

DOI: 10.15825/1995-1191-2016-3-16-21

## УРОВЕНЬ ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА БЕТА-1 СВЯЗАН С ТЯЖЕСТЬЮ ВРОЖДЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

*Р.М. Курабекова<sup>1</sup>, О.П. Шевченко<sup>1, 2</sup>, О.М. Цирульникова<sup>1, 2</sup>, Н.П. Можейко<sup>1</sup>, И.Е. Цирульникова<sup>1</sup>, А.Р. Монахов<sup>1</sup>, С.В. Готье<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 Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

**Цель.** Анализ связи уровня трансформирующего фактора роста бета-1 (TGF-β1) в крови с тяжестью заболевания до и после трансплантации печени у детей раннего возраста с врожденными заболеваниями печени. **Материалы и методы.** В исследование включено 135 детей в терминальной стадии печеночной недостаточности в возрасте от 2 до 73 месяцев. Содержание TGF-β1 определяли в плазме крови методом иммуноферментного анализа. **Результаты.** Уровень TGF-β1 в крови детей с различными заболеваниями гепатобилиарной системы был в среднем ниже, чем у здоровых детей того же возраста. Содержание цитокина зависело от этиологии заболевания печени: у детей с билиарной атрезией, билиарной гипоплазией, синдромом Алажилля, болезнью Байлера и другими заболеваниями желчевыводящих путей его содержание было ниже, чем у детей с болезнью Кароли, которое не отличалось от такового у здоровых детей. Уровень цитокина в плазме крови пациентов был связан с тяжестью фиброза печени: при фиброзе 1-й и 4-й степени его уровень ниже, чем при фиброзе 2-й и 3-й степени. Трансплантация доли печени от родственного донора приводила к росту уровня TGF-β1 в плазме крови реципиентов, вне зависимости от исходного диагноза и степени тяжести заболевания печени. **Заключение.** Уровень TGF-β1 в крови детей с врожденными заболеваниями печени отражает тяжесть заболевания и может служить маркером состояния функции печени до и после трансплантации печени.

*Ключевые слова:* трансплантация печени детям, TGF-β, биомаркер, цитокин, заболевания печени, фиброз печени.

## LEVEL OF TRANSFORMING GROWTH FACTOR BETA-1 RELATES TO CONGENITAL LIVER DISEASE SEVERITY IN CHILDREN OF EARLY AGE

*R.M. Kurabekova<sup>1</sup>, O.P. Shevchenko<sup>1, 2</sup>, O.M. Tsirolnikova<sup>1, 2</sup>, N.P. Mozheyko<sup>1</sup>, I.E. Tsirolnikova<sup>1</sup>, A.R. Monakhov<sup>1</sup>, S.V. Gautier<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

**Aim.** Analysis of relationship between transforming growth factor beta-1 (TGF-β1) level in blood and liver disease severity before and after liver transplantation in early age children with congenital liver diseases. **Materials and methods.** The study included 135 pediatric patients aged from 2 to 73 months with end-stage liver disease. **Results.** The level of TGF-β1 in the blood of children with liver failure on average was lower than in

**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: Address: 1, Shchukinskaya st., Moscow, 123182, Russian Federation. Tel. (499) 190-38-77. E-mail: transplant2009@mail.ru

healthy children of the same age. The cytokine level depended on the liver disease etiology: in patients with biliary atresia, biliary hypoplasia, Alagille syndrome, Byler disease and other diseases it was lower than that at Caroli disease when it did not differ from the level in healthy children. The level of cytokine in the blood plasma of patients was associated with the severity of hepatic fibrosis: in fibrosis of grade 1 and 4 it was lower than in fibrosis of grade 2 and 3. The liver transplantation from related living donor resulted in increase of TGF- $\beta$ 1 level in the blood plasma of patients regardless of the initial etiology and severity of the liver disease. **Conclusion.** The blood level of TGF- $\beta$ 1 reflects liver disease severity in children with congenital liver diseases and may be used as a marker of liver function state before and after liver transplantation.

*Key words:* pediatric liver transplantation, TGF- $\beta$ , biomarker, cytokine, liver diseases, hepatic fibrosis.

В настоящее время единственной возможностью излечения детей с терминальной печеночной недостаточностью является трансплантация печени [1]. Для дальнейшего исследования механизмов регуляции и нормализации гомеостаза после трансплантации, а также для мониторинга состояния трансплантата и реципиента может быть полезным анализ уровней в плазме крови биомаркеров – молекул, отражающих ключевые процессы взаимодействия трансплантата и организма реципиента.

Одним из перспективных биомаркеров является цитокин-трансформирующий фактор роста бета-1 (TGF- $\beta$ 1), который экспрессируется практически всеми клетками организма и обладает разнонаправленным действием: он участвует в регуляции таких физиологических и патофизиологических процессов, как эмбриогенез, апоптоз, фиброгенез, иммунный ответ и канцерогенез [2]. В печени TGF- $\beta$ 1 действует как ключевой профиброгенный цитокин, стимулируя продукцию различных белков экстрацеллюлярного матрикса. Основным его источником в печени являются активированные звездчатые клетки [3]. При заболеваниях печени концентрация TGF- $\beta$ 1 как в ткани, так и в плазме крови может быть различной: при фиброзе уровень TGF- $\beta$ 1 в ткани печени повышен [4, 5], а его уровень в плазме крови детей с билиарной атрезией, фульминантным гепатитом и циррозом ниже, чем у здоровых детей того же возраста [6].

TGF- $\beta$ 1 участвует в формировании взаимоотношений «хозяин–трансплантат» и регулирует иммунный ответ [7]. Экспериментальные исследования на моделях спонтанной иммунной толерантности трансплантата печени у мышей показывают, что после трансплантации в донорской печени увеличивается количество регуляторных Foxp3+ и  $\gamma\delta$  T-клеток, что сопровождается увеличением продукции ряда цитокинов, в том числе и TGF- $\beta$  [8, 9]. Клинические наблюдения, проведенные Briem-Richter с соавторами [10], выявили тенденцию к повышению уровня TGF- $\beta$ 1 в сыворотке крови реципиентов с хорошей функцией трансплантата печени. Нами получены данные о связи низкого уровня цитокина в крови с развитием дисфункции трансплантата у детей после трансплантации печени [11]; Hussein

и соавт. сообщили о риске развития фиброза трансплантата у реципиентов печени с высоким уровнем TGF- $\beta$ 1 в крови [12, 13].

TGF- $\beta$ 1 обладает плеiotропным действием: профиброгенной активностью в печени и иммуносупрессивным влиянием в крови и в печени, в связи с чем вопрос о связи уровня TGF- $\beta$ 1 в плазме крови с тяжестью заболевания печени и иммунной толерантностью трансплантированной печени требует дальнейшего исследования.

Целью настоящей работы явился анализ связи уровня TGF- $\beta$ 1 в крови с этиологией печеночной недостаточности у детей с врожденными заболеваниями гепатобилиарной системы до и после трансплантации печени.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 135 детей в возрасте от 2 до 73 месяцев (медиана – 8), из них 61 мальчик (45%), с терминальной стадией печеночной недостаточности, развившейся в исходе врожденных заболеваний гепатобилиарной системы. Этиология включала следующие заболевания: атрезия желчевыводящих путей (АЖВП) (n = 75), гипоплазия желчевыводящих путей (ГЖВП) (n = 12), болезнь Байлера (n = 10), синдром Алажилля (n = 9), болезнь Кароли (n = 8) и другие (n = 21), в число которых вошли по 1–3 случая таких заболеваний, как криптогенный цирроз, фульминантный и аутоиммунный гепатит, синдромы Криглера–Наяра и Бадда–Кияри, дефицит  $\alpha$ -1 антитрипсина, гликогеноз и гепатобластома. Группами сравнения служили здоровые дети (n = 12) в возрасте  $10 \pm 6$  месяцев, из них 7 мальчиков (58%), и здоровые взрослые (n = 12) – доноры печени в возрасте  $30 \pm 6$  лет, из них 5 мужчин (42%).

Всем детям с терминальной стадией печеночной недостаточности была проведена операция трансплантации левого латерального сектора печени от живого родственного донора. После трансплантации фрагмента печени пациенты получали 2- или 3-компонентную иммуносупрессивную терапию, включающую такролимус. Донорам печени проводили резекцию левого латерального сектора печени.

Обследование пациентов включало сбор анамнеза, физикальное и лабораторное обследование (биохимический и клинический анализы крови, коагулограмма, вирусологическое и иммунологическое обследование), инструментальные (ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография печени, электрокардиография и др.) и по показаниям дополнительные исследования.

В качестве материала для исследования использовали цитратную плазму крови, которую получали до и через месяц после трансплантации печени. Концентрацию TGF- $\beta$ 1 измеряли с помощью иммуноферментного метода, используя специфический набор реагентов (Bender MedSystems, Австрия).

Морфологическое исследование включало макроскопическое описание и гистологическое исследование образцов печени детей, удаленной перед трансплантацией. Стадию фиброза печени определяли по критериям шкалы METAVIR: F0 – фиброз отсутствует, F1 – звездчатое расширение портальных трактов без образования септ, F2 – расширение портальных трактов с единичными портопортальными септами, F3 – многочисленные портоцентральные септы без цирроза, F4 – цирроз.

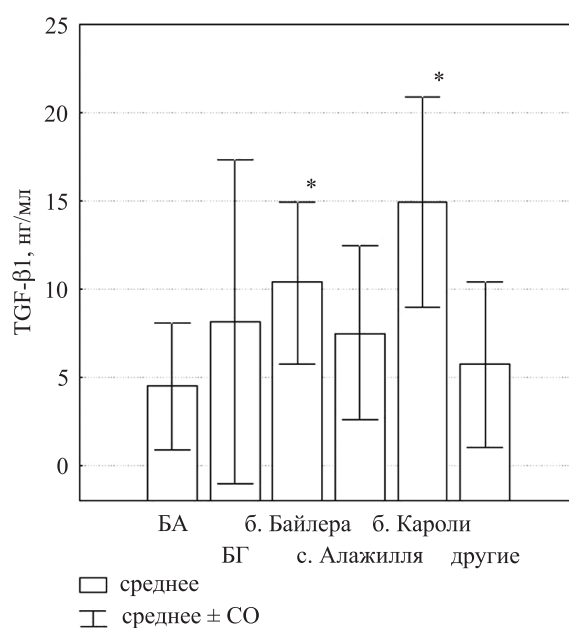
Данные представлены как среднее арифметическое и стандартное отклонение ( $M \pm C.O.$ ). Статистическую обработку данных проводили методами непараметрической статистики: коэффициент корреляции определяли по Спирмену, при сравнении независимых выборок рассчитывали U-критерий Манна–Уитни, для сравнения зависимых переменных применяли парный критерий Вилкоксона. Статистически значимыми считали различия, когда вероятность ошибки составляла менее 0,05 ( $p < 0,05$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Содержание TGF- $\beta$ 1 в плазме крови детей, страдающих терминальной печеночной недостаточностью, развившейся в исходе врожденных заболеваний гепатобилиарной системы, в среднем составляло  $6,3 \pm 5,0$  нг/мл и было достоверно ниже, чем у здоровых детей того же возраста ( $p = 0,001$ ). Уровень цитокина в крови пациентов коррелировал с диагнозом ( $r_s = 0,23$ ,  $p = 0,04$ ) и тяжестью фиброза печени ( $r_s = 0,33$ ,  $p = 0,01$ ).

Уровень TGF- $\beta$ 1 в плазме крови различался у детей с различными заболеваниями печени. Содержание биомаркера в крови детей с АЖВП ( $5,1 \pm 3,6$  нг/мл), ГЖВП ( $7,1 \pm 8,6$  нг/мл), синдромом Алажилля ( $7,5 \pm 4,9$  нг/мл), болезнью Байлера ( $10,4 \pm 4,6$  нг/мл) и другими заболеваниями желчевыводящих путей ( $6,5 \pm 5,6$  нг/мл) было достоверно ниже, чем у здоровых детей ( $p = 0,001$ ,  $p = 0,01$ ,  $p = 0,001$ ,  $p = 0,001$  и  $p = 0,01$  соответственно), тогда как у детей с болезнью Кароли его уровень хоть и имел тенденцию к снижению ( $14,9 \pm 6,0$  нг/мл), но статистически не

отличался от такового у здоровых детей ( $p = 0,11$ ). У пациентов с АЖВП наблюдался самый низкий уровень цитокина; при ГЖВП, синдроме Алажилля и других заболеваниях его уровень статистически не отличался от такового при АЖВП ( $p = 0,29$ ,  $p = 0,14$ ,  $p = 0,24$  соответственно), а при болезни Байлера и болезни Кароли уровень TGF- $\beta$ 1 был достоверно выше, чем при АЖВП ( $p = 0,01$ ,  $p = 0,001$  соответственно) (рис. 1). Можно полагать, что различия в уровне биомаркера обусловлены особенностями заболевания. При АЖВП, ГЖВП и синдроме Алажилля нарушен отток желчи в силу различных причин, таких как облитерация или гипоплазия желчных путей, а при болезни Байлера транспорт желчных кислот нарушен в связи с генетическим дефектом, вызывающим дефицит мембраносвязанного фермента АТФазы. Все перечисленные состояния приводят к холестазу различной степени тяжести, циррозу печени и другим серьезным осложнениям, таким как тромбоз и портальная гипертензия. При болезни Кароли, напротив, желчные протоки расширены, ток желчи усилен, и это ведет к образованию желчных камней, инфицированию кист и холангиту, но не вызывает тромбозов и портальной гипертензии. Допустимо предположить, что низкий уровень цитокина в крови является следствием холестаза, приводящего к повышенному содержанию желчных кислот в крови и нарушению всасывания в кишечнике жирорастворимых витаминов.



\* –  $p < 0,05$  в сравнении с БА

БА – билиарная атрезия, БГ – билиарная гипоплазия

Рис. 1. Уровень TGF- $\beta$ 1 в плазме крови детей с различными врожденными заболеваниями гепатобилиарной системы

Fig. 1. TGF- $\beta$ 1 plasma level in children with different etiology of liver disease

Таблица

**Корреляция уровня TGF- $\beta$ 1 с рутинными лабораторными показателями  
и в крови реципиентов до, через месяц и через год после ТП**  
**Correlation between TGF- $\beta$ 1 blood plasma level and laboratory variables before, one month  
and one year after LT**

Показатели	Значение			Коэффициент корреляции		
	До ТП	Через месяц	Через год	До ТП	Через месяц	Через год
Общ. белок, г/л	76,5 $\pm$ 9,7	72,6 $\pm$ 9,3	68,1 $\pm$ 7,7	0,19	-0,10	0,21
Альбумин, г/л	41,1 $\pm$ 8,6	41,2 $\pm$ 5,6	39,8 $\pm$ 4,3	0,17	-0,02	0,12
Прямой билирубин, мкмол/л	162,5 $\pm$ 158,8	3,9 $\pm$ 3,4	3,0 $\pm$ 2,2	-0,18	-0,05	-0,10
Общий билирубин, мкмол/л	329,5 $\pm$ 268,6	22,0 $\pm$ 21,4	14,5 $\pm$ 10,3	-0,09	-0,31*	-0,31
Гемоглобин, г/л	93,4 $\pm$ 16,1	90,1 $\pm$ 13,1	112,3 $\pm$ 15,2	-0,03	0,05	-0,19
ЩФ, МЕ/л	469,5 $\pm$ 343,9	319,0 $\pm$ 192,2	456,8 $\pm$ 275,3	0,20	-0,11	0,33
АЛТ, МЕ/л	132,5 $\pm$ 127,7	40,2 $\pm$ 36,5	38,4 $\pm$ 23,2	0,25	-0,13	0,08
АСТ, МЕ/л	184,3 $\pm$ 146,4	44,7 $\pm$ 35,5	42,6 $\pm$ 13,6	0,21	-0,23	0,04
ГГТ, МЕ/л	151,6 $\pm$ 88,2	52,3 $\pm$ 27,0	31,0 $\pm$ 28,6	0,07	0,03	0,07
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	7,8 $\pm$ 3,9	8,5 $\pm$ 3,6	8,4 $\pm$ 3,9	-0,17	0,06	0,08
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	3,3 $\pm$ 0,5	3,3 $\pm$ 0,5	4,2 $\pm$ 0,7	-0,01	-0,05	-0,20
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	225,5 $\pm$ 114,4	284,7 $\pm$ 133,6	257,0 $\pm$ 102,9	0,06	0,16	-0,16
Лимфоциты, %	35,5 $\pm$ 13,5	55,9 $\pm$ 17,7	36,0 $\pm$ 19,8	0,30	0,38*	0,09

*Примечание.* ЩФ – щелочная фосфатаза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза; \* –  $p < 0,05$ .

Анализ связи уровня TGF- $\beta$ 1 в плазме крови детей – реципиентов печени до, через месяц и через год после ТП с рутинными лабораторными параметрами (содержание в крови общего белка, альбумина, общего и свободного билирубина, гемоглобина, активности щелочной фосфатазы, АЛТ, АСТ, ГГТ, количества лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов и процент лимфоцитов) показал наличие статистически достоверных корреляций ( $p < 0,05$ ) через месяц после ТП: отрицательной – с уровнем общего билирубина ( $r_s = -0,31$ ) и положительной – с процентом лимфоцитов в крови ( $r_s = 0,38$ ); в остальных случаях достоверных корреляций не обнаружено (табл.). Полученные результаты о связи уровня цитокина в крови – негативно с концентрацией в крови билирубина и позитивно с количеством лимфоцитов – согласуются с выявленной зависимостью уровня TGF- $\beta$ 1 в плазме крови от этиологии заболевания.

Морфологическое исследование удаленной перед трансплантацией печени (рис. 2) показало, что у 8% исследованных детей был идентифицирован фиброз первой степени – F1; у 16% – F2; у 14% – F3 и у 62% – F4. Степень фиброза печени достоверно коррелировала с диагнозом ( $r_s = 0,39$ ,  $p = 0,003$ ): у пациентов с АЖВП чаще обнаруживался фиброз 4-й степени (цирроз). У пациентов со всеми заболеваниями встречался фиброз всех 4 степеней тяжести. Уровень TGF- $\beta$ 1 в плазме крови пациентов с фиброзом различной степени тяжести был достоверно ниже, чем у здоровых детей того же возраста ( $p = 0,001$  для всех степеней фиброза). Концентра-

ция TGF- $\beta$ 1 в плазме крови различалась при фиброзах различной степени: у пациентов с минимальной степенью фиброза (F1) уровень TGF- $\beta$ 1 в плазме крови составлял  $3,1 \pm 1,7$  нг/мл; у пациентов с F2 и F3 уровень цитокина был достоверно выше, чем при F1 ( $10,9 \pm 6,5$  нг/мл,  $p = 0,02$  и  $8,7 \pm 5,2$  нг/мл,  $p = 0,04$  соответственно). У пациентов с циррозом печени (F4) уровень TGF- $\beta$ 1 был ниже, чем при F2 и F3 ( $p = 0,03$  и  $p = 0,047$  соответственно) и не отличался от такового у детей с F1 ( $5,2 \pm 4,7$  нг/мл,  $p = 0,33$ ) (рис. 3). Таким образом, уровень исследуемого биомаркера в плазме крови при F1 и F4, когда фиброгенеза практически еще или уже нет, отличается от такового при F2 и F3, когда идет активный процесс фиброгенеза. Можно полагать, что увеличение уровня TGF- $\beta$ 1 крови отражает процесс активного фиброгенеза в печени, что согласуется с результатами других авторов, показавшими связь уровня TGF- $\beta$ 1 крови со средними, но не крайними степенями фиброза, у пациентов с гепатитом С [14].

Трансплантация печени приводила к повышению уровня TGF- $\beta$ 1 в плазме крови у подавляющего большинства детей-реципиентов: через месяц после операции он в среднем составлял  $11,5 \pm 10,8$  нг/мл ( $p = 0,001$  по сравнению с уровнем до трансплантации), хотя и оставался достоверно ниже, чем у здоровых детей ( $p = 0,001$ ). После трансплантации печени уровень TGF- $\beta$ 1 в плазме крови детей не зависел от пола ( $r_s = -0,12$ ,  $p = 0,26$ ), возраста ( $r_s = 0,04$ ,  $p = 0,71$ ), исходного заболевания ( $r_s = 0,08$ ,  $p = 0,43$ ) или исходной степени фиброза ( $r_s = -0,01$ ,  $p = 0,95$ ).

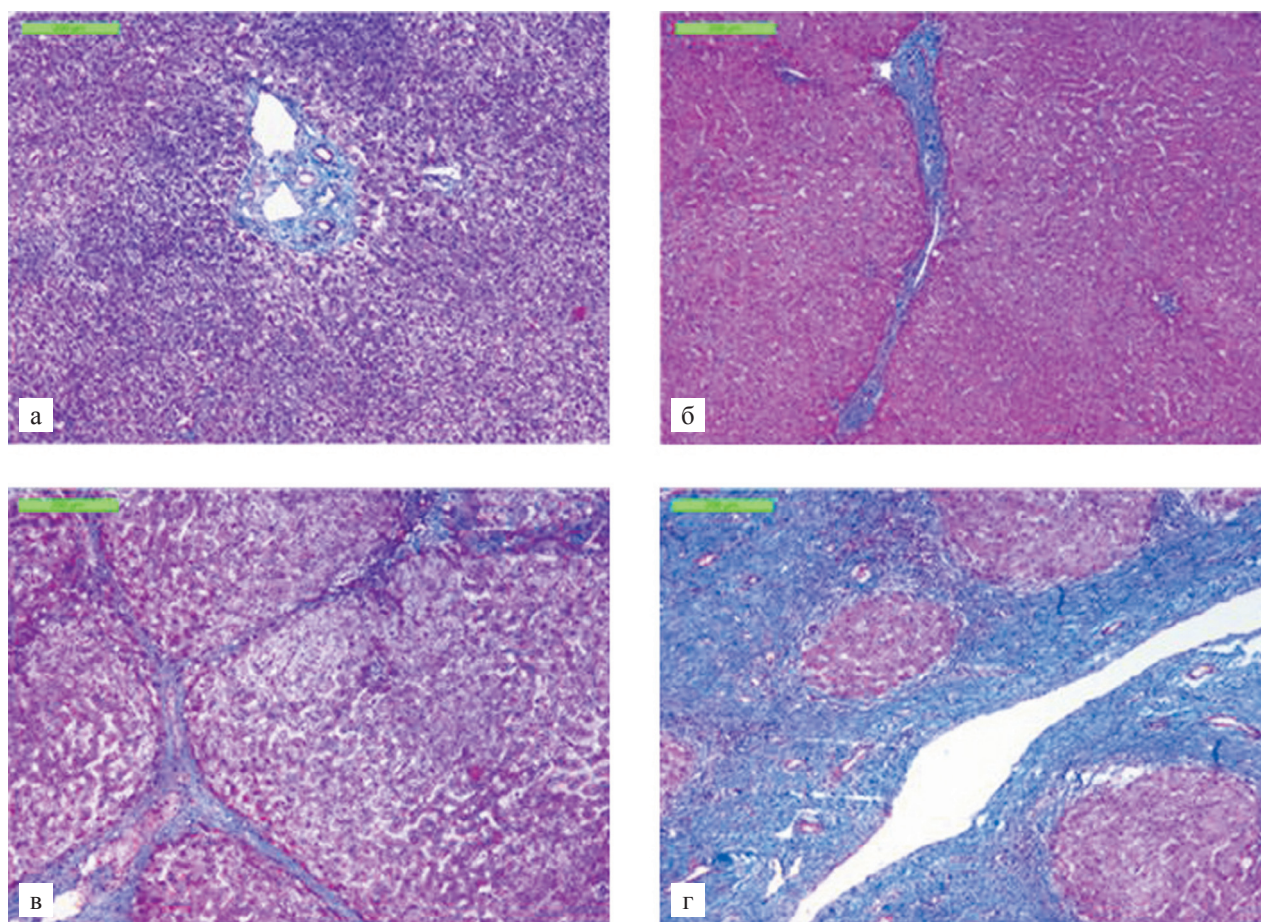
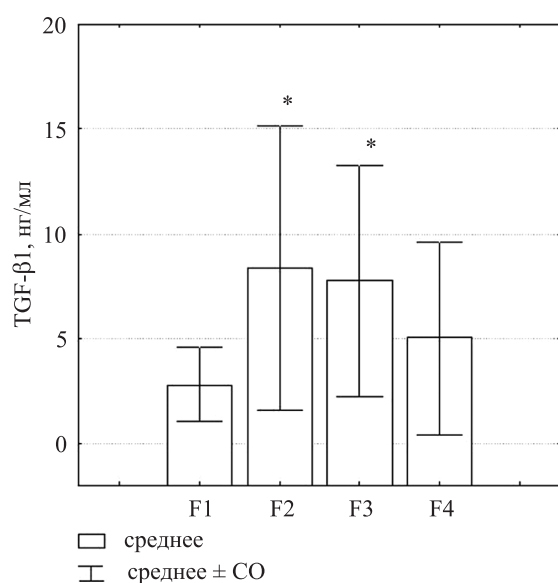


Рис. 2. Морфологический анализ образцов печени, удаленной у детей с врожденными заболеваниями гепатобилиарной системы с различной тяжестью фиброза (а – F1; б – F2; в – F3, г – F4). Окраска трихромом по Массону.  $\times 10$

Fig. 2. Morphologic analysis of liver, removed from children with liver disease in different stages of fibrosis (a – F1; б – F2; в – F3; г – F4). Masson's trichrome stain.  $\times 10$



\* –  $p < 0,05$  в сравнении с F1

Рис. 3. Уровень TGF-β1 в плазме крови детей с фиброзом печени различной степени

Fig. 3. TGF-β1 plasma level in children with different hepatic fibrosis score

Уровень TGF-β1 в плазме крови детей увеличивался в различной степени, но не отличался у пациентов с исходно различной степенью фиброза печени.

Резекция доли печени у здоровых взрослых родственных доноров не приводила к изменению среднего уровня TGF-β1 в плазме крови через месяц после операции ( $12,9 \pm 11,7$  нг/мл,  $p = 0,20$ ) по сравнению с уровнем до резекции, однако индивидуальная динамика уровня цитокина была разнонаправленной (рис. 4). Полученный результат позволяет полагать, что сама хирургическая операция по резекции доли печени не оказывает значимого влияния на уровень TGF-β1 в плазме крови через месяц после операции, а увеличение уровня биомаркера после трансплантации печени у детей связано с функционированием донорской печени.

Результаты настоящего исследования позволяют заключить, что у детей с терминальной стадией печеночной недостаточности в исходе врожденных заболеваний печени и желчевыводящих путей уровень TGF-β1 в плазме крови ниже, чем у здоровых детей того же возраста, и зависит от этиологии заболевания. Уровень TGF-β1 в плазме крови детей с

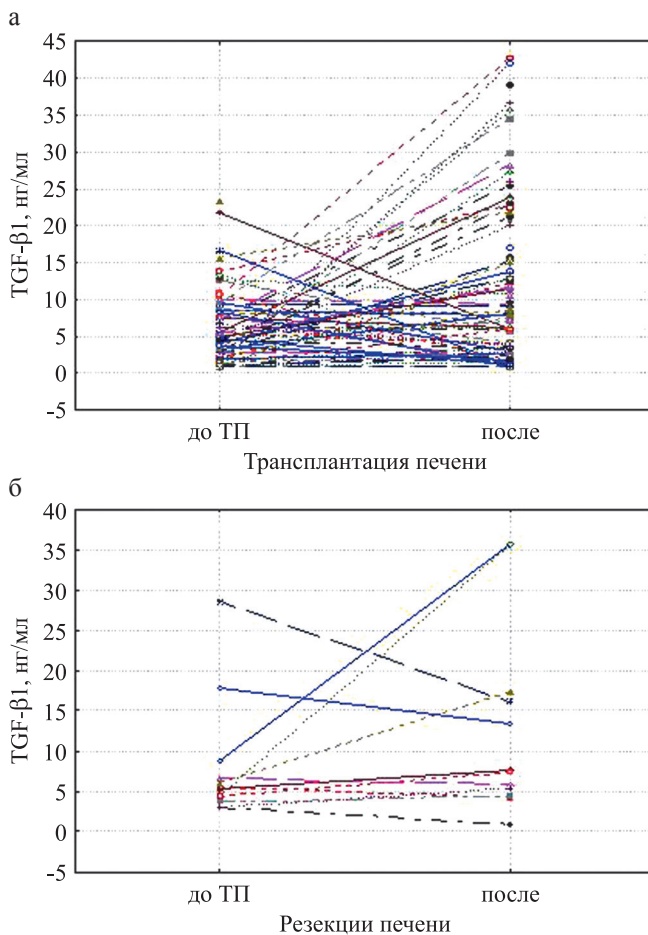


Рис. 4. Уровень TGF-β1 в плазме крови реципиентов (а) и доноров (б) до и через месяц после операции

Fig. 4. TGF-β1 plasma level in recipients (a) and in donors (b) before and one month after surgery

терминальной стадией печеночной недостаточности связан с тяжестью фиброза печени: при фиброзе 1-й и 4-й степени его уровень ниже, чем при фиброзе 2-й и 3-й степени. После трансплантации печени уровень TGF-β1 в плазме крови детей увеличивается вне зависимости от исходного диагноза и степени тяжести фиброза печени, что, очевидно, связано с функционированием донорской печени. Измерение уровня TGF-β1 в плазме крови детей – реципиентов печени может иметь клиническое значение для мониторинга состояния трансплантата печени.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Готье СВ. Трансплантология: итоги и перспективы. Том VI. 2014 год. М.–Тверь: Триада, 2015. 448. Gautier SV: Transplantologia: itogi i perspektivy. Tom VI. 2014 god. M.–Tver: Triada, 2015. 448. [In Russian]
2. Blobe GC, Schieman WP, Lodish HF. Role of transforming growth factor beta in human disease. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342 (18): 1350–1358.
3. 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.

4. Annoni G, Weiner FR, Zern MA. Increased transforming growth factor-beta 1 gene expression in human liver disease. *J. Hepatol.* 1992; 14 (2–3): 259–264.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Шевченко ОП, Цирульниковая ОМ, Курабекова РМ, Цирульниковая ИЕ, Олефиренко ГА, Готье СВ. Уровень трансформирующего фактора роста β1 в плазме крови детей – реципиентов печени и его связь с функцией трансплантата. *Иммунология.* 2015; 36 (6): 343–347. Shevchenko OP, Tsirulnikova OM, Kurabekova RM, Tsirulnikova IE, Olefirenko GA, Gautier SV. Blood plasma level of transforming growth factor β1 in pediatric liver transplant recipients and its relationship with graft function. *Immunologiya.* 2015; 36 (6): 343–347. [In Russian (abstract in English)]
12. Hussein MH, Hashimoto T, Abdel-Hamid Daoud G, Kato T, Hibi M, Tomishige H et al. Pediatric patients receiving AB0-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. 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.
14. 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): e23218. doi: 10.1371/journal.pone.0023218.

Статья поступила в редакцию 7.07.2016 г.  
The article was submitted to the journal on 7.07.2016