$ у реципиентов фрагмента печени составляло $7,7 \pm 8,4$ нг/мл и достоверно ($p = 0,00$) отличалось от уровня до трансплантации. Не выявлено связи уровня TGF- $\beta 1$ через месяц и год после трансплантации с совместимостью реципиента с донором по системе АВ0. Обнаружена корреляция ($r = -0,23$, $p < 0,05$) уровня TGF- $\beta 1$ до трансплантации с развитием дисфункции трансплантата: у реципиентов с дисфункцией трансплантата (16 случаев) уровень цитокина до операции был ниже ($p = 0,047$), чем у остальных реципиентов. **Заключение.** Трансплантация печени приводит к достоверному увеличению содержания TGF- $\beta 1$ в плазме крови детей-реципиентов и не различается у реципиентов после трансплантации фрагмента печени, совместимого и не совместимого по системе АВ0, а также у реципиентов с антигрупповыми антителами до и/или после трансплантации и без них.

Ключевые слова: родственная трансплантация печени, иммунные биомаркеры, АВ0-несовместимая трансплантация, цитокины.

Для корреспонденции: Шевченко Ольга Павловна. Адрес: 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. 8 (499) 190-38-77. E-mail: transplant2009@mail.ru.

For correspondence: Shevchenko Olga Pavlovna. Address: 1, Shchukinskaya st., Moscow, 123182, Russian Federation. Tel. 8 (499) 190-38-77. E-mail: transplant2009@mail.ru.

TRANSFORMING GROWTH FACTOR β 1 IN CHILDREN OF EARLY AGE WITH LIVER TRANSPLANTATION

Kurabekova R.M.¹, Shevchenko O.P.^{1, 2}, Tsirolnikova O.M.^{2, 3}, Tsirolnikova I.E.⁴, Olefirenko G.A.¹, Gautier S.V.^{2, 3}

¹ V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Department of Regulatory Mechanisms in Transplantology, Moscow, Russian Federation

² V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

⁴ V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Division of Surgery № 2, Moscow, Russian Federation

Transforming growth factor β 1 (TGF- β 1) plays a key role in the development of the immune response, as well as in the process of liver regeneration. Measuring the level of TGF- β 1 may have important clinical implications in liver transplantation, because cytokine concentration in the tissue and in blood plasma varies with different liver diseases. **Aim.** To analyze the dynamics of TGF- β 1 levels in children-recipients with liver transplant from related donors, including from incompatible blood groups. **Materials and methods.** The study involved 127 children aged 3 to 72 months (median – 8, average age – 12 ± 14 months), including 57 boys and 70 girls, with liver cirrhosis, developed as the result of congenital and hereditary diseases of the hepatobiliary system. All patients underwent transplantation of the left lateral liver sector from living related donors: 98 patients were transplanted fragment of a liver from identical or AB0-compatible donors and 29 – from incompatible donors. The concentration of TGF- β 1 was determined by enzyme immunoassay method in blood plasma samples. **Results.** Average level of TGF- β 1 in blood plasma of children with liver cirrhosis, developed as the result of congenital and hereditary diseases of the hepatobiliary system was $5,2 \pm 5,5$ ng/ml. A month after liver transplantation from a related donor level of TGF- β 1 in blood plasma of recipients increased to $8,1 \pm 9,6$ ng/ml. One year after transplantation, the average level of TGF- β 1 in the recipients of liver fragment was $7,7 \pm 8,4$ ng/ml, and significantly ($p = 0,00$) differed from the level prior to transplantation. No association between TGF- β 1 level in a month and a year after transplantation and the compatibility of the recipient with AB0 donor was found. A correlation ($r = -0,23$, $p < 0,05$) between level of TGF- β 1 prior to transplantation and the development of graft dysfunction was observed: in recipients with graft dysfunction (16 cases) cytokine level prior to surgery was lower ($p = 0,047$) than in other recipients. **Conclusion.** Liver transplantation leads to a significant increase in the level of TGF- β 1 in the blood plasma of children and that level is not different in recipients after transplantation of a liver fragment from AB0-compatible and AB0-incompatible donors and in recipients with anti-group antibodies before and/or after transplantation, and without them.

Key words: related liver transplantation, immune biomarkers, AB0-incompatible transplantation, cytokines.

В настоящее время трансплантация печени является единственным эффективным методом лечения детей, страдающих врожденными заболеваниями гепатобилиарной системы. Однако многие вопросы, связанные с безопасностью и эффективностью трансплантации печени, требуют дальнейшего исследования [1]. Объективными критериями функционального восстановления трансплантированной печени и организма в целом являются как рутинные лабораторные показатели, так и новые биомаркеры, отражающие состояние иммунной и других важнейших систем поддержания гомеостаза. В последние годы в трансплантологии большое внимание уделяется изучению роли ключевых молекул, регулирующих иммунный ответ, таких как неоптерин, CD30, лиганд CD40, трансформирующий фактор роста бета 1 (TGF- β 1) и другие [2, 3]. TGF- β 1 является

одним из перспективных биомаркеров в трансплантации печени, т. к. играет ключевую роль не только в развитии иммунного ответа [4], но и в процессах регенерации печени [5, 6].

TGF- β является представителем большого семейства цитокинов с плеiotропным действием на широкий спектр клеток, включенных в различные физиологические и патофизиологические процессы, такие как эмбриогенез, канцерогенез, апоптоз, фиброгенез и иммунный ответ [7]. У млекопитающих описано 3 вида TGF- β (TGF- β 1, TGF- β 2 и TGF- β 3); TGF- β 1 является формой, экспрессирующейся преимущественно в иммунной системе. Данный цитокин продуцируется практически всеми клетками организма, а в иммунной системе – различными типами лимфоцитов и клетками стромы и участвует в регуляции опосредованной T-клетками

аутоиммунной толерантности путем активной иммуносупрессии Th1- и Th2-клеток [8].

Измерение уровня TGF- β 1 может иметь важное клиническое значение при трансплантации печени, так как концентрация цитокина в ткани и в плазме крови изменяется при различных заболеваниях печени. Показано, что при фиброзе печени уровень TGF- β 1 в ткани печени повышен, а у детей с билиарной атрезией, фульминантным гепатитом и циррозом печени его уровень в плазме крови снижен [9]. Согласно данным Briem-Richter с соавторами [3], уровень TGF- β 1 вместе с другими биомаркерами может быть показателем, помогающим регулировать режим иммуносупрессивной терапии у детей – реципиентов печени.

ЦЕЛЬ

В настоящей работе проведен анализ динамики уровней TGF- β 1 у детей – реципиентов печени при трансплантации от родственного донора, в том числе от не совместимого по группе крови.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 127 детей в возрасте от 3 до 72 мес. (медиана – 8, средний возраст – 12 ± 14 мес.), из них 57 мальчиков и 70 девочек, с циррозом печени, развившимся в исходе врожденных и наследственных заболеваний гепатобилиарной системы. Этиология цирроза включала следующие заболевания: атрезия желчевыводящих путей ($n = 79$), болезнь Байлера ($n = 13$), гипоплазия желчевыводящих путей ($n = 12$), синдром Алажилля ($n = 6$), болезнь Кароли ($n = 3$) и другие ($n = 14$).

98 пациентам был пересажен фрагмент печени от живого родственного донора, идентичного или совместимого по системе АВ0. 29 детям была произведена трансплантация фрагмента печени от родственного донора, не совместимого по системе АВ0: 9 пациентам с группой 0(I) была проведена трансплантация от доноров с группой А(II), 11 пациентам с группой 0(I) – от доноров с группой В(III), 3 пациентам с группой А(II) – от доноров с группой В(III), 3 пациентам с группой А(II) – от доноров с группой АВ(IV), 3 пациентам с группой В(III) – от доноров с группой АВ(IV). У 9 детей до и/или после трансплантации печени обнаруживались антигрупповые антитела в титре более 1:8; для снижения титр антител этим пациентам проводились сеансы плазмафереза, трое из них получали препарат химерных моноклональных мышинных антител к трансмембранному антигену CD20 (ритуксимаб).

Всем пациентам проводилось клиническое и лабораторное обследование, включающее сбор анамнеза, физикальное и лабораторное обследование

(биохимический и клинический анализ крови, коагулограмма, вирусологическое и иммунологическое обследование), инструментальные (УЗИ, ЭКГ и др.) и по показаниям дополнительные исследования (МРТ головного мозга и др.).

После трансплантации левого латерального сектора печени от живого родственного донора все пациенты получали 2- или 3-компонентную иммуносупрессивную терапию, включающую такролимус.

В качестве материала для исследования использовали плазму крови, которую получали до, через месяц и через год после трансплантации печени. Концентрацию TGF- β 1 измеряли с помощью иммуноферментного метода с помощью специфического набора реагентов (Bender MedSystems, Австрия).

Данные представлены как среднее арифметическое и стандартное отклонение ($M \pm S.D.$) для параметрических и как медиана и межквартильный размах для непараметрических переменных. Статистическую обработку данных проводили методами непараметрической статистики: при сравнении независимых выборок рассчитывали U-критерий Манна–Уитни, для сравнения зависимых переменных применяли парный критерий Вилкоксона. Статистически значимыми считали различия, когда вероятность ошибки составляла менее 0,05 ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Уровень TGF- β 1 в плазме крови детей, страдающих циррозом печени, развившимся в исходе врожденных и наследственных заболеваний гепатобилиарной системы, значительно варьировал: от 0,3 до 30,9 нг/мл (медиана – 3,3 нг/мл), средний уровень составил $5,2 \pm 5,5$ нг/мл. Анализ корреляции уровня цитокина в плазме крови пациентов с полом, возрастом, диагнозом и индексом PELD (Pediatric End-stage Liver Disease, терминальная стадия болезни печени у детей) [10] не показал наличия статистически достоверных связей.

Через месяц после трансплантации печени от родственного донора уровень TGF- β 1 в плазме крови реципиентов составил от 0,4 до 42,7 нг/мл (медиана – 4,2 нг/мл), средний уровень – $8,1 \pm 9,6$ нг/мл, что было достоверно выше ($p = 0,02$), чем до операции. Спустя год после трансплантации содержание TGF- β 1 у реципиентов фрагмента печени составляло от 0,2 до 50,1 нг/мл (медиана – 5,8 нг/мл), средний уровень – $7,7 \pm 8,4$ нг/мл, и достоверно ($p = 0,00$) отличалось от уровня до трансплантации (рис. 1). Анализ связи уровня TGF- β 1 в плазме крови детей – реципиентов печени через месяц и год после трансплантации с различными клиническими параметрами, такими как возраст, пол реципиента, диагноз и индекс PELD, не показал достоверных корреляций. Не выявлено также связи уровня TGF- β 1 через ме-

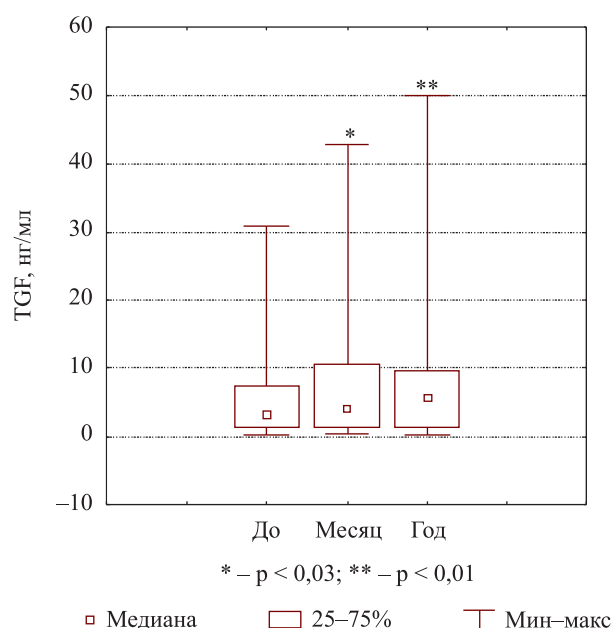


Рис. 1. Динамика уровня TGF-β1 после трансплантации печени детям

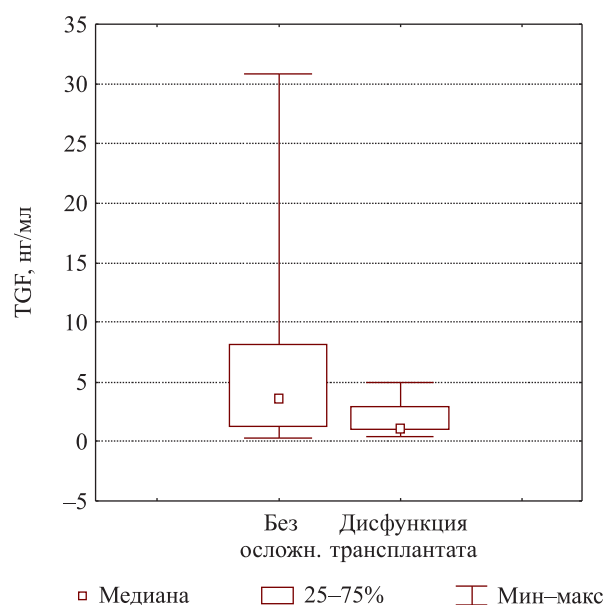


Рис. 2. Уровень TGF-β1 до трансплантации печени у пациентов без осложнений и пациентов с развившейся в послеоперационном периоде дисфункцией трансплантата

ся и год после трансплантации с совместимостью реципиента с донором по системе АВ0 или по полу.

В течение первого года послеоперационного наблюдения у 54 пациентов (43%), были диагностированы следующие виды осложнений: билиарные (желчные свищи, 26 реципиентов), коагулологические (тромбозы и кровотечения, 11 реципиентов), иммунные (кризы отторжения, 11 реципиентов), инфекционные (вирусные и бактериальные инфекции, 19 реципиентов), а также дисфункция трансплантата, которая явилась результатом различных осложнений (16 реципиентов). Анализ связи уровня

TGF-β1 в плазме крови детей – реципиентов печени через месяц и год после трансплантации с развитием указанных типов осложнений не выявил достоверных связей.

Однако анализ корреляции уровня TGF-β1 до трансплантации с развитием различных осложнений в послеоперационном периоде позволил обнаружить слабую ($r = -0,23$), но достоверную корреляцию ($p < 0,05$) с развитием дисфункции трансплантата. У тех реципиентов, у которых в послеоперационном периоде развилась дисфункция трансплантата (16 случаев), уровень цитокина до операции был достоверно ниже ($p = 0,047$), чем у остальных реципиентов (рис. 2). Таким образом, полученные данные позволяют полагать, что низкий уровень TGF-β1 до трансплантации у детей с гепатобилиарными заболеваниями может быть связан с негативным прогнозом после трансплантации печени.

Результаты настоящей работы согласуются с данными Rosensweig и соавторов [9], которые показали, что уровень TGF-β1 в плазме детей с билиарной атрезией и фиброзом печени составлял от 2 до 13 нг/мл и был достоверно ниже, чем у здоровых детей, уровень которого в среднем составлял 42 ± 6 нг/мл. Согласно данным Okamoto с соавторами [11], уровень TGF-β1 в плазме крови здоровых детей до 14 лет составлял 62 ± 19 нг/мл, отрицательно коррелировал с возрастом и был выше, чем у здоровых взрослых. Сравнение полученных нами результатов с данными других авторов показывает, что уровень TGF-β1 в плазме крови большинства детей – реципиентов печени через год после трансплантации не достигает уровня здоровых детей: лишь у 5% реципиентов плазменный уровень цитокина через год составлял около 40 нг/мл. Возможно, что более низкий уровень цитокина в плазме реципиентов может быть связан как с неполным восстановлением функции печени и организма в целом к концу первого года после трансплантации, так и с эффектом иммуносупрессивной терапии.

Содержание TGF-β1 у реципиентов, которым была пересажена печень от совместимого и не совместимого по группе крови донора, ни до ($4,8 \pm 5,5$ и $6,0 \pm 5,6$ нг/мл соответственно, $p = 0,6$), ни спустя месяц после трансплантации ($6,7 \pm 7,8$ и $12,3 \pm 13,2$ нг/мл соответственно, $p = 0,16$) статистически не различалось. Через месяц после трансплантации характер изменений уровня TGF-β1 был аналогичным у реципиентов, перенесших трансплантацию печени от совместимого и не совместимого по группе крови донора: увеличение содержания маркера не было достоверным и носило характер тенденции ($p = 0,06$; $p = 0,17$ соответственно в сравнении с уровнем до трансплантации) (рис. 3).

Динамика уровня TGF-β1 через год после трансплантации у реципиентов групп АВ0с и АВ0н пред-

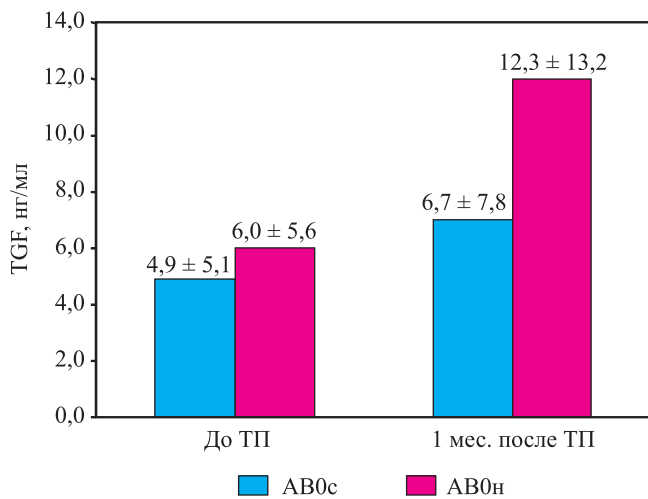


Рис. 3. Динамика уровней TGF-β1 через месяц после трансплантации печени (ТП) детям от донора, совместимого (AB0c) и не совместимого (AB0n) по группе крови

ставлена на рис. 4. Спустя год после трансплантации уровень TGF-β1 достоверно увеличился в обеих группах реципиентов: до $7,8 \pm 8,8$ нг/мл от совместимого и до $7,0 \pm 5,8$ нг/мл от несовместимого донора ($p = 0,01$; $p = 0,02$ соответственно, в сравнении с уровнем до трансплантации), но различий в указанных группах выявлено не было ($p = 0,9$).

У 9 детей с наличием до и/или после трансплантации группоспецифических антител в титре 1:8 и выше средний уровень TGF-β1 до трансплантации составил $5,5 \pm 6,2$ нг/мл и не имел достоверных отличий от такового у детей без антител – $5,1 \pm 4,9$ нг/мл, $p = 0,8$. К концу первого месяца, а также через год после трансплантации достоверных различий в среднем содержании TGF-β1 в указанных группах также не было ($p = 0,3$ и $p = 0,2$ соответственно).

Полученные в настоящей работе результаты отличаются от данных, опубликованных Hussein с соавторами [12], которые показали, что средний уровень TGF-β1 в сыворотке у детей после трансплантации печени от AB0-несовместимого донора был выше, чем у реципиентов печени от AB0-совместимого донора. Авторы делают вывод о более высоком риске отторжения трансплантата у пациентов с AB0n-трансплантацией. Следует отметить, что в обсуждаемой работе исследовано лишь 7 AB0-несовместимых реципиентов печени разного возраста (от 1,5 до 25 лет) и в разные сроки после трансплантации (от 1 года до 14 лет), что, учитывая значительный разброс значений уровня TGF-β1 у реципиентов печени и корреляцию его содержания с возрастом, не позволяет рассматривать полученные в указанной работе выводы как достаточно обоснованные. Кроме того, наблюдаемый в данной работе повышенный уровень цитокина у реципиентов с AB0n-трансплантацией составлял всего лишь $7,4 \pm 2,2$ нг/мл, что значительно ниже уровня здоровых

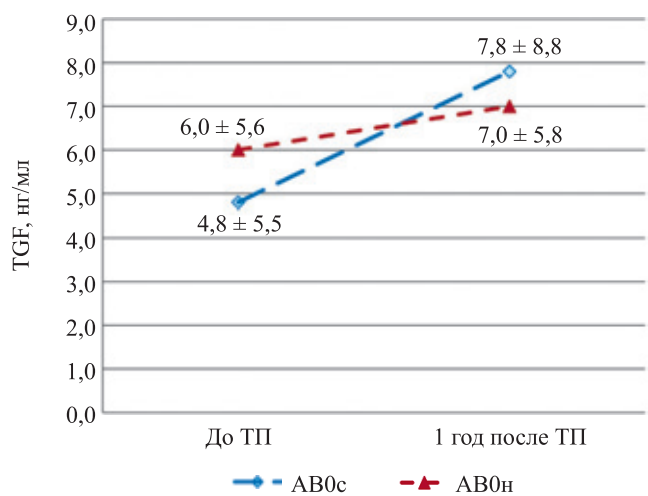


Рис. 4. Динамика уровней TGF-β1 через год после трансплантации печени детям от донора, совместимого (AB0c) и не совместимого (AB0n) по группе крови

взрослых и вряд ли может рассматриваться как фактор риска развития фиброза. Так, например, в работе Kanzler с соавторами [13] показано, что лишь при уровне цитокина в сыворотке крови пациентов с хроническим гепатитом С выше 75 нг/мл диагностировался фиброз печени. Более того, в работе Briem-Richter с соавторами [3] выявлена тенденция к повышению уровня TGF-β1 в сыворотке крови реципиентов с хорошей функцией трансплантата. Таким образом, полученное в нашей работе отсутствие различий в содержании TGF-β1 у пациентов с AB0c- и AB0n-трансплантацией печени с большей степенью вероятности может свидетельствовать о безопасности последней.

Вопрос о связи содержания TGF-β1 в крови с его эффектами на иммунную систему и развитие фиброза в трансплантате печени остается открытым. Опубликованные данные о корреляции уровня TGF-β1 в крови со степенью развития фиброза печени противоречивы: в ряде работ не удавалось обнаружить связи между уровнем цитокина и фиброзом [9, 14], тогда как в других работах такая корреляция наблюдалась [5, 13]. Противоречивость данных и сложность интерпретации результатов определения TGF-β1, по-видимому, обусловлены продукцией цитокина многими типами клеток и его плеiotропными эффектами в различных тканях. Так, известно, что цитокин участвует в регуляции процессов фиброгенеза и регенерации печени [6]: все типы непаренхиматозных клеток способны экспрессировать TGF-β1, а гепатоциты экспрессируют все 3 типа рецепторов к TGF-β [15]. Цитокин оказывает плеiotропное действие на клетки печени, так как, с одной стороны, гепатоциты очень чувствительны к действию TGF-β1 как ингибитору митоза, как *in vitro*, так и *in vivo*, а с другой стороны, через 4–72 часа после резекции печени наблюдается увеличение экспрес-

сии матричной РНК TGF- β 1 и последовательное усиление пролиферации гепатоцитов [16].

В то же время TGF- β 1 действует как ключевой профиброгенный цитокин в печени и других тканях, стимулируя продукцию различных белков экстрацеллюлярного матрикса. Основным источником цитокина в печени являются активированные Т-лимфоцитами звездчатые клетки, которые в ответ способны индуцировать апоптоз в делящихся Т-клетках [17]. Таким образом, TGF- β 1 оказывает как иммуносупрессивный эффект в плазме крови и в ткани печени, так и фиброгенный эффект в печени. Вероятно, результирующее действие TGF- β 1 зависит от концентрации в крови самого цитокина и соотношения с другими регуляторными факторами, что требует дальнейшего исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У детей раннего возраста с циррозом печени в исходе врожденных заболеваний печени и желчевыводящих путей уровень TGF- β 1 ниже, чем у здоровых детей того же возраста. Трансплантация печени приводит к достоверному увеличению содержания TGF- β 1 в плазме крови.

Уровень цитокина в плазме крови не различается у реципиентов после трансплантации фрагмента печени, совместимого и не совместимого по системе АВ0, а также у реципиентов с антигрупповыми антителами до и/или после трансплантации и без них. Результаты настоящей работы являются дополнительным аргументом в пользу безопасности трансплантации не совместимого по группе крови трансплантата печени детям раннего возраста.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Готье СВ. Очерки клинической трансплантологии. М.: Триада, 2009: 360. Gautier SV (ed.). Ocherki klinicheskoi transplantologii. M.: Triada, 2009: 360. [In Rus].
2. Shevchenko OP, Tsurulnikova OM, Gichkun OE, Kurabekova RM, Ammosov AA, Gautier SV. Plasma levels of soluble CD30 and CD40L in pediatric patients after liver transplantation. *Advances in Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2012; 124–127.
3. 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): 757–764.
4. Li MO, Wan YY, Sanjabi S, Robertson AK, Flavell RA. Transforming growth factor-beta regulation of immune responses. *Annu Rev Immunol*. 2006; 24: 99–146.
5. Valva P, Casciato P, Diaz Carrasco JM, Gadano A, Galdame O, Galoppo MC 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): 17.
6. Kang LI, Mars WM, Michalopoulos GK. Signals and cells involved in regulating liver regeneration. *Cells*. 2012; 1 (4): 1261–1292.
7. Blobel GC, Schiemann WP, Lodish HF. Role of transforming growth factor beta in human disease. *N Engl J Med*. 2000; 342 (18): 1350–1358.
8. Li MO, Wan YY, Flavell RA. T cell-produced transforming growth factor-beta1 controls T cell tolerance and regulates Th1- and Th17-cell differentiation. *Immunity*. 2007; 26 (5): 579–591.
9. Rosensweig JN, Omori M, Page K, Potter CJ, Perlman EJ, Thorgeirsson SS et al. Transforming growth factor-beta1 in plasma and liver of children with liver disease. *Pediatr Res*. 1998; 44 (3): 402–409.
10. Freeman RB, Jr., Wiesner RH, Roberts JP, McDiarmid S, Dykstra DM, Merion RM. Improving liver allocation: MELD and PELD. *Am J Transplant*. 2004; 9: 114–131.
11. 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): 71–74.
12. Hussein MH, 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): 263–268.
13. 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): 430–437.
14. Lebensztejn DM, 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): 229–233.
15. Chari RS, Price DT, Sue SR, Meyers WC, Jirtle RL. Down-regulation of transforming growth factor beta receptor type I, II, and III during liver regeneration. *Am J Surg*. 1995; 169 (1): 126–131.
16. Russell WE, Coffey RJ, Jr., Ouellette AJ, Moses HL. Type beta transforming growth factor reversibly inhibits the early proliferative response to partial hepatectomy in the rat. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1988; 85 (14): 5126–5130.
17. Charles R, Chou HS, Wang L, Fung JJ, Lu L, Qian S. Human hepatic stellate cells inhibit T-cell response through B7-H1 pathway. *Transplantation*. 2013; 96 (1): 17–24.

Исследование частично профинансировано грантом Президента РФ по государственной поддержке ведущих научных исследований.
НИИ-6294.2014.7

Статья поступила в редакцию 29.09.2014 г.