

DOI: 10.15825/1995-1191-2015-3-76-82

## ТРАНСФОРМИРУЮЩИЙ ФАКТОР РОСТА $\beta 1$ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

*Р.М. Курабекова<sup>1</sup>, О.П. Шевченко<sup>1, 2</sup>, О.М. Цирульникова<sup>1, 2</sup>*

<sup>1</sup> ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Кафедра трансплантологии и искусственных органов ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва, Российская Федерация

Обзор литературы посвящен анализу роли трансформирующего фактора роста бета 1 (TGF- $\beta 1$ ) при трансплантации печени. TGF- $\beta 1$  играет ключевую роль в развитии фиброза печени, а также в развитии иммунного ответа; его концентрация в ткани и в крови изменяется при заболеваниях печени. Уровень TGF- $\beta 1$  в крови реципиентов печени связан с развитием фиброза, формированием иммунной толерантности и иммунным ответом на активную инфекцию. Измерение уровня TGF- $\beta 1$  при трансплантации печени может иметь диагностическое и прогностическое значение при оценке состояния трансплантата. В настоящее время клинических данных о роли цитокина при трансплантации печени накоплено недостаточно, и необходимы дальнейшие исследования связи уровня TGF- $\beta 1$  с различными клиническими и лабораторными показателями у реципиентов печени. В обзоре проанализированы 54 источника литературы, более половины из которых опубликованы в последние пять лет.

*Ключевые слова: трансплантация печени, TGF- $\beta$ , биомаркеры, цитокины.*

## TRANSFORMING GROWTH FACTOR $\beta 1$ AT LIVER TRANSPLANTATION

*R.M. Kurabekova<sup>1</sup>, O.P. Shevchenko<sup>1, 2</sup>, O.M. Tsiroulnikova<sup>1, 2</sup>*

<sup>1</sup> V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of transplantology and artificial organs, Moscow, Russian Federation

This review summarizes the current literature devoted to the analysis of the role of transforming growth factor beta 1 (TGF- $\beta 1$ ) at liver transplantation. TGF- $\beta 1$  plays a key role in the development of liver fibrosis, as well as in development of the immune response; its concentration in the blood and tissue changes in liver diseases. TGF- $\beta 1$  levels in the blood of the recipients are associated with the development of liver fibrosis, the formation of immune tolerance and immune response to active infection. Measuring the level of TGF- $\beta 1$  at liver transplantation may have diagnostic and prognostic value for assessing the graft condition. Currently, clinical data on the role of the cytokine at liver transplantation are not accumulated enough and further research on the relation of TGF- $\beta 1$  levels with different clinical and laboratory parameters in liver transplant patients is needed. The review analyzed 54 sources of literature, more than half of which were published in the last five years.

*Key words: liver transplantation, TGF- $\beta 1$ , biomarkers, cytokines.*

Исследование новых лабораторных параметров, отражающих активность процессов, участвующих во взаимоотношении трансплантата и реципиента и значимых при развитии осложнений, является актуальной задачей трансплантологии. Важное клиническое значение имеет поиск и изучение

прогностических и диагностических биомаркеров при трансплантации печени детям от живого родственного донора, которое обусловлено, в том числе, травматичностью биопсии трансплантата для детей.

Трансформирующий фактор роста бета 1 (TGF- $\beta 1$ ) обладает плейотропным действием на

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

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

пролиферацию и дифференцировку широкого спектра клеток, и таким образом, регулирует многие физиологические и патофизиологические процессы: иммунный ответ, апоптоз, фиброгенез и канцерогенез в различных органах [1–3]. Изменение уровня цитокина наблюдается при аутоиммунных, воспалительных и онкологических заболеваниях, а также при фиброзе различных тканей, и имеет важное прогностическое и диагностическое значение [4–7].

Клиническое значение TGF- $\beta$ 1 при трансплантации печени исследовано недостаточно, и в настоящее время нет однозначного представления о том, какие процессы в организме реципиента отражает уровень цитокина в крови. Обычно его рассматривают как индикатор развития фиброза трансплантата, но в то же время TGF- $\beta$ 1, обладая противовоспалительным и иммуносупрессивным действием, может влиять на развитие инфекционных процессов и на формирование иммунной толерантности [8, 9]. Целью работы является анализ данных литературы, посвященной клиническому значению уровня TGF- $\beta$ 1 при трансплантации печени.

## СТРУКТУРА И СВОЙСТВА TGF- $\beta$ 1

TGF- $\beta$ 1 является первым исследованным цитокином из большого семейства, состоящего из более чем 40 молекул со схожей структурой, которые синтезируются практически во всех клетках и тканях организма. У млекопитающих описано 3 изоформы TGF- $\beta$ : 1, 2 и 3, которые кодируются уникальными последовательностями на разных хромосомах. TGF- $\beta$  представляет собой гомодимер с размером субъединиц в 12,5 кДа, соединенных между собой дисульфидными мостиками. TGF- $\beta$ 1 является изоформой, экспрессирующейся преимущественно в иммунной системе. Цитокин синтезируется как предшественник и секретируется в неактивной, так называемой латентной, форме. Для связывания с соответствующим рецептором необходима внеклеточная активация белка, которая происходит под действием протеаз и приводит к диссоциации латентного комплекса. Активный TGF- $\beta$  опосредует свои биологические функции путем связывания с рецепторами трех типов (TGF- $\beta$ RI, -II и -III), которые представляют собой серин-тионинные киназы, активирующие различные сигнальные пути клетки, такие как Smad с большим числом факторов транскрипции, а также MAPK, PI3K киназа, PP2A фосфотаза, белки семейства Rho и другие. Таким образом, цитокин способен запускать апоптоз во многих типах клеток, блокируя переход клеточного цикла через фазу G1 [10].

## TGF- $\beta$ 1 ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

У здоровых людей уровень TGF- $\beta$ 1 в крови значительно варьирует: от 0,5 до 80 нг/мл, по данным

разных авторов, не зависит от пола и зависит от возраста [4, 11–14]. Согласно данным Y. Okamoto с соавт. [12], уровень TGF- $\beta$ 1 обратно коррелирует с возрастом: в сыворотке здоровых детей до 14 лет ( $61,7 \pm 18,5$  нг/мл) уровень цитокина 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- $\beta$ 1 изменяется в ткани печени и в крови [4, 11, 13, 15]. У детей с билиарной атрезией, фульминантным гепатитом и циррозом печени уровень TGF- $\beta$ 1 в плазме крови снижен [13, 16, 17], и по данным J.N. Rosensweig [13], в среднем составлял  $13 \pm 2$  нг/мл по сравнению с таковым у здоровых детей, который составлял  $42 \pm 6$  нг/мл. У детей с хроническим гепатитом В наблюдался повышенный по сравнению с контролем уровень цитокина в сыворотке крови [18]. У взрослых пациентов уровень TGF- $\beta$ 1 в сыворотке крови при таких заболеваниях печени, как гепатоцеллюлярная карцинома, гепатит В и С, цирроз печени, значительно выше (более 61 нг/мл), чем у здоровых взрослых ( $14,4 \pm 8,8$  нг/мл), и может служить диагностическим маркером этих заболеваний [11].

Роль TGF- $\beta$ 1 при трансплантации печени у детей исследована недостаточно: в доступной литературе представлено лишь 4 работы [17, 19–21], в 2 из которых цитокин рассматривается как биомаркер развития фиброза и в одной – как индикатор формирования иммунной толерантности трансплантата. После трансплантации печени, по данным С.Н. Cheng с соавт. [17], уровень TGF- $\beta$ 1 в плазме крови детей с билиарной атрезией, которых наблюдали от полугода до 3 лет после родственной трансплантации, увеличивается с  $12 \pm 6$  до  $19 \pm 12$  нг/мл, но остается ниже, чем у здоровых пациентов ( $28 \pm 17$  нг/мл). Уровень TGF- $\beta$ 1 в крови детей и взрослых после трансплантации печени отличается у разных пациентов. Так, М.Н. Hussein с соавт. [19, 20] показали, что у реципиентов в возрасте от 2 до 25 лет через 1–17 лет после трансплантации более высокий уровень цитокина наблюдался 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 другие ( $8,1 \pm 2,8$  нг/мл) по сравнению с реципиентами, оперированными в связи с билиарной атрезией ( $4 \pm 1$  нг/мл). Авторы полагают, что более высокий уровень цитокина может быть связан с риском развития фиброза и отторжения в дальнейшем. Следует отметить, что в работе не приводятся данные о верификации указанных осложнений, а уровень TGF- $\beta$ 1 в сыворотке пациентов с предпола-

гаемым риском фиброза значительно ниже такового у здоровых детей (по сравнению с данными других авторов, так как в работе не представлены здоровые дети), что не подтверждает вывод авторов. Учитывая иммуносупрессивное действие TGF- $\beta$ 1, можно полагать, что скорее с отторжением связан более низкий уровень цитокина, чем высокий. В исследовании A. Briem-Richter с соавт. [21] наблюдалась тенденция к повышенному уровню TGF- $\beta$ 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). Авторы исследовали 60 реципиентов печени в возрасте 1–17 лет через 1–16 лет после трансплантации и, несмотря на отсутствие достоверных отличий в уровне цитокина в указанных группах, предполагают важную роль TGF- $\beta$ 1 в формировании иммунной толерантности трансплантата и рассматривают цитокин как биомаркер эффективности иммуносупрессивной терапии.

У взрослых пациентов, перенесших трансплантацию печени, клиническое значение уровня TGF- $\beta$ 1 изучено также недостаточно: данные о цитокине представлены в 3 работах, в одной из которых – как биомаркере фиброза и в 2 работах – как биомаркере инфекционных осложнений. Показано, что после трансплантации печени уровень TGF- $\beta$ 1 в сыворотке реципиентов может зависеть от вида иммуносупрессанта. A. Fernandez-Yunquea и соавт. [22] сообщают, что уровень цитокина выше в крови пациентов, получавших ингибиторы кальциневрина (медиана 152,5 нг/мл), по сравнению с таковым у пациентов, получавших эверолимус (медиана 12,7 нг/мл), ингибитор пролиферации и синтеза ряда белков, в том числе TGF- $\beta$ 1. Авторы рассматривают TGF- $\beta$ 1 как профиброгенный цитокин и полагают, что эверолимус снижает уровень TGF- $\beta$ 1 в сыворотке, и вероятно, риск развития фиброза в трансплантированной печени. Однако статистически значимых отличий показателей эластограммы печени в двух группах не наблюдалось, что не подтверждает связь уровня TGF- $\beta$ 1 с развитием фиброза, так как на уровень сывороточных цитокинов могли влиять и другие факторы. Например, такие, как вирусные или бактериальные инфекции: в работе Y. Zhang и соавт. [23] 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. Однако в другой работе [24] не удалось обнаружить отличий в уровне экспрессии TGF- $\beta$ 1 и TGF- $\beta$ 2 лимфоцитами периферической крови после трансплантации печени у взрослых реципиентов с клинически манифестиро-

ванной инфекцией и без таковой. Авторы считают, что уровень цитокина не является достаточно специфичным для диагностики послеоперационных инфекционных осложнений.

На основании представленных, а также полученных в нашей лаборатории [25] данных можно полагать, что уровень цитокина в крови большинства пациентов с терминальной стадией печеночной недостаточности снижен и увеличивается после трансплантации печени, но не всегда достигает уровня здоровых людей. В настоящее время не представлено однозначных клинических доказательств связи уровня TGF- $\beta$ 1 в крови с развитием фиброза или характером иммуносупрессии у реципиентов печени. Очевидно, плеiotропные эффекты цитокина дозозависимы и его концентрация в крови реципиентов может отражать баланс между фиброгенным и иммуносупрессивным эффектами TGF- $\beta$ 1. Для лучшего понимания значения цитокина у реципиентов печени следует рассмотреть как клинические, так и экспериментальные данные о роли TGF- $\beta$ 1 в развитии фиброза и иммунной толерантности.

## РОЛЬ TGF- $\beta$ 1 В РАЗВИТИИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ

TGF- $\beta$ 1 считается главным профиброгенным цитокином, который при повреждении ткани печени оказывает стимулирующий эффект на продукцию коллагена фибробластами и гепатоцитами [2, 3]. Механизм фиброза схож с вышедшим из-под контроля процессом заживления ран, но вместо замещения только поврежденных клеток приводит к замещению паренхиматозной ткани на соединительную. Все типы непаренхиматозных клеток печени способны экспрессировать TGF- $\beta$ 1, причем Купферовские и эндотелиальные клетки секретируют его на базовом уровне, а звездчатые клетки печени являются основным источником цитокина при воспалении и состояниях активации фиброгенеза [26, 27]. 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- $\beta$ 1. Цитокин стимулирует активацию звездчатых клеток, приобретающих в результате свойства миофибробластов, и в свою очередь, производящих белки экстрацеллюлярного матрикса [28, 29]. В печени TGF- $\beta$ 1 оказывает множественные эффекты, регулируя не только фиброз, но и регенерацию печени. Гепатоциты экспрессируют все 3 типа рецепторов к TGF- $\beta$  [8, 30], который оказывает дозозависимое плеiotропное действие на регенерацию печени: с одной стороны, цитокин действует на гепатоциты как ингибитор митоза как в культуре клеток, так и *in vivo*, а с другой – через 4–72 ч после резекции печени наблюдается увеличение экспрессии матричной

РНК TGF- $\beta$ 1 и последовательное усиление пролиферации гепатоцитов [31–33].

Клинические данные о связи уровня TGF- $\beta$ 1 в крови и степени развития фиброза печеночной ткани противоречивы. В работе S. Kanzler и соавт. [15] у взрослых пациентов с хроническим гепатитом С наблюдались высокие уровни цитокина как в ткани печени, так и в сыворотке крови, которые коррелировали со степенью развития фиброза печени. В других работах [13, 18] показано, что уровень цитокина в крови детей с билиарной атрезией, фульминантным гепатитом, циррозом печени и хроническим гепатитом В не коррелирует с фиброзом. С другой стороны, P. Valva с соавт. [4] показали наличие связи сывороточного уровня TGF- $\beta$ 1 с фиброзом печени у детей и взрослых, но только в группе пациентов со средней степенью выраженности заболевания, но не у пациентов со слабо или сильно выраженным фиброзом.

Таким образом, уровень TGF- $\beta$ 1 в крови не всегда коррелирует с развитием фиброза печени и в зависимости от степени выраженности заболевания может быть как низким, так и высоким.

## РОЛЬ TGF- $\beta$ 1 В ФОРМИРОВАНИИ ИММУННОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ

TGF- $\beta$ 1 обладает также противовоспалительным и иммуносупрессивным действием и играет ключевую роль в развитии и гомеостазе иммунного ответа: нулевая мутация в гене TGF- $\beta$ 1 Т-лимфоцитов мышей приводит к развитию тяжелого воспалительного процесса, мультиорганной инфильтрации лейкоцитами, продукции аутоантител и ранней гибели животного [34]. В иммунной системе цитокин продуцируется практически всеми типами лимфоцитов и клеток стромы и оказывает на клетки плейотропный аутокринный и паракринный эффекты, направленность которых различна в тимусе и периферическом кровотоке. В экспериментах на мышах с полным дефицитом цитокина было продемонстрировано, что в тимусе TGF- $\beta$ 1 стимулирует дифференцировку CD8+ Т-клеток и Т-клеток натуральных киллеров, но ингибирует развитие натуральных регуляторных (супрессорных) Т-клеток. На периферии TGF- $\beta$ 1 участвует в регуляции опосредованной Т-клетками аутоиммунной толерантности путем активной иммуносупрессии Th1- и Th2-клеток, и напротив, активации регуляторных Т-клеток и Th17-клеток [34–36]. Главная роль TGF- $\beta$ , синтезируемого Т-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 [37].

Значительная роль TGF- $\beta$ 1 в индукции и поддержании иммунной толерантности транспланти-

рованной печени продемонстрирована на моделях спонтанной иммунной толерантности трансплантата печени у мышей и крыс [38–41]. В работе W. Li с соавт. [38] было показано, что в течение первых месяцев после трансплантации в донорской печени и селезенке мышей увеличивалось количество регуляторных Т-клеток (Foxp3+CD25+CD4+), что сопровождалось усилением продукции CTLA4 (CD152, мембранный рецептор, «выключающий» цитотоксические Т-лимфоциты), TGF- $\beta$  и IL-4. Удаление указанных клеток с помощью введения моноклональных антител к CD25 приводило к острому отторжению и сопровождалось увеличением продукции IL-10 и IL-2 Т-клетками, а также снижением продукции IL-4 и активности апоптоза CD8+CD4+ Т-клеток. С помощью иммуногистохимического анализа показано, что индукция и поддержание иммунной толерантности и регенерации печени связаны с увеличением в трансплантате содержания тучных клеток, регуляторных Foxp3+Т-клеток,  $\gamma\delta$ Т-клеток и клеток-предшественников реципиента и сопровождаются повышенной продукцией фактора стволовых клеток, TGF- $\beta$  и интерлейкинов IL9, IL10, IL17 [39]. Кроме того, было обнаружено, что инфузия незрелых дендритных клеток, трансфицированных IL-10 и TGF- $\beta$ , приводит к индукции иммунной толерантности трансплантата печени у крыс [40]. В экспериментах на культуре клеток, полученных из печени человека, было показано, что звездчатые клетки печени способны к супрессии иммунного ответа, вызывая апоптоз активированных Т-клеток посредством экспрессии B7-H1 и продукции цитокинов IL6, IL10 и TGF- $\beta$  [42]. На моделях иммунной толерантности и отторжения трансплантата печени у крыс также было продемонстрировано, что звездчатые клетки индуцируют толерантность с помощью апоптоза активированных Т-клеток посредством системы Fas/Fas лиганд, IL-10 и TGF- $\beta$ , уровень которых был выше в группе животных с иммунной толерантностью [43].

## ГЕНЕТИЧЕСКИ ДЕТЕРМИНИРОВАННЫЙ УРОВЕНЬ TGF- $\beta$ 1

В последние годы было показано, что измененный уровень цитокина может быть не только следствием заболевания, но и его причиной. Ген TGF- $\beta$ 1 обладает значительным полиморфизмом, который предположительно может служить причиной генетически детерминированной активности цитокина и его связи с различными заболеваниями [44–48]. Показано, что высокопродуцирующий генотип TGF- $\beta$ 1 является фактором риска развития аутоиммунного гепатита у детей [48], а в сочетании с другими цитокинами – хронической нефропатии трансплантата [49]. С другой стороны, показано, что высокопродуцирующий генотип TGF- $\beta$ 1 мо-

жет быть и протектирующим фактором, например, при развитии геморрагической лихорадки [50]. В то же время есть данные, свидетельствующие о связи низкопродуктирующего генотипа TGF- $\beta$ 1 с позитивным прогнозом: с большей выживаемостью трансплантата почки [44].

Анализ связи полиморфизма гена TGF- $\beta$  у реципиентов печени показал предрасположенность определенного генотипа к развитию фиброза печени и почечной недостаточности [51, 52]. В работе D. Eurich и соавт. [52] у 192 пациентов после трансплантации печени были исследованы 2 типа полиморфизма и их связь с развитием фиброза печени и показано, что замена на С-аллель в кодоне 25 была связана с фиброзом печени. С другой стороны, не удалось обнаружить связи полиморфизма гена TGF- $\beta$ 1 и острого отторжения или рецидивов заражения вирусом гепатита В у пациентов с трансплантацией печени в исследовании Н. Хие с соавт. [53].

Возможно, что клиническое значение может иметь не только полиморфизм отдельного гена TGF- $\beta$ 1, но и взаимодействие различных генов. Так у пациентов с диабетом первого 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- $\beta$ 1 [54].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные данные позволяют полагать, что при трансплантации печени величина уровня TGF- $\beta$ 1 в крови может быть связана как с развитием фиброза, так и с формированием иммунной толерантности или с развитием иммунного ответа при наличии активной инфекции. При низких уровнях цитокина существует риск развития воспалительных реакций, и возможно, клеточного и гуморального отторжения, а при высоких уровнях TGF- $\beta$ 1 возрастает риск развития фиброза и усиления иммуносупрессии, что также может приводить к манифестации инфекций. Однако клинических данных о взаимосвязи уровня цитокина с исходом трансплантации печени накоплено недостаточно, и необходимы дальнейшие исследования связи уровня TGF- $\beta$ 1 с различными клиническими и лабораторными показателями у реципиентов печени.

*Исследование частично профинансировано грантом Президента Российской Федерации НШ-6294.2014.7. для государственной поддержки ведущих научных школ РФ*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Blobe GC, Schieman WP, Lodish HF.* Role of transforming growth factor beta in human disease. *N Engl J Med.* 2000; 342 (18): 1350–1358.
2. *Wynn TA.* Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J Pathol.* 2008; 214 (2): 199–210.
3. *Lee SJ, Kim KH, Park KK.* Mechanisms of fibrogenesis in liver cirrhosis: The molecular aspects of epithelial-mesenchymal transition. *World J Hepatol.* 2014; 6 (4): 207–216.
4. *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.
5. *Harris WT, Muhlebach MS, Oster RA, Knowles MR, Clancy JP, Noah TL.* Plasma TGF-beta(1) in pediatric cystic fibrosis: potential biomarker of lung disease and response to therapy. *Pediatr Pulmonol.* 2011; 46 (7): 688–695.
6. *Vinagre I, Sanchez-Quesada JL, 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): 1475–2840.
7. *Lazarenko LM, Nikitina OE, Nikitin EV, Demchenko OM, Kovtonyuk GV, Ganova LO 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): 1878–5085.
8. *Gruppuso PA, Mead JE, Fausto N.* Transforming growth factor receptors in liver regeneration following partial hepatectomy in the rat. *Cancer Res.* 1990; 50 (5): 1464–1469.
9. *Kang LI, Mars WM, Michalopoulos GK.* Signals and cells involved in regulating liver regeneration. *Cells.* 2012; 1 (4): 1261–1292.
10. *Massague J, Gomis RR.* The logic of TGFbeta signaling. *FEBS Lett.* 2006; 580 (12): 2811–2820.
11. *Yasmin Anum MY, Looi ML, Nor Aini AH, Merican I, Wahidah A, Mohd Radzi AH 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): 223–227.
12. *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.
13. *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.
14. *Redondo S, Navarro-Dorado J, Ramajo M, Medina U, Molina-Sanchez P, Garcés Z et al.* Age-dependent defective TGF-beta1 signaling in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Surg.* 2014; 9 (1): 1749–8090.
15. *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.
16. Tsau YK, Lu MY, Ni YH. 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): 279–285.
  17. Cheng CH, Tsau YK, Tsai IJ. 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): 830–836.
  18. 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.
  19. 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.
  20. Hussein MH, Hashimoto T, Suzuki T, Daoud GA, 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: 63–68.
  21. 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.
  22. 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): 133–140.
  23. Zhang Y, Wang YL, Liu YW, Li Q, Yuan YH, Niu WY 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): 1767–1769.
  24. Dudek K, Koziak K, Placha G, Kornasiewicz 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): 240–245.
  25. Kurabekova RM, Shevchenko OP, Tsirolnikova OM, Tsirolnikova IE, Olefirenko GA, Gautier SV. Transforming growth factor  $\beta$  1 in children of early age with liver transplantation. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov.* 2014; XVI (4): 27–32. [In Russ]
  26. Bissell DM, Wang SS, Jarnagin WR, Roll FJ. Cell-specific expression of transforming growth factor-beta in rat liver. Evidence for autocrine regulation of hepatocyte proliferation. *J Clin Invest.* 1995; 96 (1): 447–455.
  27. 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): 769–775.
  28. Leask A, Abraham DJ. TGF-beta signaling and the fibrotic response. *FASEB J.* 2004; 18 (7): 816–827.
  29. 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): 1835–1844.
  30. 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.
  31. McMahon JB, Richards WL, del Campo AA, Song MK, Thorgeirsson SS. Differential effects of transforming growth factor-beta on proliferation of normal and malignant rat liver epithelial cells in culture. *Cancer Res.* 1986; 46 (9): 4665–4671.
  32. Houck KA, Cruise JL, Michalopoulos G. Norepinephrine modulates the growth-inhibitory effect of transforming growth factor-beta in primary rat hepatocyte cultures. *J Cell Physiol.* 1988; 135 (3): 551–555.
  33. 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 USA.* 1988; 85 (14): 5126–5130.
  34. 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.
  35. Bettelli E, Carrier Y, Gao W, Korn T, Strom TB, Oukka M et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature.* 2006; 441 (7090): 235–238.
  36. Marie JC, Liggitt D, Rudensky AY. 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): 441–454.
  37. 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.
  38. Li W, Kuhr CS, Zheng XX, Carper K, Thomson AW, Reyes JD et al. New insights into mechanisms of spontaneous liver transplant tolerance: the role of Foxp3-expressing CD25+CD4+ regulatory T cells. *Am J Transplant.* 2008; 8 (8): 1639–1651.
  39. Nakano T, Lai CY, Goto S, Hsu LW, Kawamoto S, Ono K et al. Immunological and regenerative aspects of hepatic mast cells in liver allograft rejection and tolerance. *PLoS one.* 2012; 7 (5): 15.
  40. Chen L, Zheng L, He W, Qiu M, Gao L, Liu J et al. Co-transfection with IL-10 and TGF-beta1 into immature dendritic cells enhances immune tolerance in a rat liver transplantation model. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2014; 306 (7): 6.
  41. Cheong HI, Lee JH, Hahn H, Park HW, Ha IS, Choi Y. Circulating VEGF and TGF-beta1 in children with idio-

- pathic nephrotic syndrome. *J Nephrol.* 2001; 14 (4): 263–269.
42. 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.
43. Jiang Z, Chen Y, Feng X, Jiang J, Chen T, Xie H et al. Hepatic stellate cells promote immunotolerance following orthotopic liver transplantation in rats via induction of T cell apoptosis and regulation of Th2/Th3-like cell cytokine production. *Exp Ther Med.* 2013; 5 (1): 165–169.
44. Dhaouadi T, Sfar I, Bardi R, Jendoubi-Ayed S, Abdallah TB, Ayed K et al. Cytokine gene polymorphisms in kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2013; 45 (6): 2152–2157.
45. Javor J, Ferencik S, Bucova M, Stuchlikova M, Martinaka 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): 385–393.
46. Kim YH, Kim TH, Kang SW, Kim HJ, Park SJ, Jeong KH et al. Association between a TGFBR2 gene polymorphism (rs2228048, Asn389Asn) and acute rejection in Korean kidney transplantation recipients. *Immunol Invest.* 2013; 42 (4): 285–295.
47. Mu HJ, Xie P, Chen JY, 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; 26 (10): 12411.
48. Paladino N, Flores AC, 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): 305–312.
49. Nikolova PN, Ivanova MI, Mihailova SM, Myhailova AP, Baltadjieva DN, Simeonov PL 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): 344–348.
50. Perez AB, Sierra B, Garcia G, Aguirre E, Babel N, Alvarez M et al. Tumor necrosis factor-alpha, transforming growth factor-beta1, and interleukin-10 gene polymorphisms: implication in protection or susceptibility to dengue hemorrhagic fever. *Hum Immunol.* 2010; 71 (11): 1135–1140.
51. Eurich D, Neumann UP, 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): 555–560.
52. Eurich D, Bahra M, Boas-Knoop S, Lock JF, 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): 279–288.
53. Xie HY, Wang WL, Yao MY, Yu SF, Feng XN, 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): 420–428.
54. Kumar R, Goswami R, Agarwal S, Israni N, Singh SK, 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): 557–567.

Статья поступила в редакцию 13.03.2015 г.  
The article was submitted to the journal on 13.03.2015