

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

УДК 575.174.015.3:616.36

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ (*TNF*, *IL6*) И ИХ РЕЦЕПТОРОВ (*TNFRSF1A*, *TNFRSF1B*, *IL6R*) И НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ

Л. В. Топчиева¹, И. В. Курбатова¹, О. П. Дуданова²,
А. А. Соколовская², А. А. Шиповская²

¹ Институт биологии Карельского научного центра РАН, Петрозаводск

² Петрозаводский государственный университет

Провоспалительные цитокины (фактор некроза опухоли альфа (TNF α) и интерлейкин 6 (IL6)) играют значительную роль в этиологии и патогенезе неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), поскольку способны стимулировать воспаление, а также регулировать апоптоз и некроз клеток печени, индуцировать фиброз. Цитокины осуществляют свои функции в организме через взаимодействие с мембраносвязанными и растворимыми рецепторами на поверхности клеток, причем растворимые формы рецепторов могут действовать как антагонисты и как усилители их биологических эффектов. Различия в уровне цитокинов, а также растворимых и мембраносвязанных цитокиновых рецепторов могут определяться наличием мутаций в разных областях соответствующих генов. Это может оказывать влияние на формирование сигнального пути, определяющего судьбу клеток (т. е. выживание, апоптоз или некроз), и, соответственно, на развитие и прогрессирование НАЖБП, некоторые формы которой, в частности стеатогепатит и цирроз, сопровождаются усилением апоптоза клеток печени. Однако вопрос о том, влияет ли полиморфизм генов *TNF* и *IL6*, а также рецепторов TNF и IL6 на развитие и прогрессирование НАЖБП, в настоящее время изучен очень слабо. В статье представлены имеющиеся современные данные литературы о связи полиморфизма генов *TNF*, *IL6*, *TNFRSF1A*, *TNFRSF1B*, *IL6R* с развитием неалкогольной жировой болезни печени.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени; воспаление; цитокины; фактор некроза опухоли альфа; интерлейкин 6; рецепторы цитокинов; полиморфизм генов.

L. V. Topchieva, I. V. Kurbatova, O. P. Dudanova, A. A. Sokolovskaya, A. A. Shipovskaya. GENE POLYMORPHISM OF PROINFLAMMATORY CYTOKINES (*TNF*, *IL6*) AND THEIR RECEPTORS (*TNFRSF1A*, *TNFRSF1B*, *IL6R*): IMPLICATIONS FOR NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

Proinflammatory cytokines (tumor necrosis factor alpha (TNF α) and interleukin 6 (IL6)) play an important role in the etiology and pathogenesis of non-alcoholic fatty liver dis-

ease (NAFLD), since they can promote inflammation and regulate apoptosis and necrosis of liver cells, induce fibrosis. Cytokines perform their functions through interaction with membrane-bound and soluble receptors on the cell surface, and the soluble forms of receptors may act as antagonists or as enhancers of their biological effects. Differences in the level of cytokines and soluble and membrane-bound cytokine receptors may be due to the presence of mutations in different regions of the corresponding genes. This may influence the formation of the signaling pathway that determines the fate of cells (i. e., survival, apoptosis or necrosis) and, accordingly, the development and progress of NAFLD, some forms of which, in particular steatohepatitis and cirrhosis, involve intensified hepatic cell death. However, the question of whether the polymorphism of *TNF*, *IL6* genes and their receptors affects NAFLD development and progress currently remains largely uninvestigated. This paper presents current data from the literature investigating the relationship between *TNF*, *IL6*, *TNFRSF1A*, *TNFRSF1B*, *IL6R* gene polymorphism and the development of non-alcoholic fatty liver disease.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease; inflammation; cytokines; tumor necrosis factor alpha; interleukin-6; cytokine receptors; gene polymorphism.

Роль TNF α и IL6 в развитии неалкогольной жировой болезни печени

В последнее время появляется все больше данных о том, что многие хронические неинфекционные заболевания сопровождаются воспалением, которое характеризуется как защитно-приспособительная гомеостатическая реакция организма на повреждение [Висмонт, 2006]. Однако воспаление может выступать не только в качестве защитной реакции организма, но и играть важную роль в индукции патологических процессов в организме. Например, считается, что хроническое воспаление является причиной примерно 25 % всех злокачественных опухолей [Kidane et al., 2014].

Воспалению также отводится важная роль в возникновении и прогрессировании неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) [Giannitrapani et al., 2011]. Неалкогольная жировая болезнь печени – заболевание, представленное несколькими клинико-морфологическими формами – стеатоз, протекающий зачастую бессимптомно, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), фиброз, цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) [Braunersreuther et al., 2012]. Главные механизмы сложного патогенеза НАЖБП представлены формированием инсулинорезистентности, цитотоксическим действием избытка свободных жирных кислот и воспалением [Giannitrapani et al., 2013]. Если стеатоз печени характеризуется доброкачественным клиническим течением, то стеатогепатит отличается прогрессирующим течением с возможным развитием цирроза печени и даже гепатоцеллюлярной карциномы. Развитие патологических процессов при НАЖБП, в отличие от хронических заболеваний другой этиологии (вирусной, аутоиммунной, алкогольной), происходит более

медленными темпами. Действительно, НАЖБП наблюдается у 20–74 % детей и подростков с избыточным весом, свидетельствуя о том, что эта болезнь может начинаться очень рано и требуется достаточно длительное время для ее прогрессирования [Braunersreuther et al., 2012].

Развитие воспалительного процесса в организме обусловлено комплексом физиологически активных веществ, образующихся в очаге повреждения и опосредующих действие флогенных факторов, получивших название «медиаторов воспаления», которые классифицируются как по скорости включения в процесс воспаления, так и по происхождению (гуморальные или клеточные). Интерлейкины и монокины (например, интерлейкин 1 бета (IL1 β), фактор некроза опухоли (TNF α) и др.) относятся к клеточным медиаторам воспаления. Эти белки вырабатываются в основном макрофагами, моноцитами, нейтрофильными гранулоцитами и влияют на синтез простагландинов, фагоцитоз, пролиферацию и активацию фибробластов, оказывают пирогенный эффект [Roth, DeSouza, 2001; Gaur, Aggarwal, 2003; Brito et al., 2016].

Основными медиаторами воспалительного процесса при прогрессировании НАЖБП являются цитокины. Некоторым из них, например, интерлейкину 6 (IL6) и фактору некроза опухоли альфа, отводится ключевая роль в этом процессе [Fernández-Real et al., 2000; Braunersreuther et al., 2012]. В нормальных физиологических условиях в печени цитокины продуцируются в минимальных концентрациях. Однако различные патофизиологические стимулы, такие как накопление в клетках печени липидов, свободных радикалов, а также поступление в печень кишечных эндотоксинов, способствуют увеличению содержания

провоспалительных молекул. Провоспалительные цитокины способны стимулировать воспаление, а также регулировать апоптоз и некроз клеток печени, индуцировать фиброз [Par, Par, 2005; Soraci et al., 2006; Braunersreuther et al., 2012].

Члены семейства TNF-белков, в том числе TNF α , CD95L, TRAIL (TNFSF10) – наиболее известные индукторы смерти гепатоцитов. TNF α продуцируется в больших количествах кровяными клетками в ответ на бактериальные инфекции или действие липополисахарида. Считается, что TNF α является ключевым фактором в развитии НАЖБП, в частности неалкогольного стеатогепатита (НАСГ). В печени этот цитокин секретируется непосредственно гепатоцитами и клетками Купфера. Другим важным источником TNF α является висцеральная жировая ткань.

TNF α синтезируется в виде трансмембранного белка II типа, с молекулярной массой 26 кДа (mTNF, membrane-bound TNF), состоящего из 233 аминокислот. Из этих аминокислот первые 76 действуют как сигнальный пептид, направляющий белок в сторону плазматической мембраны. Мембраносвязанный TNF может взаимодействовать с металлопротеазой TACE (TNF-alpha-converting enzyme), которая играет важную роль в развитии млекопитающих. Эта металлопротеаза также участвует в расщеплении некоторых других белков, в том числе рецепторов TNF. Расщепление TACE по аминокислотным остаткам Ala-66 и Val-67 mTNF приводит к образованию растворимой формы цитокина (sTNF, soluble TNF) с молекулярной массой 17 кДа, которая сохраняет свою биологическую активность. Растворимые и мембраносвязанные формы TNF сосуществуют в виде моно-, ди- и тримерных белков, причем биологической активностью обладают именно тримерные формы [Bodmer et al., 2002].

Рядом авторов отмечено повышение содержания TNF α в плазме крови пациентов с неалкогольным стеатогепатитом по сравнению со здоровыми донорами, что может способствовать развитию у них воспаления и инсулинорезистентности [Hui et al., 2004]. Так, в работе Hotamisligil с соавторами показана взаимосвязь между экспрессией TNF α и инсулинорезистентностью при данном заболевании [Hotamisligil et al., 1995]. Один из механизмов формирования инсулиновой резистентности посредством TNF α заключается в том, что этот цитокин активирует ядерный транскрипционный фактор NF- κ B в адипоцитах и гепатоцитах, что ведет к усилению фосфорилирования инсулинового рецептора I типа, нарушению связывания

инсулина с рецептором, уменьшению активности глюкозного транспортера типа 4 (GLUT4) и фосфоинозитол-3 киназы и, таким образом, снижению захвата и утилизации глюкозы клетками, нарастанию гипергликемии и развитию инсулинорезистентности [Hui et al., 2004; Plomgaard et al., 2005]

Интересно, что у пациентов с НАСГ уровень TNF α коррелировал не только с инсулинорезистентностью, но и со степенью фиброза печени [Hotamisligil et al., 1995; Dandona et al., 1998; Crespo et al., 2001; Lesmana et al., 2009], который является следствием ее хронического повреждения. Известно, что TNF α стимулирует гормон-чувствительную липазу, тем самым способствуя увеличению содержания в плазме свободных жирных кислот и их притоку в печень. В гепатоцитах, накапливающих эти молекулы, могут индуцироваться процессы программируемой клеточной смерти. Звездчатые клетки мигрируют к месту повреждения, поглощают апоптотические тела и трансформируются в миофибробласты, которые в активированном состоянии секретируют внеклеточный матрикс и таким образом способствуют образованию рубцов в печени [Czaja, 2014].

Однако, как показывают данные литературы, вопрос о вовлечении TNF α в инсулинорезистентность при НАЖБП остается спорным. Например, некоторые исследователи не выявили какую-либо корреляцию между уровнем этого цитокина и инсулинорезистентностью [Bruun et al., 2003]. Кроме того, использование для лечения больных антител к TNF α не привело к улучшению инсулиновой чувствительности [Ofei et al., 1996; Bernstein et al., 2006].

Наряду с TNF α к основным медиаторам воспалительного процесса при прогрессировании НАЖБП относится другой провоспалительный цитокин – интерлейкин 6 [Braunersreuther et al., 2012]. Интерлейкин 6 является плеiotропным цитокином, экспрессирующимся во многих провоспалительных клетках в ответ на различные стимулы. Он участвует в регуляции большого количества биологических процессов, включая формирование инсулинорезистентности и развитие воспаления. Интерлейкин 6 относят к «гепатоцитактивирующим факторам», известно о его способности индуцировать синтез провоспалительных (острофазных) белков, таких как фибриноген и С-реактивный белок [Yoneda et al., 2007; Milner et al., 2009].

Интерлейкин 6 играет важную роль в активации Т-клеточного ответа, способствуя развитию воспаления, которое ассоциировано с широким рядом заболеваний [Neurath, Finotto, 2011]. С этой точки зрения он представляется

потенциальным медиатором воспаления при НАЖБП. В более ранних исследованиях были получены свидетельства протективной роли данного цитокина при фиброзе печени, поскольку он способствует пролиферации гепатоцитов и их защите от окислительного стресса и митохондриальной дисфункции [Cressman et al., 1996; El-Assall et al., 2004]. Однако в последующем было показано, что экспрессия IL6 в печени пациентов с НАСГ была значительно выше, чем в печени больных стеатозом или здоровых людей [Wieckowska et al., 2008]. Причем экспрессия IL6 в печени позитивно коррелировала с тяжестью воспаления, фиброзом и уровнем этого белка в плазме [Wieckowska et al., 2008]. Повышенное содержание интерлейкина 6 в плазме больных НАЖБП отмечено и другими авторами [Kugelmas et al., 2003; Abiru et al., 2006; Haukeland et al., 2006]. Так же как и в случае с TNF α , обнаружена корреляция между уровнем этого цитокина и инсулинорезистентностью [Kopp et al., 2003]. Однако роль интерлейкина 6 в развитии НАЖБП пока не совсем ясна. Так, имеются результаты, показывающие отсутствие различий в уровне этого цитокина в плазме крови больных диабетом 2 типа с НАСГ, имеющих признаки фиброза печени, по сравнению с больными без НАСГ или со слабым фиброзом [Leite et al., 2013]. Не было обнаружено различия в содержании IL6 в плазме и экспрессии гена *IL6* в клетках печени у пациентов с НАСГ и стеатозом [Yoneda et al., 2007; Fitzpatrick et al., 2012]. То есть пока полностью не доказано, что повышенный уровень этого цитокина имеет значение в прогрессировании НАЖБП.

По данным современной литературы, интерлейкин 6 играет двойственную роль в развитии и прогрессировании неинфекционных заболеваний печени. Так, показано, что IL6 через STAT3-зависимый путь регулирует экспрессию антиапоптотических белков, таких как Bcl-2, Bcl-xL, Mcl-1L, FLIP и другие [Taub, 2003]. Кроме этого, интерлейкин 6 оказывает ингибирующий эффект в отношении цитотоксических Т-клеток, запускающих процессы апоптоза [Sun et al., 2004]. Тем не менее, по другим данным, повышенный уровень IL6 может вызвать увеличение концентрации активных форм кислорода, выступающих в качестве индукторов программируемой клеточной смерти, способствовать изменениям в составе липидов и их окисленным формам и, как следствие, атерогенезу [Fernandez-Real et al., 2000]. Таким образом, с одной стороны, участвуя в поддержании баланса между пролиферацией и апоптозом, он участвует в регенерации печени,

а с другой стороны, он может способствовать повреждению этого органа, стимулировать процессы апоптоза гепатоцитов, индуцировать инсулинорезистентность.

Полиморфизм генов цитокинов и НАЖБП

Развитие воспаления, его выраженность, характер, течение и исход определяются не только силой флогогенного раздражителя и его особенностями, но и реактивностью организма, условиями, конкретными обстоятельствами его возникновения и развития [Висмонт, 2006]. Генетический фактор, вероятно, также играет важную роль в этом процессе. Об этом свидетельствуют данные об ассоциации полиморфных маркеров генов цитокинов и их рецепторов с развитием ряда полигенных заболеваний, сопровождающихся воспалением, в том числе и неинфекционных заболеваний печени [Wang et al., 2012]. Полиморфизм генов цитокинов и их рецепторов также может влиять на тяжесть и исход заболеваний [Герасимова и др., 2015], эффективность лечения [Chen et al., 2015].

Гены цитокинов высокополиморфны. В большинстве исследований по ассоциации полиморфизма генов цитокинов с развитием полигенных заболеваний рассматривается влияние мутаций в промоторной области этих генов, поскольку они могут привести к изменению связывания с этой областью ДНК транскрипционных факторов и в итоге к снижению или, напротив, повышению транскрипционной активности и изменению содержания соответствующих белков [Fishman et al., 1998; Karimi et al., 2009]. Например, обнаружена связь -238G>A полиморфизма гена *TNF* с НАЖБП [Hu et al., 2009; Wang et al., 2012]. Выявлено влияние полиморфных маркеров -863C>A и -1031C>T гена *TNF* на развитие неалкогольного стеатогепатита [Tokushige et al., 2007]. Показано, что -308G>A полиморфизм гена *TNF* ассоциирован с инсулинорезистентностью и гистологическими изменениями при НАЖБП [Aller et al., 2011]. Имеются работы, посвященные вкладу мутаций в промоторной части гена *IL6* в формирование неинфекционных болезней печени. Показано, что у белокожих европейцев, больных неалкогольным стеатогепатитом и гепатокарциномой, частота С аллеля по -174G>С маркеру гена *IL6* значительно выше, чем у здоровых людей, что может быть предиктором развития у них этих заболеваний [Carulli et al., 2009; Giannitrapani et al., 2011]. Также установлена ассоциация -174G>С полиморфизма гена *IL6* с развитием НАСГ в российской популяции; у носителей аллеля С достоверно повышен риск развития

НАСГ [Курбатова и др., 2016б]. Однако в других работах не удалось выявить связь этого полиморфизма с развитием НАСГ и фиброза печени [Cengiz et al., 2014].

Следует отметить, что исследования, посвященные связи полиморфизма генов *TNF* и *IL6* с развитием НАЖБП, немногочисленны и носят противоречивый характер. Например, одни авторы выявили связь -238G>A маркера гена *TNF* с НАЖБП [Valenti et al., 2002; Wang et al., 2012], другие – нет [Chen et al., 2011; Chowdhury et al., 2013]. Разногласие в данных по влиянию полиморфизма генов цитокинов на генетическую предрасположенность к НАЖБП можно объяснить особенностями распределения частот аллелей и генотипов в разных популяциях. Например, соотношение частот аллелей (А к G) по -308G>A полиморфному маркеру гена *TNF* в группе здоровых жителей Китая составляет 3,3 %, у населения Азиатско-Тихоокеанского региона – 1,2–7 %, а в других популяциях – 12,8–23,7 % [Zhou et al., 2010]. Генотип AA по данному маркеру не регистрируется у людей, живущих в Азиатско-Тихоокеанском регионе, однако встречается с частотой 1,2–7,9 % у представителей других народностей [Zhou et al., 2010].

Другой причиной, по которой не удается выявить ассоциативную связь между полиморфизмом генов цитокинов и развитием НАЖБП, может быть выбор методического подхода для ее оценки. В большинстве исследований оценивается влияние единичных мутаций. В последнее время стали все чаще появляться работы, в которых прослеживается связь между носительством комплекса генотипов по разным маркерам одного и того же гена (гаплотипами) и генетической предрасположенностью к неалкогольной жировой болезни печени [Tokushige et al., 2007]. Так, если оценивался вклад единичных мутаций в промоторной части гена *TNF* (например, -1031T>C, -863C>A, -857C>T, -308G>A, -238G>A однонуклеотидных замен) в развитие гепатоцеллюлярной карциномы у жителей Кореи, то связь полиморфизма этого гена с развитием данного заболевания выявить не удалось [Shin et al., 2015]. Однако эти же авторы показали, что у носителей комбинации определенных генотипов по указанным полиморфным маркерам гена *TNF* (например, -1031, -308, -238) значительно повышен риск развития ГЦК.

Рецепторы TNFα и IL6

Белки семейства TNF проявляют свои биологические эффекты посредством взаимо-

действия с трансмембранными рецепторами суперсемейства TNFR (TNF receptor) [Locksley et al., 2001]. Все эти белки характеризуются наличием богатых цистеином доменов во внеклеточной области. Данные домены ответственны за связывание TNF с соответствующими лигандами. Есть две основные группы суперсемейства TNFR: первая группа включает рецепторы смерти, названные так из-за наличия в их внутриклеточной области домена смерти, который вовлечен в индукцию клеточной гибели; вторая группа образована рецепторами, которые не имеют домен смерти во внутриклеточной области. Скорее всего, они имеют так называемый домен TIM (TRAF interaction motif), с помощью которого они связывают TRAF-белки (TNF receptor adaptor factor). Белки TRAF являются основными медиаторами анти-апоптозной функции рецепторов надсемейства TNF [MacEvan, 2002; Cabal-Hierro, Lazo, 2012]. Рецепторы суперсемейства TNFR неспособны сами вызвать биологический ответ. Для активирования внутриклеточных путей им необходимо связываться с белками-адаптерами [Locksley et al., 2001]. Среди этих адаптерных белков можно выделить два различных типа:

а) группа белков-адаптеров, содержащих домен смерти, таких как TRADD (TNF receptor associated protein with death domain) или FADD (fas associated protein with death domain), вовлеченных в передачу сигнала от рецепторов смерти;

б) группа белков-адаптеров, которые не имеют домен смерти. К ним относятся TRAF-белки, которые могут взаимодействовать с рецепторами или непосредственно через TIM-домены, присутствующие в рецепторах, или косвенно через другой белок-адаптер, выступающий в роли интермедиатора. Связывание этих белков-адаптеров с TNFR предполагает активацию различных путей, ведущих к активации NF-κB (nuclear factor κB) или AP-1 (activator protein-1), а также индукцию процессов клеточной гибели путем апоптоза или некроптоза [Cabal-Hierro, Lazo, 2012].

Рецепторы суперсемейства TNFR способны инициировать широкий спектр биологических реакций. В зависимости от типа клеток и окружающих тканей активация специфических TNFR может запускать различные биологические ответы, такие как клеточная гибель или выживание. С TNFα могут взаимодействовать два рецептора (TNFR1 и TNFR2), которые сильно различаются по спектру экспрессии (тканеспецифичности) и по сигналингу, а также по способности взаимодействовать с растворимой формой TNFα. sTNF активирует только TNFR1,

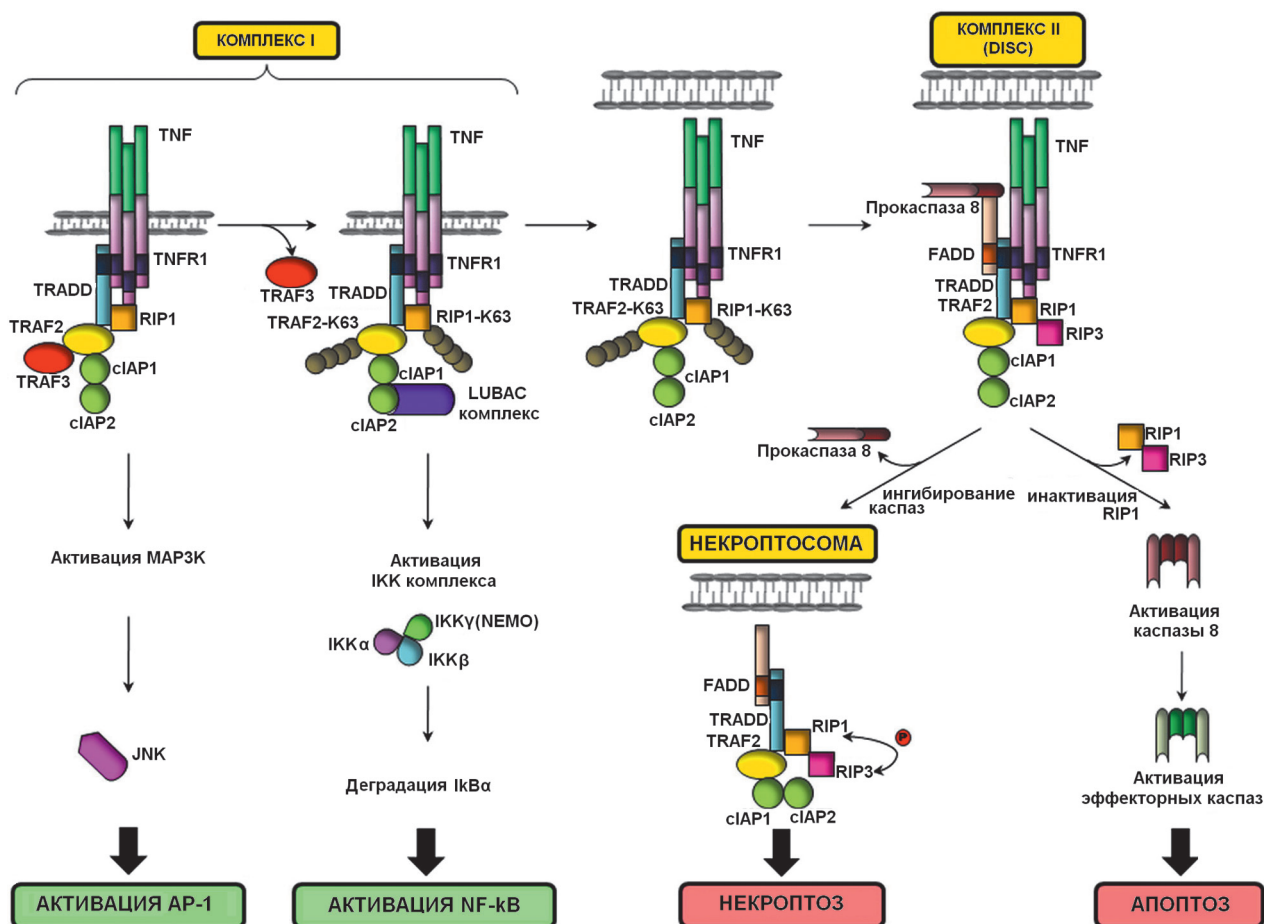


Рис. 1. Сигнальные комплексы TNFRI [Cabal-Hierro, Lazo, 2012]

а mTNF может активировать и TNFRI, и TNFRII. Так, при присоединении TNF к TNFRI последовательно образуются два различных сигнальных комплекса TNF-рецепторов, разделенные во времени и пространстве. Первый из них (комплекс I) контролирует экспрессию антиапоптотических белков, которые предотвращают запуск процессов клеточной гибели, тогда как второй комплекс (комплекс II, или DISC (death inducing signalling complex)) запускает процессы клеточной гибели после интернализации рецептора [Cabal-Hierro, Lazo, 2012] (рис. 1).

После связывания TNF с TNFRII происходит его тримеризация, за которой следует прямое взаимодействие с TRAF2, а также с TRAF1, TRAF3, cIAP1 и cIAP2 через их связь с TRAF2 (рис. 2). TRAF2 действует как ключевой медиатор в сигнализации TNFRII, что приводит к транскрипционной активации генов, связанных с клеточной пролиферацией и выживанием. Так как TRAF2 является основным адаптерным белком, ответственным за сигналы, вызываемые TNFRII, его деградация оказывает регулируемую роль в биологической активности рецептора. Хотя TNFRII сам по себе не является

рецептором смерти, поскольку он не содержит домен смерти, его активация может привести к гибели некоторых типов клеток, таких как клеточная линия PC60 [Depuydt et al., 2005]. TNFR2 вовлечен в индукцию апоптоза CD8+ клеток различными агентами [Alexander-Miller et al., 1998; Herbein et al., 1998; Kim, Teh, 2001].

Некоторые исследования указывают на наличие функциональных взаимодействий между TNFRI и TNFRII, в которых TNFRII может выступать в качестве энхансера (усилителя) цитотоксического эффекта TNFRI. При активации апоптоза FAS лигандом затрагиваются оба типа рецепторов (TNFRI и TNFRII). Взаимодействие TRAF2 (а также антиапоптотических белков cIAP1 и cIAP2) с TNFRI ингибирует способность этого рецептора к индукции гибели клеток. Когда TNFRI и TNFRII активируются одновременно, TNFRII вызывает деградацию TRAF2, тем самым предотвращая связывание cIAP1 и cIAP2 с TNFRI, поэтому усиливается апоптотическая способность этого рецептора [Cabal-Hierro, Lazo, 2012]. Таким образом, биологические эффекты при активации одного и того же набора рецепторов разнообразны.

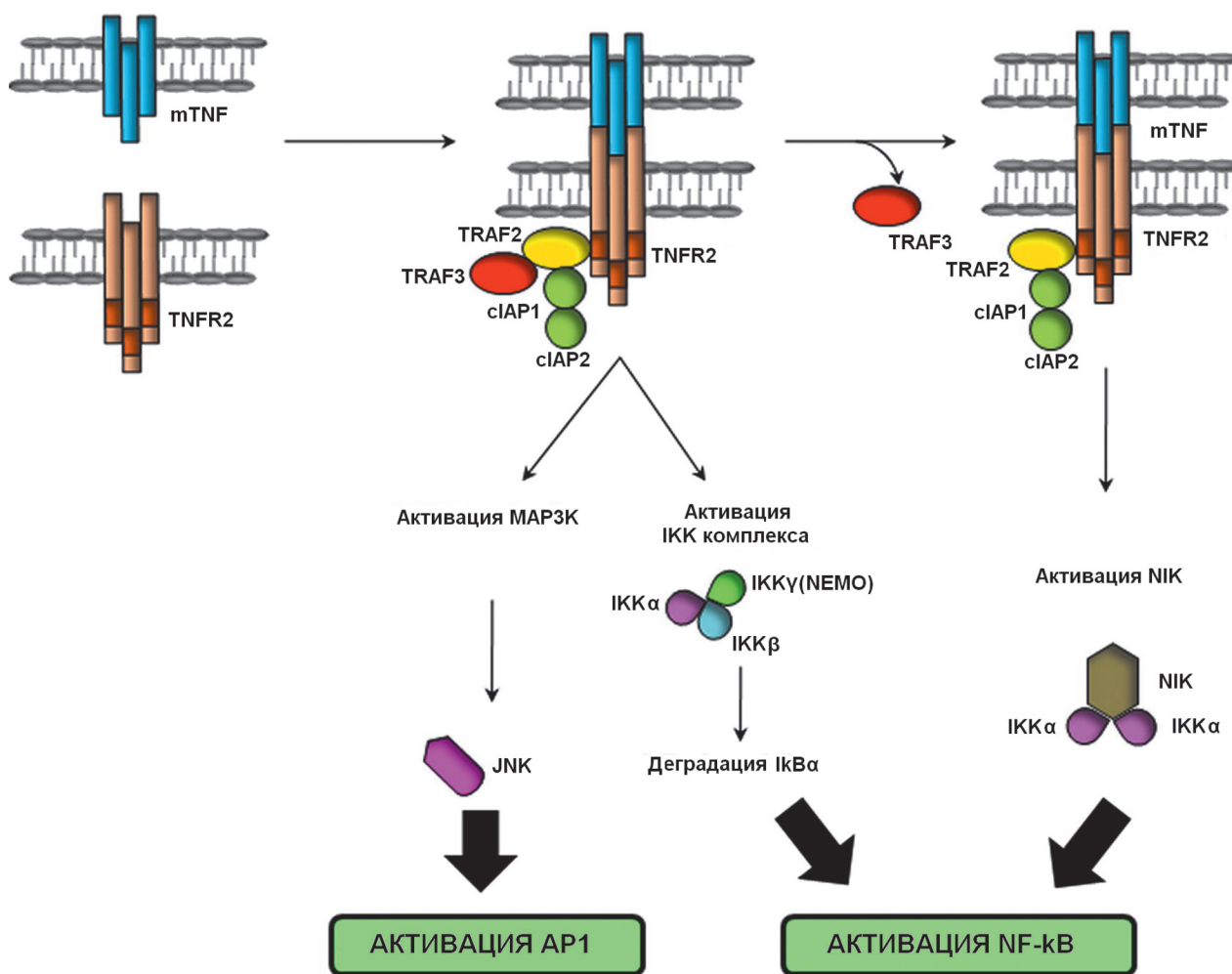


Рис. 2. Передача сигнала с помощью TNFR2 [Cabal-Hierro, Lazo, 2012]

В зависимости от количественного баланса между апоптотическими и антиапоптотическими сигналами можно наблюдать либо пролиферацию клеток, либо их гибель. В связи с этим TNFR могут играть защитную роль при воспалении, аутоиммунных заболеваниях и иммунной защите, а также участвовать в патогенезе некоторых заболеваний.

Большую роль в определении сигнальных путей от TNF-рецепторов играет баланс между мембраносвязанными и растворимыми формами рецепторов. Растворимые формы рецепторов образуются в результате шеддинга, или отщепления внеклеточных доменов рецепторов. В небольшой концентрации они обнаружены в сыворотке и моче здоровых людей. Повышение уровня растворимых рецепторов TNF можно наблюдать в сыворотке или плазме при патологических состояниях, например при ревматоидном артрите, почечной недостаточности, сердечно-сосудистых заболеваниях [Safranow et al., 2009; Schulz et al., 2014; Pavkov et al., 2015]. У пациентов с НАСГ также

обнаруживается повышенное по сравнению со здоровыми людьми содержание растворимых TNFR2 [Hui et al., 2004; Tokushige et al., 2007]. Механизмы индукции шеддинга рецепторов TNF установлены не до конца. Возможно, стимулы, которые вызывают рост уровня TNF, также вызывают шеддинг рецепторов TNF. Так, известно, что CD8⁺ T-клетки регулируют TNFR2 сигналинг через снижение уровня этих рецепторов на поверхности клеток и увеличение растворимых форм посредством эктодоменного шеддинга [DeBerge et al., 2015]. Предполагают, что важную роль в этом процессе играет металлопротеиназа ADAM-17, которая экспрессируется в активированных CD8⁺ T-клетках [DeBerge et al., 2015]. Физиологическая роль растворимых рецепторов TNF не выяснена. Известно, что оба типа растворимых рецепторов могут связывать TNF *in vitro* и ингибировать его биологическую активность, конкурируя с рецепторами связывания TNF на поверхности клеток. Поэтому было высказано предположение, что шеддинг рецепторов в ответ на повышение

уровня TNF может служить механизмом связывания и ингибирования TNF, чтобы он не мог сразу связаться с поверхностными рецепторами, тем самым ограничивая воспалительный ответ [Weifeng et al., 2016]. При низкой концентрации TNF его связывание с растворимыми рецепторами может стабилизировать этот цитокин и усилить некоторые его эффекты. Получены свидетельства участия растворимых форм рецепторов TNFR в патогенезе ряда заболеваний, в том числе и заболеваний печени [Marinos et al., 1995]. Предполагается, что TNFR1-рецепторы участвуют в развитии процессов апоптоза и фиброза в печени [Tarrats et al., 2011]. TNFR2-рецепторы, по мнению некоторых авторов, оказывают иммуномодулирующий эффект и их уровень отражает степень иммунного ответа [Tarrats et al., 2011]. Уровень растворимых TNFR1 в периферической вене отражает тяжесть воспаления в печени при хроническом гепатите С [Cubillas et al., 2010], алкогольном повреждении печени [Naveau et al., 2001] и метаболических расстройствах [Lin et al., 2004]. У пациентов с циррозом содержание этих рецепторов в печеночных венах коррелирует с портальным выходом эндотоксинов [Trebicka et al., 2011]. В связи с этим уровни растворимых рецепторов TNFR1 и TNFR2 предлагается использовать в клинике как маркеры тяжести заболеваний и прогностические показатели [Tokushige et al., 2007]. Например, показано, что у пациентов с циррозом печени хороший прогноз относительно смертности связан с повышенным содержанием в плазме растворимых TNFR2-рецепторов [Grunhage et al., 2008]. Содержание растворимых TNFR может быть использовано также как маркер эффективности лечения иммуномодулирующими препаратами пациентов с заболеваниями печени, в частности вирусным гепатитом С [Zekri et al., 2007]. Однако связан ли повышенный уровень этих рецепторов с тяжестью НАЖБП, пока не ясно. Так, в работе Hui с соавторами не было обнаружено различий в содержании растворимых TNFR2 у пациентов с диагнозами стеатоз и неалкогольный стеатогепатит [Hui et al., 2004], тогда как другими авторами выявлено повышение уровня экспрессии этих белков в печени и плазме крови больных НАСГ по сравнению с пациентами со стеатозом [Crespo et al., 2001; Tokushige et al., 2007].

Полиморфизм генов рецепторов цитокинов и НАЖБП

Уровень sTNFR может определяться не только развитием воспаления при ряде

патологий, но и наличием мутаций в определенных областях кодирующих их генов. В настоящее время известно несколько полиморфизмов генов *TNFR1* и *TNFR2*, влияющих на содержание мембраносвязанных и растворимых форм рецепторов.

Так, например, Glossop с соавторами [2005] изучали влияние полиморфизмов *TNFRSF1A* +36A>G и *TNFRSF1B* -676T>G на уровень растворимых рецепторов у пациентов, страдающих ревматоидным артритом. В ходе исследования не было установлено существенных различий между сывороточным уровнем двух типов sTNFR и тремя генотипами по +36A>G маркеру гена *TNFRSF1A* у пациентов на раннем этапе развития болезни и у пациентов с установившимся ревматоидным артритом. Однако уровни sTNFR1 и sTNFR2 существенно различались у лиц с разными генотипами по -676T>G маркеру гена *TNFRSF1B* (TT>TG>GG) [Glossop et al., 2005]. Обнаружено, что носители TT генотипа по -609G>T полиморфному маркеру гена *TNFRSF1A* (rs4149570) имеют более низкий уровень растворимых sTNFR1 по сравнению с носителями GG генотипа [Sennikov et al., 2014]. А у носителей CC генотипа по -1207C>T (rs4149569) полиморфному маркеру уровень мембраносвязанных рецепторов на интактных CD14 моноцитах оказался ниже, чем у носителей GC генотипа. У доноров, имеющих CC генотип по -3609C>T маркеру гена *TNFRSF1B*, наблюдали более низкое содержание CD14 клеток, экспрессирующих TNFR2, по сравнению с носителями CT генотипа.

Среди всех однонуклеотидных полиморфизмов по генам рецепторов TNF (а их порядка 200 для гена *TNFRSF1A* и 250 для гена *TNFRSF1B* – по данным базы dsSNP NCBI) наиболее изученными в отношении их связи с развитием воспалительных заболеваний являются полиморфизмы: rs767455 в позиции +36A>G, -609G>T (rs4149570), -383A>C (rs2234649) и -580A>G гена *TNFRSF1A*. Что касается гена *TNFRSF1B*, то наибольшее количество работ посвящено изучению полиморфизма M196R (T676G, rs1061622), который ассоциирован с изменением уровня TNFα в плазме крови [Glossop et al., 2005]. Чаще всего изучают ассоциацию данных полиморфизмов с развитием таких заболеваний, как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, болезнь Крона и другие. Следует отметить, что работ, посвященных роли полиморфизма этих генов в развитии заболеваний печени, крайне мало. Имеются сведения о связи rs1800693 гена *TNFRSF1A* с развитием билиарного цирроза у белокожих европейцев [Liu et al., 2010;

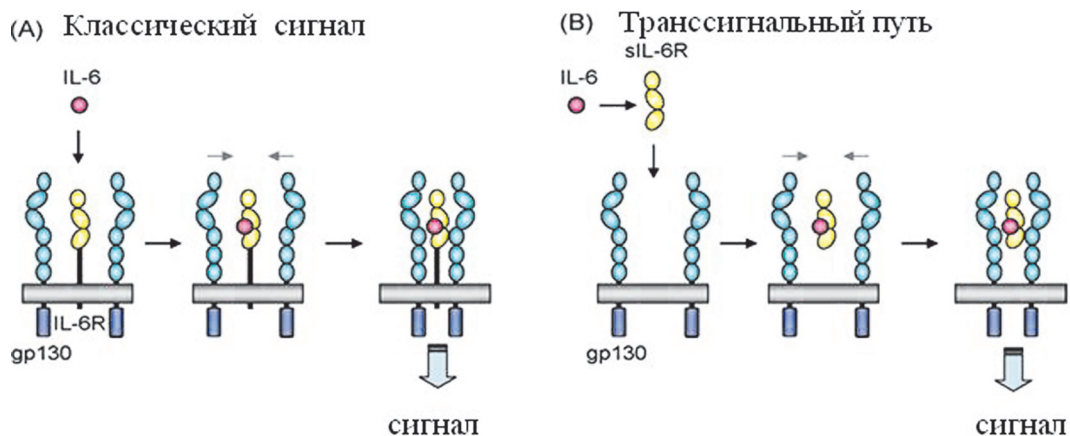


Рис. 3. IL6 сигнальные пути [Mitsuyama et al., 2006]

Mells et al., 2011], а также с чувствительностью к гепатиту С [Saito et al., 2004]. Показано, что сочетанное действие замен 587T>G в гене *TNFRSF1B* и -238G>A в гене *TNF* может повышать риск развития алкогольной болезни печени [Machado et al., 2009]. Замена гуанина на тимин в позиции -329 гена *TNFRSF1A* (rs4149570) приводит к снижению экспрессии TNFR1 и ассоциирована с развитием гепатоцеллюлярной карциномы [Kim et al., 2008]. Также rs1061622 гена *TNFRSF1B*, возможно, связан с ГЦК [Wang et al., 2005]. Что касается данных по ассоциации полиморфных вариантов генов рецепторов цитокинов с развитием НАЖБП, такие сведения практически отсутствуют в литературе.

Комплекс рецепторов, опосредующих биологическую активность IL6, состоит из трансмембранного гликопротеина 1 типа, названного IL6R (или CD126, GP80), и трансмембранного белка – переносчика сигнала 1 типа GP130 (CD130) (рис. 3).

В клетках-мишенях IL6 в первую очередь связывается с мембраносвязанным несигнальным α -рецептором IL6R (mbIL6R). Этот комплекс затем связывается с двумя молекулами GP130, что приводит к передаче сигнала, которая включает активацию JAK/STAT, ERK и PI3 K сигнальных путей. Помимо этого IL6 способен связываться с растворимыми sIL6R рецепторами [Mitsuyama et al., 2006].

Интересно отметить, что только некоторые типы клеток экспрессируют IL6R на поверхности клетки. Этими клетками являются макрофаги, нейтрофилы, некоторые типы Т-клеток и гепатоциты. В отличие от IL6R GP130 экспрессируется повсеместно. Если активация клеток, экспрессирующих только GP130, происходит с помощью IL6/sIL6R комплекса, то этот путь сигналинга называется трансигнальным путем, а если активация этих же клеток осуществляется через формирование комплекса

mbIL6R/IL6, то этот сигнальный путь называется классическим сигнальным путем (рис. 3).

Образование комплекса IL6/IL6R/GP130 запускает активацию последующих сигнальных путей. Активация Ras митоген-активируемых протеинкиназ (MAPKs) опосредует фосфорилирование и активацию ядерного фактора С/ЕВР β , который связывается с IL6-чувствительным элементом промоторов генов острой фазы, что приводит к индукции выработки белков острой фазы. Комплекс IL6/IL6R/GP130 также активирует Janus киназы (JAK), такие как JAK-1, JAK-2, и тирозинкиназу 2, а также транскрипционные факторы, такие как переносчики сигналов и активаторы транскрипции (signal transducers and activators of transcription) STAT1 и STAT3, и фермент фосфатидинозитол-3-киназу (PI3 K). Перемещение активированных STAT к ядру опосредует регуляцию большого числа генов, в то время как активированная PI3 K, в свою очередь, активирует серин/треонин киназы, в том числе протеинкиназу В/АКТ [Mitsuyama et al., 2006].

Из указанного выше понятно, что растворимые формы IL6R выступают как усилители биологического эффекта IL6.

Активация GP130 трансигнальным путем имеет решающее значение для перемещения лимфоцитов в воспаленные области. Трансигнальный путь, опосредующий действие IL6, играет ключевую роль в развитии некоторых аутоиммунных заболеваний и воспалений, включая астму [Doganci et al., 2005], ревматоидный артрит [Kotake et al., 1996], хронические воспалительные заболевания кишечника [Atreya et al., 2000], некоторые типы рака (множественная миелома) [Becker et al., 2004; Stephens et al., 2012] и перитонит [Hurst et al., 2001].

Гепатоциты и кроветворные клетки являются основными источниками sIL6R, обнаруженными в кровотоке [Sheller et al., 2011].

Об этом свидетельствует тот факт, что у мышей с нокаутированным геном *Il6r* в гепатоцитах сывороточный уровень sIL6R был на 32 % ниже, чем у мышей дикого типа [Mitsuyama et al., 2006]. Нокаут гена *IL6R* в кроветворных клетках привел к редукции сывороточного уровня sIL6R на 60 % [McFarland-Mancini et al., 2010].

Уровень мембраносвязанных и растворимых форм IL6R изменяется в плазме крови больных различными заболеваниями, например, у ВИЧ-инфицированных людей, у больных ревматоидным артритом [Honda et al., 1992]. При хронических заболеваниях печени, вызванных излишним потреблением алкоголя или вирусом гепатита С, происходит изменение содержания растворимых и мембраносвязанных форм IL6R в плазме крови [Lemmers et al., 2009]. Так, Lemmers с соавторами наблюдали повышение уровня растворимого GP130, но не sIL6R, в плазме больных людей [Lemmers et al., 2009]. Авторы обнаружили, что уровень IL6R в плазме снижался по мере усиления фиброза печени, а увеличение содержания IL6 ассоциировалось со снижением экспрессии мРНК гена *IL6R* в печени. Было выдвинуто предположение, что sGP130 действует как основной негативный регулятор IL6-трансигнального пути. Растворимый GP130 ингибирует взаимодействие IL6/sIL6R комплекса с мембранным GP130, предотвращая активацию последующего внутриклеточного каскада. IL6/GP130 путь считается протекторным в отношении тяжести фиброза в непаренхимальных клетках печени [Streetz et al., 2003]. Soresi с соавторами не обнаружил различий в уровне sIL6R в плазме здоровых людей и пациентов с циррозом печени [Soresi et al., 2006]. Существенное повышение содержания этой формы рецептора IL6 авторы выявили у больных с гепатокарциномой на III стадии.

Так же как и в случае с TNFR рецепторами, содержание растворимых и мембраносвязанных форм IL6R может определяться не только активацией иммунной системы при ряде патологических состояний, но и зависеть от полиморфизма гена *IL6R*.

Две изоформы sIL6R, идентифицированные в плазме крови здоровых индивидуумов, генерируются при помощи различных механизмов [Muller-Newen et al., 1996; Jones et al., 2001]. Считается, что основная часть sIL6R продуцируется посредством процесса шеддинга, при котором происходит протеолитическое расщепление mbIL6R и последующий выход лиганд-связывающего эктодомена во внеклеточное пространство [Müllberg et al., 1993]. Вторая изоформа продуцируется через трансляцию альтернативно спайсированной

мРНК, у которой отсутствует последовательность из 94 пар оснований, кодирующая часть трансмембранного домена, которая заякоривает рецептор на мембране клеток [Lust et al., 1992; Horiuchi et al., 1994]. На процесс шеддинга влияет несинонимическая мутация Asp358Ala, или rs2228145 (A>C), ранее известная как rs8192284, которая происходит внутри области, кодирующей сайт протеолитического расщепления, в экзоне 9 гена *IL6R*, на хромосоме 1q21.3 [Müllberg et al., 1994]. Этот SNP является причиной сильного различия в концентрации IL6R у носителей различных аллелей, при этом для носителей минорного аллеля (C) характерны пониженные концентрации mbIL6R и повышенные концентрации sIL6R [Galicia et al., 2004; Rafiq et al., 2007; Melzer et al., 2008; Lourdusamy et al., 2012; Ferreira et al., 2013]. Хотя некоторые предыдущие исследования не обнаружили ассоциацию rs2228145 с экспрессией мРНК IL6R [IL6R..., 2012] или экспрессией транскриптов РНК, кодирующих mbIL-6R [Ferreira et al., 2013], была обнаружена позитивная ассоциация С аллеля rs2228145 с уровнем экспрессии альтернативно сплайсированных мРНК [Stephens et al., 2012; Ferreira et al., 2013].

Van Dongen с соавторами [2014] показали, что полиморфизм в области гена *IL6R* на хромосоме 1 объясняет 69 % вариаций в уровне sIL6R, из которых 19 % обусловлены генетическими вариантами, отличными от rs2228145. 20 % вариаций обеспечивает rs4537545, при этом у носителей ТТ генотипа по данному SNP уровень sIL6R в два раза выше, чем у носителей СС генотипа [Rafiq et al., 2007]. Было показано, что однонуклеотидные замены в 3'-нетранслируемой области гена *IL6R* ответственны за содержание его транскриптов в клетках и уровень sIL6R в плазме крови. Galicia с соавторами [2004] продемонстрировали, что у носителей минорного аллеля Asp358Ala наблюдается увеличение сывороточного уровня IL6R. В работе Bank с соавторами показано, что у носителей ТТ генотипа по полиморфному маркеру гена *IL6R* (rs4537545) повышен уровень IL6 и IL6R, но не уровень TNF α [Bank et al., 2014].

Мутации в гене *IL6R* связаны с риском развития полигенных заболеваний, сопровождающихся воспалением [Ferreira et al., 2013], в том числе и с развитием НАЖБП [Курбатова и др., 2016а]. Однако работ по генетической предрасположенности носителей разных полиморфных вариантов гена *IL6R* к НАЖБП очень мало. Показано снижение риска развития гепатоцеллюлярной карциномы, индуцированной вирусом гепатита В, у носителей ТТ генотипа по полиморфному маркеру rs6684439 гена *IL6R* [Deng et al., 2014].

Исходя из изложенного выше, можно заключить, что вопрос о соотношении вклада генетических детерминант и факторов среды в развитие воспаления при НАЖБП остается нерешенным и сохраняет свою актуальность в силу значимости провоспалительных цитокинов и их рецепторов в этиологии и патогенезе НАЖБП. Расширение представления о связи генетических факторов, в том числе полиморфизма генов цитокинов и их рецепторов, с развитием неалкогольной жировой болезни печени позволит оценить вклад полиморфизма этих генов в механизмы апоптоза, некроза, воспаления и фиброза при НАЖБП. Выявление новых перспективных полиморфных маркеров генов цитокинов и их рецепторов для оценки индивидуальных рисков развития НАЖБП имеет большое значение для коррекции медикаментозного лечения и профилактики осложнений.

Финансовое обеспечение исследований осуществлялось из средств федерального бюджета (тема № 0221-2014-0034) и при поддержке стипендии Президента РФ для молодых ученых и аспирантов, осуществляющих перспективные научные исследования и разработки по приоритетным направлениям модернизации российской экономики на 2015–2017 гг.

Литература

Висмонт Ф. И. Воспаление (патофизиологические аспекты): Уч. метод. пособие. Мн.: БГМУ, 2006. 48 с.

Герасимова О. Н., Сигалович Е. У., Данковцева Е. Н., Наконечников С. Н., Никитин А. Г., Иванова З. В., Масенко В. П., Носиков В. В., Затейщиков Д. А. Связь носительства аллеля А полиморфного маркера G(-238)А гена TNF- α с неблагоприятным прогнозом у больных с хронической систолической сердечной недостаточностью // Кардиология. 2015. Т. 55, № 9. С. 25–30.

Курбатова И. В., Дуданова О. П., Топчиева Л. В. Роль полиморфизма rs4537545 (C>T) гена IL6R в развитии неалкогольного стеатогепатита // Медицинский академический журнал. 2016а. Т. 16, № 3. С. 144–147.

Курбатова И. В., Топчиева Л. В., Дуданова О. П. Экспрессия генов каспаз 3, 6, 8 и 9 в лейкоцитах периферической крови и концентрация IL-6 и TNF- α в плазме крови у носителей разных генотипов по полиморфному маркеру -174G>C гена IL6, ассоциированному с риском развития неалкогольного стеатогепатита // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2016б. Т. 162, № 9. С. 356–361.

Abiru S., Migita K., Maeda Y. et al. Serum cytokine and soluble cytokine receptor levels in patients with non-alcoholic steatohepatitis // Liver Int. 2006. Vol. 26. P. 39–45. doi: 10.1111/j.1478–3231.2005.01191.x

Alexander-Miller M. A., Derby M. A., Sarin A. et al. Supraoptimal peptide-major histocompatibility complex causes a decrease in Bcl-2 levels and allows tumor necrosis factor alpha receptor II-mediated apoptosis of cytotoxic T lymphocytes // J. Exp. Med. 1998. Vol. 188. P. 1391–1399.

Aller R., de Luis D. A., Izaola O. et al. G308A polymorphism of TNF-alpha gene is associated with insulin resistance and histological changes in non alcoholic fatty liver disease // Ann. Hepatol. 2011. Vol. 9. P. 439–444.

Atreya R., Mudter J., Finotto S. et al. Blockade of interleukin 6 trans signaling suppresses T-cell resistance against apoptosis in chronic intestinal inflammation: evidence in crohn disease and experimental colitis in vivo // Nat. Med. 2000. Vol. 6. P. 583–588.

Bank S., Skytt Andersen P., Burisch J. et al. Polymorphisms in the Inflammatory Pathway Genes TLR2, TLR4, TLR9, LY96, NFKBIA, NFKB1, TNFA, TNFRSF1A, IL6R, IL10, IL23R, PTPN22, and PPARG Are Associated with Susceptibility of Inflammatory Bowel Disease in a Danish Cohort // PLoS ONE. 2014. Vol. 9. e98815. doi: 10.1371/journal.pone.0098815

Becker C., Fantini M. C., Schramm C. et al. TGF-beta suppresses tumor progression in colon cancer by inhibition of IL-6 trans-signaling // Immunity. 2004. Vol. 21. P. 491–501.

Bernstein L. E., Berry J., Kim S. et al. Effects of etanercept in patients with the metabolic syndrome // Arch. Intern. Med. 2006. Vol. 166. P. 902–908.

Bodmer J.-L., Schneider P., Tschopp J. The molecular architecture of the TNF superfamily // Trends Biochem. Sci. 2002. Vol. 27. P. 19–26.

Braunersreuther V., Viviani G. L., Mach F., Montecucco F. Role of cytokines and chemokines in non-alcoholic fatty liver disease // World Journal of Gastroenterology. 2012. Vol. 18. P. 727–735.

Brito H. O., Barbosa F. L., dos Reis R. C. et al. Evidence of substance P autocrine circuitry that involves TNF- α , IL-6, and PGE₂ in endogenous pyrogen-induced fever // J. Neuroimmun. 2016. Vol. 293. P. 1–7.

Bruun J. M., Verdich C., Toubro S. et al. Association between measures of insulin sensitivity and circulating levels of interleukin-8, interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha. Effect of weight loss in obese men // Eur. J. Endocrinol. 2003. Vol. 148. P. 535–542.

Cabal-Hierro L., Lazo P. S. Signal transduction by tumor necrosis factor receptors // Cellular Signalling. 2012. Vol. 24. P. 1297–1305. doi: 10.1016/j.cellsig.2012.02.006

Carulli L., Canedi I., Rondinella S. et al. Genetic polymorphisms in non-alcoholic fatty liver disease: interleukin-6-174G/C polymorphism is associated with non-alcoholic steatohepatitis // Dig. Liver Dis. 2009. Vol. 41. P. 823–828. doi: 10.1016/j.dld.2009.03.005

Cengiz M., Yasar D. G., Ergun M. A. et al. The role of interleukin-6 and interleukin-8 gene polymorphisms in non-alcoholic steatohepatitis // Hepat. Mon. 2014. Vol. 14, no. 12: e24635. doi: 10.5812/hepatmon.24635

Chen D., Liu J. L., Liu Y. et al. Lack of an association between -308G>A polymorphism of the TNF- α gene and liver cirrhosis risk based on a meta-analysis // Genet. Mol. Res. 2011. Vol. 10. P. 2765–2774. doi: 10.4238/2011.November.8.2

Chen W., Xu H., Wang X. et al. The tumor necrosis factor receptor superfamily member 1B polymorphisms predict response to anti-TNF therapy in patients with autoimmune disease // *International Immunopharmacology*. 2015. Vol. 28. P. 146–153.

Chowdhury S. D., Ramakrishna B., Eapen C. E. et al. Fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease: correlation with tumor necrosis factor-alpha polymorphisms // *Tropical Gastroenterology*. 2013. Vol. 34, no. 1. P. 31–35.

Copaci I., Micu L., Voiculescu M. The role of cytokines in non-alcoholic steatohepatitis. A review // *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*. 2006. Vol. 15, no. 4. P. 363–373.

Crespo J., Cayón A., Fernández-Gil P. et al. Gene expression of tumor necrosis factor alpha and TNF-receptors, p55 and p75, in nonalcoholic steatohepatitis patients // *Hepatology*. 2001. Vol. 34. P. 1158–1163.

Cressman D. E., Greenbaum L. E., DeAngelis R. A. et al. Liver failure and defective hepatocyte regeneration in interleukin-6-deficient mice // *Science*. 1996. Vol. 274. P. 1379–1383.

Cubillas R., Kintner K., Phillips F. et al. Tumor necrosis factor receptor 1 expression is upregulated in dendritic cells in patients with chronic HCV who respond to therapy // *Hepat. Res. Treat.* 2010: 429243. doi: 10.1155/2010/429243

Czaja A. J. Hepatic inflammation and progressive liver fibrosis in chronic liver disease // *World J. Gastroenterol.* 2014. Vol. 20. P. 2515–2532. doi: 10.3748/wjg.v20.i10.2515

Dandona P., Weinstock R., Thusu K. et al. Tumor necrosis factor-alpha in sera of obese patients: fall with weight loss // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998. Vol. 83. P. 2907–2910.

DeBerge M. P., Ely K. H., Wright P. F. et al. Shedding of TNF receptor 2 by effector CD8⁺ T cells by ADAM17 is important for regulating TNF- α availability during influenza infection // *J. Leukoc. Biol.* 2015. Vol. 98. P. 423–434. doi: 10.1189/jlb.3A0914-432RR

Deng Y., Li M., Wang J. et al. Susceptibility to hepatocellular carcinoma in the Chinese population – associations with interleukin-6 receptor polymorphism // *Tumor Biol.* 2014. Vol. 35. P. 6383–6388. doi: 10.1007/s13277-014-1863-7

Depuydt B., Van Loo G., Vandenaabeele P., Declercq W. Induction of apoptosis by TNF receptor 2 in a T-cell hybridoma is FADD dependent and blocked by caspase-8 inhibitors // *J. Cell Sci.* 2005. Vol. 118. P. 497–504. doi: 10.1242/jcs.01640

Doganci A., Eigenbrod T., Krug N. et al. The IL-6R alpha chain controls lung CD4⁺CD25⁺ Treg development and function during allergic airway inflammation in vivo // *J. Clin. Invest.* 2005. Vol. 115. P. 313–325.

El-Assal O., Hong F., Kim W. H. et al. IL-6-deficient mice are susceptible to ethanol-induced hepatic steatosis: IL-6 protects against ethanol-induced oxidative stress and mitochondrial permeability transition in the liver // *Cell Mol. Immunol.* 2004. Vol. 1. P. 205–211.

Fernández-Real J. M., Broch M., Vendrell J. et al. Interleukin-6 gene polymorphism and lipid abnormalities in healthy subjects // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000. Vol. 85, no. 3. P. 1334–1339.

Ferreira R. C., Freitag D. F., Cutler A. J. Functional IL6R 358Ala allele impairs classical IL-6 receptor signaling and influences risk of diverse inflammatory disease // *Plos Genetics*. 2013. Vol. 9, no. 4. e1003444. doi: 10.1371/journal.pgen.1003444

Fishman D., Faulds G., Jeffery R. et al. The effect of novel polymorphisms in the interleukin 6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis // *J. Clin. Invest.* 1998. Vol. 102. P. 1369–1376.

Fitzpatrick E., Dew T. K., Quaglia A. et al. Analysis of adipokine concentrations in paediatric non-alcoholic fatty liver disease // *Pediatr. Obes.* 2012. Vol. 7. P. 471–479. doi: 10.1111/j.2047-6310.2012.00082.x

Galicia J. C., Tai H., Komatsu Y. et al. Polymorphisms in the IL-6 receptor (IL-6R) gene: strong evidence that serum levels of soluble IL-6R are genetically influenced // *Genes. Immun.* 2004. Vol. 5. P. 513–516.

Gaur U., Aggarwal B. B. Regulation of proliferation, survival and apoptosis by members of the TNF superfamily // *Biocem. Pharmac.* 2003. Vol. 66. P. 1403–1408.

Giannitrapani L., Soresi M., Giacalone A. et al. IL-6–174G/C polymorphism and IL-6 serum levels in patients with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma // *OMICS*. 2011. Vol. 15. P. 183–186. doi: 10.1089/omi.2010.0093

Glossop J. R., Dawes P. T., Nixon N. B., Matvey D. L. Polymorphism in the tumour necrosis factor receptor II gene is associated with circulating levels of soluble tumour necrosis factor receptors in rheumatoid arthritis // *Arthritis Research & Therapy*. 2005. Vol. 7. P. 1227–1234. doi: 10.1186/ar1816

Grunhage F., Rezori B., Neef M. et al. Elevated soluble tumor necrosis factor receptor 75 concentrations identify patients with liver cirrhosis at risk of death // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2008. Vol. 6. P. 1255–1262. doi: 10.1016/j.cgh.2008.06.018

Haukeland J. W., Damås J. K., Konopski Z. et al. Systemic inflammation in nonalcoholic fatty liver disease is characterized by elevated levels of CCL2 // *J. Hepatol.* 2006. Vol. 44. P. 1167–1174. doi: 10.1016/j.jhep.2006.02.011

Herbein G., Mahlknecht U., Battliwalla F. et al. Apoptosis of CD8⁺ T cells is mediated by macrophages through interaction of HIV gp120 with chemokine receptor CXCR4 // *Nature*. 1998. Vol. 395. P. 189–194.

Honda M., Yamamoto S., Cheng M. et al. Human soluble IL-6 receptor: its detection and enhanced release by HIV infection // *J. Immunol.* 1992. Vol. 148. P. 2175–2180.

Horiuchi S., Koyanagi Y., Zhou Y. et al. Soluble interleukin-6 receptors released from T cell or granulocyte/macrophage cell lines and human peripheral blood mononuclear cells are generated through an alternative splicing mechanism // *Eur. J. Immunol.* 1994. Vol. 24. P. 1945–1948.

Hotamisligil G. S., Arner P., Caro J. F. et al. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance // *J. Clin. Invest.* 1995. Vol. 95. P. 2409–2415.

Hu Z. W., Luo H. B., Xu Y. M. et al. Tumor necrosis factor-alpha gene promoter polymorphisms in Chinese patients with nonalcoholic fatty liver diseases // *Acta Gastroenterol Belg.* 2009. Vol. 72. P. 215–221.

- Hui J. M., Hodge A., Farrell G. C. et al. Beyond insulin resistance in NASH: TNF-alpha or adiponectin? // *Hepatology*. 2004. Vol. 40. P. 46–54.
- Hurst S. M., Wilkinson T. S., McLoughlin R. M. et al. IL-6 and its soluble receptor orchestrate a temporal switch in the pattern of leukocyte recruitment seen during acute inflammation // *Immunity*. 2001. Vol. 14. P. 705–714.
- IL6R Genetics Consortium Emerging Risk Factors Collaboration. Interleukin-6 receptor pathways in coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of 82 studies // *Lancet*. 2012. Vol. 379. P. 1205–1213. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61931-4
- Jones S. A., Horiuchi S., Topley N. et al. The soluble interleukin 6 receptor: mechanisms of production and implications in disease // *FASEB J*. 2001. Vol. 15. P. 43–58.
- Karimi M., Goldie L. C., Cruickshank M. N. et al. A critical assessment of the factors affecting reporter gene assays for promoter SNP function: a reassessment of -308 TNF polymorphism function using a novel integrated reporter system // *Eur. J. Hum. Genet*. 2009. Vol. 17. P. 1454–1462. doi: 10.1038/ejhg.2009.80
- Kidane D., Chae W. J., Czochor J. et al. Interplay between DNA repair and inflammation, and the link to cancer // *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol*. 2014. Vol. 49, no. 2. P. 116–139. doi: 10.3109/10409238.2013.875514
- Kim E. Y., Teh H. S. TNF type 2 receptor (p75) lowers the threshold of T cell activation // *J. Immunol*. 2001. Vol. 167. P. 6812–6820.
- Kim S., Moon S. M., Kim Y. S. et al. TNFR1 promoter -329G/T polymorphism results in allele-specific repression of TNFR1 expression // *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2008. Vol. 368. P. 395–401. doi: 10.1016/j.bbrc.2008.01.098
- Kopp H. P., Kopp C. W., Festa A. et al. Impact of weight loss on inflammatory proteins and their association with the insulin resistance syndrome in morbidly obese patients // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2003. Vol. 23. P. 1042–1047.
- Kotake S., Sato K., Kim K. J. et al. Interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptors in the synovial fluids from rheumatoid arthritis patients are responsible for osteoclast-like cell formation // *J. Bone Miner. Res*. 1996. Vol. 11. P. 88–95. doi: 10.1002/jbmr.5650110113
- Kugelmas M., Hill D. B., Vivian B. et al. Cytokines and NASH: a pilot study of the effects of lifestyle modification and vitamin E // *Hepatology*. 2003. Vol. 38. P. 413–419.
- Leite N. C., Salles G. F., Cardoso C. R., Villela-Nogueira C. A. Serum biomarkers in type 2 diabetic patients with nonalcoholicsteatohepatitis and advanced fibrosis // *Hepatology*. 2013. Vol. 43. P. 508–515. doi: 10.1111/j.1872-034X.2012.01106.x
- Lemmers A., Gustot T., Durnez A. et al. An inhibitor of interleukin-6 trans-signalling, sgp130, contributes to impaired acute phase response in human chronic liver disease // *Clin. Exp. Immunol*. 2009. Vol. 156. P. 518–527. doi: 10.1111/j.1365-2249.2009.03916x
- Lesmana C. R., Hasan I., Budihusodo U. et al. Diagnostic value of a group of biochemical markers of liver fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis // *J. Dig. Dis*. 2009. Vol. 10. P. 201–206. doi: 10.1111/j.1751-2980.2009.00386.x
- Lin S. Y., Wang Y. Y., Sheu W. H. Increased serum soluble tumor necrosis factor receptor levels are associated with insulin resistance in liver cirrhosis // *Metabolism*. 2004. Vol. 53. P. 922–926.
- Liu X., Invernizzi P., Lu Y. et al. Genome-wide meta-analyses identify three loci associated with primary biliary cirrhosis // *Nat. Genet*. 2010. Vol. 42. P. 658–660.
- Locksley R. M., Killeen N., Lenardo M. J. The TNF and TNF receptor superfamilies: integrating mammalian biology // *Cell*. 2001. Vol. 104. P. 487–501.
- Lourdusamy A., Newhouse S., Lunnnon K. et al. Identification of cis-regulatory variation influencing protein abundance levels in human plasma // *Hum. Mol. Genet*. 2012. Vol. 21. P. 3719–3726. doi: 10.1093/hmg/dds186
- Lust J. A., Donovan K. A., Kline M. P. et al. Isolation of an mRNA encoding a soluble form of the human interleukin-6 receptor // *Cytokine*. 1992. Vol. 4. P. 96–100.
- MacEwan D. J. TNF ligands and receptor – a matter of life and death // *Br. J. Pharmacol*. 2002. Vol. 135. P. 855–875. doi: 10.1038/sj.bjp.0704549
- Machado M. V., Martins A., Almeida R. et al. Does the simultaneous tumor necrosis factor receptor 2, tumor necrosis factor promoter gene polymorphism represent a higher risk for alcoholic liverdisease? // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*. 2009. Vol. 21. P. 201–205. doi: 10.1097/MEG.0b013e32831016e0
- Marinos G., Naoumov N. V., Rossol S. et al. Tumor necrosis factor receptors in patients with chronic hepatitis B virus infection // *Gastroenterol*. 1995. Vol. 108. P. 1453–1463.
- McFarland-Mancini M. M., Funk H. M., Paluch A. M. et al. Differences in wound healing in mice with deficiency of IL-6 versus IL-6 receptor // *J. Immunol*. 2010. Vol. 184. P. 7219–7228.
- Mells G. F., Floyd J. A., Morley K. I. Genome-wide association study identifies 12 new susceptibility loci for primary biliary cirrhosis // *Nat. Genet*. 2011. Vol. 43. P. 329–332. doi: 10.1038/ng.789
- Melzer D., Perry J. R., Hernandez D et al. A genome-wide association study identifies protein quantitative trait loci (pQTLs) // *PLoS Genet*. 2008. Vol. 4: e1000072. doi: 10.1371/journal.pgen.1000072
- Milner K., Van der Poorten D., Xu A. et al. Adipocyte fatty acid binding protein levels relate to inflammation and fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology*. 2009. Vol. 49. P. 1926–1934.
- Mitsuyama K., Sata M., Rose-John S. Interleukin-6 trans-signaling in inflammatory bowel disease // *Cytokine Growth Factor Rev*. 2006. Vol. 17. P. 451–461.
- Müllberg J., Oberthur W., Lottspeich F. et al. The soluble human IL-6 receptor. Mutational characterization of the proteolytic cleavage site // *J. Immunol*. 1994. Vol. 152. P. 4958–4968.
- Müllberg J., Schooltink H., Stoyan T. et al. The soluble interleukin-6 receptor is generated by shedding // *Eur. J. Immunol*. 1993. Vol. 23. P. 473–480.
- Muller-Newen G., Kohne C., Keul R. et al. Purification and characterization of the soluble interleukin-6 receptor from human plasma and identification of an isoform generated through alternative splicing // *Eur. J. Biochem*. 1996. Vol. 236. P. 837–842.
- Naveau S., Abella A., Raynard B. et al. Tumornecrosis factor soluble receptor p55 and lipid peroxidation in

patients with acute alcoholic hepatitis // *Am. J. Gastroenterol.* 2001. Vol. 96. P. 3361–3367.

Neurath M. F., Finotto S. IL-6 signaling in autoimmunity, chronic inflammation-associated cancer // *Cytokine and Growth Factor Reviews*. 2011. Vol. 22. P. 83–89. doi: 10.1016/j.cytogfr.2011.02.003

Ofei F., Hurel S., Newkirk J. et al. Effects of an engineered human anti-TNF-alpha antibody (CDP571) on insulin sensitivity and glycemic control in patients with NIDDM // *Diabetes*. 1996. Vol. 45. P. 881–885.

Pavkov M. E., Nelson R. G., Knowler W. C. et al. Elevation of circulating TNF receptors 1 and 2 increases the risk of end-stage renal disease in American Indians with type 2 diabetes // *Kidney Int.* 2015. Vol. 87. P. 812–819. doi: 10.1038/ki.2014.330

Plomgaard P., Bouzakri K., Krogh-Madsen R. et al. Tumor necrosis factor-alpha induces skeletal muscle insulin resistance in healthy humans via inhibition of Akt substrate 160 phosphorylation // *Diabetes*. 2005. Vol. 54. P. 2939–2945. doi: 10.2337/diabetes.54.10.2939

Par A., Par G. Liver fibrosis: patho-physiology, diagnosis and treatment // *Orvosi Hetilap.* 2005. Vol. 146, no. 1. P. 3–13.

Rafiq S., Frayling T. M., Murray A. et al. A common variant of the interleukin 6 receptor (IL-6r) gene increases IL-6r and IL-6 levels, without other inflammatory effects // *Genes Immun.* 2007. Vol. 8. P. 552–559.

Roth J., De Souza G. E. P. Fever induction pathways: evidence from responses to systemic or local cytokine formation // *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2001. Vol. 34. P. 301–314.

Safranow K., Dziedzic V., Rzeuski R. et al. Plasma concentrations of TNF- α and its soluble receptors sTNFR1 and TNFR2 in patients with coronary artery disease // *Tissue Antigens*. 2009. Vol. 74. P. 386–392. doi: 10.1111/j.1399-0039.2009.01332.x

Saito T., Ji G., Shinzawa H. et al. Genetic variations in humans associated with differences in the course of hepatitis C // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004. Vol. 317. P. 335–341.

Scheller J., Chalaris A., Schmidt-Arras D., Rose-John S. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6 // *Biochim Biophys Acta.* 2011. Vol. 1813. P. 878–888. doi: 10.1016/j.bbamcr.2011.01.034

Schulz M., Dotzlaw H., Neeck G. Ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis: serum levels of TNF- α and its soluble receptors during the course of therapy with etanercept and infliximab // *Biomed. Res. Int.* 2014: 675108. doi: 10.1155/2014/675108

Sennikov S. V., Vasilyev F. F., Lopatnikova J. A. et al. Polymorphisms in the tumor necrosis factor receptor genes affect the expression levels of membrane-bound type I and type II receptors // *Mediators Inflamm.* 2014: 745909. doi: 10.1155/2014/745909

Shin S. P., Kim N. K., Kim J. H. et al. Association between hepatocellular carcinoma and tumor necrosis factor alpha polymorphisms in South Korea // *World J. Gastroenterol.* 2015. Vol. 21. P. 13064–13072. doi: 10.3748/wjg.v21.146.13064

Soresi M., Giannitrapani L., D'Antona F. et al. Interleukin-6 and its soluble receptor in patients with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma // *World J. Gastroenterol.* 2006. Vol. 12. P. 2563–2568.

Stephens O. W., Zhang Q., Qu P. et al. An intermediate-risk multiple myeloma subgroup is defined by sIL-6r: levels synergistically increase with incidence of SNP rs2228145 and 1q21 amplification // *Blood.* 2012. Vol. 119. P. 503–512. doi: 10.1182/blood-2011-07-367052

Streetz K. L., Tacke F., Leifeld L. et al. Interleukin6/gp130-dependent pathways are protective during chronic liver diseases // *Hepatology.* 2003. Vol. 38. P. 218–229. doi: 10.1053/jhep.2003.50268

Sun R., Tian Z., Kulkarni S., Gao B. IL-6 prevents T cell-mediated hepatitis via inhibition of NKT cells in CD4+ T cell and STAT3-dependent manners // *J. Immunol.* 2004. Vol. 172. P. 5648–5655.

Tarrats N., Moles A., Morales A. et al. Critical role of tumor necrosis factor receptor 1, but not 2, in hepatic stellate cell proliferation, extracellular matrix remodeling, and liver fibrogenesis // *Hepatology.* 2011. Vol. 54. P. 319–327. doi: 10.1002/hep.24388

Taub R. Hepatoprotection via the IL-6/Stat3 pathway // *J. Clin. Invest.* 2003. Vol. 112. P. 978–980.

Tokushige K., Takakura M., Tsuchiya-Matsushita N. et al. Influence of TNF gene polymorphisms in Japanese patients with NASH and simple steatosis // *J. Hepatol.* 2007. Vol. 46. P. 1104–1110. doi: 10.1016/j.jhep.2007.01.028

Trebicka J., Krag A., Gansweid S. et al. Endotoxin and tumor necrosis factor-receptor levels in portal and hepatic vein of patients with alcoholic liver cirrhosis receiving elective transjugular intrahepatic portosystemic shunt // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2011. Vol. 23. P. 1218–1225. doi: 10.1097/MEG.0b013e32834a75dc

Valenti L., Fracanzani A. L., Dongiovanni P. et al. Tumor necrosis factor alpha promoter polymorphisms and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease // *Gastroenterology.* 2002. Vol. 122. P. 274–280.

van Dongen J., Jansen R., Smit D. et al. The contribution of the functional IL6R polymorphism rs2228145, eQTLs and other genome-wide SNPs to the heritability of plasma sIL-6R levels // *Behav. Genet.* 2014. Vol. 44. P. 368–382. doi: 10.1007/s10519-014-9656-8

Wang J., Ni H., Chen L. et al. Preparation and analysis of cSNP chip on hepatocellular carcinoma-related genes // *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* 2005. Vol. 4. P. 398–402.

Wang J. K., Feng Z. W., Li Y. C. et al. Association of tumor necrosis factor- α gene promoter polymorphism at sites -308 and -238 with non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis // *J. Gastroenterol Hepatol.* 2012. Vol. 27. P. 670–676. doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.06978.x

Weifeng Y., Li L., Yujie H. et al. Inhibition of acute lung injury by tnfr-fc through regulation of an inflammation-oxidative stress pathway // *PLoS One.* 2016. Vol. 11, no. 3: e0151672. doi: 10.1371/journal.pone.0151672

Wieckowska A., Papouchado B. G., Li Z. et al. Increased hepatic and circulating interleukin-6 levels in human nonalcoholic steatohepatitis // *Am. J. Gastroenterol.* 2008. Vol. 103. P. 1372–1379. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01774.x

Yoneda M., Mawatari H., Fujita K. et al. High-sensitivity C-reactive protein is an independent clinical feature of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and also

of the severity of fibrosis in NASH // *J. Gastroenterol.* 2007. Vol. 42. P. 573–582. doi: 10.1007/s00535-007-2060-x

Zekri A. R., Haleem H. A., Esmat G. E. et al. Immunomodulators, sFas and Fas-L as potential noninvasive predictors of IFN treatment in patients with HCV genotype-4 // *J. Viral. Hepatol.* 2007. Vol. 14. P. 468–477.

Zhou Y.-J., Li Y.-Y., Nie Y.-Q. et al. Influence of poly-genetic polymorphisms on the susceptibility to non-alcoholic fatty liver disease of Chinese people // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2010. Vol. 25. P. 772–777. doi: 10.1111/j.1440-1746.2009.06144x

Поступила в редакцию 17.01.2017

References

Gerasimova O. N., Sigalovich E. U., Dankovtseva E. N., Nakonechnikov S. N., Nikitin A. G., Ivanova Z. V., Masenko V. P., Nosikov V. V., Zateishchikov D. A. Svyaz' nositel'stva alleleya A polimorfного markera G(-238)A gena TNF- α s neblagopriyatnym prognozom u bol'nykh s khronicheskoi sistolicheskoi serdechnoi nedostatochnost'yu [Carriage of A allele of polymorphic marker G(-238)A of TNF- α gene is associated with unfavorable prognosis in patients with chronic systolic heart failure]. *Kardiologiya [Cardiology]*. 2015. Vol. 55, no. 9. P. 25–30.

Kurbatova I. V., Dudanova O. P., Topchieva L. V. Rol' polimorfizma rs4537545 (C>T) gena IL6R v razvitii nealkogol'nogo steatogepatita [Role of rs4537545 (C>T) polymorphism of IL6R gene in the development of the nonalcoholic steatohepatitis]. *Medsinskii akademicheskii zhurnal [Medical Acad. Journal]*. 2016a. Vol. 16, no. 3. P. 144–147.

Kurbatova I. V., Topchieva L. V., Dudanova O. P. Ekspressiya genov kaspaz 3, 6, 8 i 9 v leukotsitakh perifericheskoi krovi i kontsentratsiya IL-6 i TNF-a v plazme krovi u nositelei raznykh genotipov po polimorfnomu markeru -174G>C gena IL6, assotsirovannomu s riskom razvitiya nealkogol'nogo steatogepatita [Expression rates of the 3, 6, 8 and 9 caspase genes in peripheral blood leukocytes and the concentration of IL-6 and TNF-a in blood plasma of donors with different genotypes for the -174G>C polymorphous marker of IL6 gene associated with the risk of nonalcoholic steatohepatitis development]. *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny [Bull. of Experimental Biology and Medicine]*. 2016b. Vol. 162, no. 9. P. 356–361.

Vismont F. I. Vospalenie (patofiziologicheskie aspekty). Uch.-metod. posobie [Inflammation (pathophysiological aspects)]. Minsk: BGMU, 2006. 48 p.

Abiru S., Migita K., Maeda Y. et al. Serum cytokine and soluble cytokine receptor levels inpatients with non-alcoholic steatohepatitis. *Liver Int.* 2006. Vol. 26. P. 39–45. doi: 10.1111/j.1478-3231.2005.01191.x

Alexander-Miller M. A., Derby M. A., Sarin A., Henkart P. A., Berzofsky J. A. Supraoptimal peptide-major histocompatibility complex causes a decrease in Bcl-2 levels and allows tumor necrosis factor alpha receptor II-mediated apoptosis of cytotoxic T lymphocytes. *J. Exp. Med.* 1998. Vol. 188. P. 1391–1399.

Aller R., de Luis D. A., Izaola O., González Sagrado M., Conde R., Gago T. A., Pacheco D., González J. M., Velasco M. C. G308A polymorphism of TNF-alpha gene is associated with insulin resistance and histological changes in non alcoholic fatty liver disease. *Ann. Hepatol.* 2011. Vol. 9. P. 439–444.

Atreya R., Mudter J., Finotto S., Mullberg J., Jostock T., Wirtz S., Schütz M., Bartsch B., Holtmann M., Becker C., Strand D., Czaja J., Schlaak J. F., Lehr H. A., Autschbach F., Schürmann G., Nishimoto N., Yoshizaki K., Ito H., Kishimoto T., Galle P. R., Rose-John S., Neurath M. F. Blockade of interleukin 6 trans signaling suppresses T-cell resistance against apoptosis in chronic intestinal inflammation: evidence in crohn disease and experimental colitis in vivo. *Nat. Med.* 2000. Vol. 6. P. 583–588.

Bank S., Skytt Andersen P., Burisch J., Pedersen N., Roug S., Galsgaard J., Turino S. Y., Brodersen J. B., Rashid S., Rasmussen B. K., Avlund S., Bastholm Olesen T., Hoffmann H. J., Thomsen M. K., Thomsen V. O., Frydenberg M., Nexø B. A., Sode J., Vogel U., Andersen V. Polymorphisms in the Inflammatory Pathway Genes TLR2, TLR4, TLR9, LY96, NFKBIA, NFKB1, TNFA, TNFRSF1A, IL6R, IL10, IL23R, PTPN22, and PPARG Are Associated with Susceptibility of Inflammatory Bowel Disease in a Danish Cohort. *PLoS ONE*. 2014. Vol. 9. e98815. doi: 10.1371/journal.pone.0098815

Becker C., Fantini M. C., Schramm C., Lehr H. A., Wirtz S., Nikolaev A., Burg J., Strand S., Kiesslich R., Huber S., Ito H., Nishimoto N., Yoshizaki K., Kishimoto T., Galle P. R., Blessing M., Rose-John S., Neurath M. F. TGF-beta suppresses tumor progression in colon cancer by inhibition of IL-6 trans-signaling. *Immunity*. 2004. Vol. 21. P. 491–501.

Bernstein L. E., Berry J., Kim S., Canavan B., Grinspoon S. K. Effects of etanercept in patients with the metabolic syndrome. *Arch. Intern. Med.* 2006. Vol. 166. P. 902–908.

Bodmer J.-L., Schneider P., Tschopp J. The molecular architecture of the TNF superfamily. *Trends Biochem. Sci.* 2002. Vol. 27. P. 19–26.

Braunersreuther V., Viviani G. L., Mach F., Montecucco F. Role of cytokines and chemokines in non-alcoholic fatty liver disease. *World Journal of Gastroenterology*. 2012. Vol. 18. P. 727–735.

Brito H. O., Barbosa F. L., dos Reis R. C., Fraga D., Borges B. S., Franco C. R., Zampronio A. R. Evidence of substance P autocrine circuitry that involves TNF- α , IL-6, and PGE₂ in endogenous pyrogen-induced fever. *J. Neuroimmun.* 2016. Vol. 293. P. 1–7.

Bruun J. M., Verdich C., Toubro S., Astrup A., Richelsen B. Association between measures of insulin sensitivity and circulating levels of interleukin-8, interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha. Effect of weight loss in obese men. *Eur. J. Endocrinol.* 2003. Vol. 148. P. 535–542.

Cabal-Hierro L., Lazo P. S. Signal transduction by tumor necrosis factor receptors. *Cellular Signalling*. 2012. Vol. 24. P. 1297–1305. doi: 10.1016/j.cellsig.2012.02.006

Carulli L., Canedi I., Rondinella S., Lombardini S., Ganazzi D., Fargion S., De Palma M., Lonardo A., Ricci M., Bertolotti M., Carulli N., Loria P. Genetic polymorphisms in non-alcoholic fatty liver disease: interleukin-6-174G/C polymorphisms associated with non-alcoholic steatohepatitis. *Dig. Liver Dis.* 2009. Vol. 41. P. 823–828. doi: 10.1016/j.dld.2009.03.005

Cengiz M., Yasar D. G., Ergun M. A., Akyol G., Ozenirler S. The role of interleukin-6 and interleukin-8 gene polymorphisms in non-alcoholic steatohepatitis. *Hepat. Mon.* 2014. Vol. 14, no. 12: e24635. doi: 10.5812/hepatmon.24635

Chen D., Liu J. L., Liu Y., Zhu J., Wang S. W. Lack of an association between -308G>A polymorphism of the TNF- α gene and liver cirrhosis risk based on a meta-analysis. *Genet. Mol. Res.* 2011. Vol. 10. P. 2765–2774. doi: 10.4238/2011. November. 8.2

Chen W., Xu H., Wang X., Gu J., Xiong H., Shi Y. The tumor necrosis factor receptor superfamily member 1B polymorphisms predict response to anti-TNF therapy in patients with autoimmune disease. *International Immunopharmacology.* 2015. Vol. 28. P. 146–153.

Chowdhury S. D., Ramakrishna B., Eapen C. E., Goel A., Zachariah U. G., Chandramohan A., Pugazendhi S., Ramakrishna B. S., Kurian G. Fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease: correlation with tumor necrosis factor- α polymorphisms. *Tropical Gastroenterology.* 2013. Vol. 34, no. 1. P. 31–35.

Copaci I., Micu L., Voiculescu M. The role of cytokines in non-alcoholic steatohepatitis. A review. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases.* 2006. Vol. 15, no. 4. P. 363–373.

Crespo J., Cayón A., Fernández-Gil P., Hernández-Guerra M., Mayorga M., Domínguez-Díez A., Fernández-Escalante J. C., Pons-Romero F. Gene expression of tumor necrosis factor α and TNF-receptors, p55 and p75, in nonalcoholic steatohepatitis patients. *Hepatology.* 2001. Vol. 34. P. 1158–1163.

Cressman D. E., Greenbaum L. E., DeAngelis R. A., Ciliberto G., Furth E. E., Poli V., Taub R. Liver failure and defective hepatocyte regeneration in interleukin-6-deficient mice. *Science.* 1996. Vol. 274. P. 1379–1383.

Cubillas R., Kintner K., Phillips F., Karandikar N. J., Thiele D. L., Brown G. R. Tumor necrosis factor receptor 1 expression is upregulated in dendritic cells in patients with chronic HCV who respond to therapy. *Hepat. Res. Treat.* 2010: 429243. doi: 10.1155/2010/429243

Czaja A. J. Hepatic inflammation and progressive liver fibrosis in chronic liver disease. *World J. Gastroenterol.* 2014. Vol. 20. P. 2515–2532. doi: 10.3748/wjg.v20.i10.2515

Dandona P., Weinstock R., Thusu K., Abdel-Rahman E., Aljada A., Wadden T. Tumor necrosis factor- α in sera of obese patients: fall with weight loss. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998. Vol. 83. P. 2907–2910.

DeBerge M. P., Ely K. H., Wright P. F., Thorp E. B., Enelow R. I. Shedding of TNF receptor 2 by effector CD8⁺ T cells by ADAM17 is important for regulating TNF- α availability during influenza infection. *J. Leukoc. Biol.* 2015. Vol. 98. P. 423–434. doi: 10.1189/jlb.3A0914-432RR

Deng Y., Li M., Wang J., Xie L., Li T., He Y., Lu Q., Li R., Tan A., Qin X., Li S. Susceptibility to hepatocellular

carcinoma in the Chinese population – associations with interleukin-6 receptor polymorphism. *Tumor Biol.* 2014. Vol. 35. P. 6383–6388. doi: 10.1007/s13277-014-1863-7

Depuydt B., Van Loo G., Vandenaabeele P., Declercq W. Induction of apoptosis by TNF receptor 2 in a T-cell hybridoma is FADD dependent and blocked by caspase-8 inhibitors. *J. Cell Sci.* 2005. Vol. 118. P. 497–504. doi: 10.1242/jcs.01640

Doganci A., Eigenbrod T., Krug N., De Sanctis G. T., Hausding M., Erpenbeck V. J., Haddad el-B., Lehr H. A., Schmitt E., Bopp T., Kallen K. J., Herz U., Schmitt S., Luft C., Hecht O., Hohlfeld J. M., Ito H., Nishimoto N., Yoshizaki K., Kishimoto T., Rose-John S., Renz H., Neurath M. F., Galle P. R., Finotto S. The IL-6R α chain controls lung CD4⁺CD25⁺ Treg development and function during allergic airway inflammation in vivo. *J. Clin. Invest.* 2005. Vol. 115. P. 313–325.

El-Assal O., Hong F., Kim W. H., Radaeva S., Gao B. IL-6-deficient mice are susceptible to ethanol-induced hepatic steatosis: IL-6 protects against ethanol-induced oxidative stress and mitochondrial permeability transition in the liver. *Cell Mol. Immunol.* 2004. Vol. 1. P. 205–211.

Fernández-Real J. M., Broch M., Vendrell J., Ricart C., Ricart W. Interleukin-6 gene polymorphism and lipid abnormalities in healthy subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000. Vol. 85, no. 3. P. 1334–1339.

Ferreira R. C., Freitag D. F., Cutler A. J. Functional IL6R 358Ala allele impairs classical IL-6 receptor signaling and influences risk of diverse inflammatory disease. *Plos Genetics.* 2013. Vol. 9, no. 4. e1003444. doi: 10.1371/journal.pgen.1003444

Fishman D., Faulds G., Jeffery R., Mohamed-Ali V., Yudkin J. S., Humphries S., Woo P. The effect of novel polymorphisms in the interleukin 6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *J. Clin. Invest.* 1998. Vol. 102. P. 1369–1376.

Fitzpatrick E., Dew T. K., Quaglia A., Sherwood R. A., Mitry R. R., Dhawan A. Analysis of adipokine concentrations in paediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Pediatr. Obes.* 2012. Vol. 7. P. 471–479. doi: 10.1111/j.2047-6310.2012.00082.x

Galicia J. C., Tai H., Komatsu Y., Shimada Y., Akazawa K., Yoshie H. Polymorphisms in the IL-6 receptor (IL-6R) gene: strong evidence that serum levels of soluble IL-6R are genetically influenced. *Genes. Immun.* 2004. Vol. 5. P. 513–516.

Gaur U., Aggarwal B. B. Regulation of proliferation, survival and apoptosis by members of the TNF superfamily. *Biochem. Pharmacol.* 2003. Vol. 66. P. 1403–1408.

Giannitrapani L., Soresi M., Giacalone A., Campagna M. E., Marasà M., Cervello M., Marasà S., Montalto G. IL-6–174G/C polymorphism and IL-6 serum levels in patients with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *OMICS.* 2011. Vol. 15. P. 183–186. doi: 10.1089/omi.2010.0093

Glossop J. R., Dawes P. T., Nixon N. B., Mathey D. L. Polymorphism in the tumour necrosis factor receptor II gene is associated with circulating levels of soluble tumour necrosis factor receptors in rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy.* 2005. Vol. 7. P. 1227–1234. doi: 10.1186/ar1816

- Grunhage F., Rezori B., Neef M., Lammert F., Sauerbruch T., Spengler U., Reichel C. Elevated soluble tumor necrosis factor receptor 75 concentrations identify patients with liver cirrhosis at risk of death. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2008. Vol. 6. P. 1255–1262. doi: 10.1016/j.cgh.2008.06.018
- Haukeland J. W., Damås J. K., Konopski Z., Løberg E. M., Haaland T., Goverud I., Torjesen P. A., Birkeland K., Bjørø K., Aukrust P. Systemic inflammation in nonalcoholic fatty liver disease is characterized by elevated levels of CCL2. *J. Hepatol.* 2006. Vol. 44. P. 1167–1174. doi: 10.1016/j.jhep.2006.02.011
- Herbein G., Mahlknecht U., Batiwalla F., Gregeresen P., Pappas T., Butler J., O'Brien W. A., Verdin E. Apoptosis of CD8+ T cells is mediated by macrophages through interaction of HIV gp120 with chemokine receptor CXCR4. *Nature.* 1998. Vol. 395. P. 189–194.
- Honda M., Yamamoto S., Cheng M., Yasukawa K., Suzuki H., Saito T., Osugi Y., Tokunaga T., Kishimoto T. Human soluble IL-6 receptor: its detection and enhanced release by HIV infection. *J. Immunol.* 1992. Vol. 148. P. 2175–2180.
- Horiuchi S., Koyanagi Y., Zhou Y., Miyamoto H., Tanaka Y., Waki M., Matsumoto A., Yamamoto M., Yamamoto N. Soluble interleukin-6 receptors released from T cell or granulocyte/macrophage cell lines and human peripheral blood mononuclear cells are generated through an alternative splicing mechanism. *Eur. J. Immunol.* 1994. Vol. 24. P. 1945–1948.
- Hotamisligil G. S., Arner P., Caro J. F., Atkinson R. L., Spiegelman B. M. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *J. Clin. Invest.* 1995. Vol. 95. P. 2409–2415.
- Hu Z. W., Luo H. B., Xu Y. M., Guo J. W., Deng X. L., Tong Y. W., Tang X. Tumor necrosis factor- α gene promoter polymorphisms in Chinese patients with nonalcoholic fatty liver diseases. *Acta Gastroenterol. Belg.* 2009. Vol. 72. P. 215–221.
- Hui J. M., Hodge A., Farrell G. C., Kench J. G., Kriketos A., George J. Beyond insulin resistance in NASH: TNF- α or adiponectin? *Hepatology.* 2004. Vol. 40. P. 46–54.
- Hurst S. M., Wilkinson T. S., McLoughlin R. M., Jones S., Horiuchi S., Yamamoto N., Rose-John S., Fuller G. M., Topley N., Jones S. A. IL-6 and its soluble receptor orchestrate a temporal switch in the pattern of leukocyte recruitment seen during acute inflammation. *Immunity.* 2001. Vol. 14. P. 705–714.
- IL6R Genetics Consortium Emerging Risk Factors Collaboration. Interleukin-6 receptor pathways in coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of 82 studies. *Lancet.* 2012. Vol. 379. P. 1205–1213. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61931-4
- Jones S. A., Horiuchi S., Topley N., Yamamoto N., Fuller G. M. The soluble interleukin 6 receptor: mechanisms of production and implications in disease. *FASEB J.* 2001. Vol. 15. P. 43–58.
- Karimi M., Goldie L. C., Cruickshank M. N., Moses E. K., Abraham L. J. A critical assessment of the factors affecting reporter gene assays for promoter SNP function: a reassessment of -308 TNF polymorphism function using a novel integrated reporter system. *Eur. J. Hum. Genet.* 2009. Vol. 17. P. 1454–1462. doi: 10.1038/ejhg.2009.80
- Kidane D., Chae W. J., Czochoch J., Eckert K. A., Glazer P. M., Bothwell A. L., Sweasy J. B. Interplay between DNA repair and inflammation, and the link to cancer. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* 2014. Vol. 49, no. 2. P. 116–139. doi: 10.3109/10409238.2013.875514
- Kim E. Y., Teh H. S. TNF type 2 receptor (p75) lowers the threshold of T cell activation. *J. Immunol.* 2001. Vol. 167. P. 6812–6820.
- Kim S., Moon S. M., Kim Y. S., Kim J. J., Ryu H. J., Kim Y. J., Choi J. W., Park H. S., Kim D. G., Shin H. D., Rutherford M. S., Oh B., Lee J. K. TNFR1 promoter -329G/T polymorphism results in allele-specific repression of TNFR1 expression. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2008. Vol. 368. P. 395–401. doi: 10.1016/j.bbrc.2008.01.098
- Kopp H. P., Kopp C. W., Festa A., Krzyzanowska K., Kriwanek S., Minar E., Roka R., Schernthaner G. Impact of weight loss on inflammatory proteins and their association with the insulin resistance syndrome in morbidly obese patients. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003. Vol. 23. P. 1042–1047.
- Kotake S., Sato K., Kim K. J., Takahashi N., Udagawa N., Nakamura I., Yamaguchi A., Kishimoto T., Suda T., Kashiwazaki S. Interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptors in the synovial fluids from rheumatoid arthritis patients are responsible for osteoclast-like cell formation. *J. Bone Miner. Res.* 1996. Vol. 11. P. 88–95. doi: 10.1002/jbmr.5650110113
- Kugelmas M., Hill D. B., Vivian B., Marsano L., McClain C. J. Cytokines and NASH: a pilot study of the effects of lifestyle modification and vitamin E. *Hepatology.* 2003. Vol. 38. P. 413–419.
- Leite N. C., Salles G. F., Cardoso C. R., Villela-Nogueira C. A. Serum biomarkers in type 2 diabetic patients with nonalcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis. *Hepatology. Res.* 2013. Vol. 43. P. 508–515. doi: 10.1111/j.1872-034X.2012.01106.x
- Lemmers A., Gustot T., Durnez A., Evrard S., Moreno C., Quertinmont E., Vercauteren V., Demetter P., Franchimont D., Le Moine O., Geerts A., Devière J. An inhibitor of interleukin-6 trans-signaling, sgp130, contributes to impaired acute phase response in human chronic liver disease. *Clin. Exp. Immunol.* 2009. Vol. 156. P. 518–527. doi: 10.1111/j.1365-2249.2009.03916x
- Lesmana C. R., Hasan I., Budihusodo U., Gani R. A., Krisnuhoni E., Akbar N., Lesmana L. A. Diagnostic value of a group of biochemical markers of liver fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J. Dig. Dis.* 2009. Vol. 10. P. 201–206. doi: 10.1111/j.1751-2980.2009.00386.x
- Lin S. Y., Wang Y. Y., Sheu W. H. Increased serum soluble tumor necrosis factor receptor levels are associated with insulin resistance in liver cirrhosis. *Metabolism.* 2004. Vol. 53. P. 922–926.
- Liu X., Invernizzi P., Lu Y. et al. Genome-wide meta-analyses identify three loci associated with primary biliary cirrhosis. *Nat. Genet.* 2010. Vol. 42. P. 658–660.
- Locksley R. M., Killeen N., Lenardo M. J. The TNF and TNF receptor superfamilies: integrating mammalian biology. *Cell.* 2001. Vol. 104. P. 487–501.

- Lourdusamy A., Newhouse S., Lunnon K., Proitsi P., Powell J., Hodges A., Nelson S. K., Stewart A., Williams S., Kloszewska I., Mecocci P., Soininen H., Tsolaki M., Vellas B., Lovestone S. Identification of cis-regulatory variation influencing protein abundance levels in human plasma. *Hum. Mol. Genet.* 2012. Vol. 21. P. 3719–3726. doi: 10.1093/hmg/dds186
- Lust J. A., Donovan K. A., Kline M. P., Greipp P. R., Kyle R. A., Maihle N. J. Isolation of an mRNA encoding a soluble form of the human interleukin-6 receptor. *Cytokine*. 1992. Vol. 4. P. 96–100.
- MacEwan D. J. TNF ligands and receptor – a matter of life and death. *Br. J. Pharmacol.* 2002. Vol. 135. P. 855–875. doi: 10.1038/sj.bjp.0704549
- Machado M. V., Martins A., Almeida R., Marques-Vidal P., Gonçalves M. S., Camilo M. E., Cortez-Pinto H. Does the simultaneous tumor necrosis factor receptor 2, tumor necrosis factor promoter gene polymorphism represent a higher risk for alcoholic liver disease? *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2009. Vol. 21. P. 201–205. doi: 10.1097/MEG.0b013e32831016e0
- Marinos G., Naoumov N. V., Rossol S., Torre F., Wong P. Y., Gallati H., Portmann B., Williams R. Tumor necrosis factor receptors in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterol.* 1995. Vol. 108. P. 1453–1463.
- McFarland-Mancini M. M., Funk H. M., Paluch A. M., Zhou M., Giridhar P. V., Mercer C. A., Kozma S. C., Drew A. F. Differences in wound healing in mice with deficiency of IL-6 versus IL-6 receptor. *J. Immunol.* 2010. Vol. 184. P. 7219–7228.
- Mells G. F., Floyd J. A., Morley K. I. Genome-wide association study identifies 12 new susceptibility loci for primary biliary cirrhosis. *Nat. Genet.* 2011. Vol. 43. P. 329–332. doi: 10.1038/ng.789
- Melzer D., Perry J. R., Hernandez D. et al. A genome-wide association study identifies protein quantitative trait loci (pQTLs). *PLoS Genet.* 2008. Vol. 4. e1000072. doi: 10.1371/journal.pgen.1000072
- Milner K., Van der Poorten D., Xu A., Bugianesi E., Kench J. G., Lam K. S., Chisholm D. J., George J. Adipocyte fatty acid binding protein levels relate to inflammation and fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2009. Vol. 49. P. 1926–1934.
- Mitsuyama K., Sata M., Rose-John S. Interleukin-6 trans-signaling in inflammatory bowel disease. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2006. Vol. 17. P. 451–461.
- Müllberg J., Oberthur W., Lottspeich F., Mehl E., Dittrich E., Graeve L., Heinrich P. C., Rose-John S. The soluble human IL-6 receptor. Mutational characterization of the proteolytic cleavage site. *J. Immunol.* 1994. Vol. 152. P. 4958–4968.
- Müllberg J., Schooltink H., Stoyan T., Günther M., Graeve L., Buse G., Mackiewicz A., Heinrich P. C., Rose-John S. The soluble interleukin-6 receptor is generated by shedding. *Eur. J. Immunol.* 1993. Vol. 23. P. 473–480.
- Müller-Newen G., Kohne C., Keul R., Hemmann U., Müller-Esterl W., Wijdenes J., Brakenhoff J. P., Hart M. H., Heinrich P. C. Purification and characterization of the soluble interleukin-6 receptor from human plasma and identification of an isoform generated through alternative splicing. *Eur. J. Biochem.* 1996. Vol. 236. P. 837–842.
- Naveau S., Abella A., Raynard B., Balian A., Giraud V., Montembault S., Mathurin P., Keros L. G., Portier A., Capron F., Emilie D., Galanaud P., Chabut J. C. Tumornecrosis factor soluble receptor p55 and lipid peroxidation in patients with acute alcoholic hepatitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2001. Vol. 96. P. 3361–3367.
- Neurath M. F., Finotto S. IL-6 signaling in autoimmunity, chronic inflammation-associated cancer. *Cytokine and Growth Factor Reviews*. 2011. Vol. 22. P. 83–89. doi: 10.1016/j.cytogfr.2011.02.003
- Ofei F., Hurel S., Newkirk J., Sopwith M., Taylor R. Effects of an engineered human anti-TNF-alpha antibody (CDP571) on insulin sensitivity and glycemic control in patients with NIDDM. *Diabetes*. 1996. Vol. 45. P. 881–885.
- Pavkov M. E., Nelson R. G., Knowler W. C., Cheng Y., Krolewski A. S., Niewczas M. A. Elevation of circulating TNF receptors 1 and 2 increases the risk of end-stage renal disease in American Indians with type 2 diabetes. *Kidney Int.* 2015. Vol. 87. P. 812–819. doi: 10.1038/ki.2014.330
- Plomgaard P., Bouzakri K., Krogh-Madsen R., Mittemdorfer B., Zierath J. R., Pedersen B. K. Tumor necrosis factor- α induces skeletal muscle insulin resistance in healthy humans via inhibition of Akt substrate 160 phosphorylation. *Diabetes*. 2005. Vol. 54. P. 2939–2945. doi: 10.2337/diabetes.54.10.2939
- Par A., Par G. Liver fibrosis: patho-physiology, diagnosis and treatment. *Orvosi Hetilap*. 2005. Vol. 146, no. 1. P. 3–13.
- Rafiq S., Frayling T. M., Murray A., Hurst A. J., Weedon M. N., Henley W., Bandinelli S., Corsi A.-M., Ferrucci L., Guralnik M. J., Wallace R. B., Melzer D. A common variant of the interleukin 6 receptor (IL-6r) gene increases IL-6r and IL-6 levels, without other inflammatory effects. *Genes. Immun.* 2007. Vol. 8. P. 552–559.
- Roth J., De Souza G. E. P. Fever induction pathways: evidence from responses to systemic or local cytokine formation. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2001. Vol. 34. P. 301–314.
- Safranow K., Dziedziczko V., Rzeuski R., Czyżyczka E., Wojtarowicz A., Bińczak-Kuleta A., Jakubowska K., Olszewska M., Ciechanowicz A., Kornacewicz-Jach Z., Machaliński B., Pawlik A., Chlubek D. Plasma concentrations of TNF- α and its soluble receptors sTNFR1 and TNFR2 in patients with coronary artery disease. *Tissue Antigens*. 2009. Vol. 74. P. 386–392. doi: 10.1111/j.1399-0039.2009.01332.x
- Saito T., Ji G., Shinzawa H., Hattori E., Adachi T., Takeda T., Sugahara K., Ito J. I., Watanabe H., Saito K., Togashi H., Ishii K., Matsuura T., Inageda K., Muramatsu M., Kawata S. Genetic variations in humans associated with differences in the course of hepatitis C. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004. Vol. 317. P. 335–341.
- Scheller J., Chalaris A., Schmidt-Arras D., Rose-John S. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochim. Biophys. Acta*. 2011. Vol. 1813. P. 878–888. doi: 10.1016/j.bbamcr.2011.01.034
- Schulz M., Dotzlaw H., Neeck G. Ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis: serum levels of TNF- α and its soluble receptors during the course of

therapy with etanercept and infliximab. *Biomed. Res. Int.* 2014; 675108. doi: 10.1155/2014/675108

Sennikov S. V., Vasilyev F. F., Lopatnikova J. A., Shkaruba N. S., Silkov A. N. Polymorphisms in the tumor necrosis factor receptor genes affect the expression levels of membrane-bound type I and type II receptors. *Mediators Inflamm.* 2014; 745909. doi: 10.1155/2014/745909

Shin S. P., Kim N. K., Kim J. H., Lee J. H., Kim J. O., Cho S. H., Park H., Kim M. N., Rim K. S., Hwang S. G. Association between hepatocellular carcinoma and tumor necrosis factor alpha polymorphisms in South Korea. *World J. Gastroenterol.* 2015. Vol. 21. P. 13064–13072. doi: 10.3748/wjg.v21.146.13064

Soresi M., Giannitrapani L., D'Antona F., Florenza A. M., La Spada E., Terranova A., Cervello M., D'Alessandro N., Montalto G. Interleukin-6 and its soluble receptor in patients with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *World J. Gastroenterol.* 2006. Vol. 12. P. 2563–2568.

Stephens O. W., Zhang Q., Qu P., Zhou Y., Chavan S., Tian E., Williams D. R., Epstein J., Barlogie B., Shaughnessy J. D. An intermediate-risk multiple myeloma subgroup is defined by sIL-6r: levels synergistically increase with incidence of SNP rs2228145 and 1q21 amplification. *Blood.* 2012. Vol. 119. P. 503–512. doi: 10.1182/blood-2011-07-367052

Streetz K. L., Tacke F., Leifeld L., Wüstefeld T., Graw A., Klein C., Kamino K., Spengler U., Kreipe H., Kubicka S., Müller W., Manns M. P., Trautwein C. Interleukin6/gp130-dependent pathways are protective during chronic liver diseases. *Hepatology.* 2003. Vol. 38. P. 218–229. doi: 10.1053/jhep.2003.50268

Sun R., Tian Z., Kulkarni S., Gao B. IL-6 prevents T cell mediated hepatitis via inhibition of NKT cells in CD4+ T cell and STAT3-dependent manners. *J. Immunol.* 2004. Vol. 172. P. 5648–5655.

Tarrats N., Moles A., Morales A., García-Ruiz C., Fernández-Checa J. C., Marí M. Critical role of tumor necrosis factor receptor 1, but not 2, in hepatic stellate cell proliferation, extracellular matrix remodeling, and liver fibrogenesis. *Hepatology.* 2011. Vol. 54. P. 319–327. doi: 10.1002/hep.24388

Taub R. Hepatoprotection via the IL-6/Stat³ pathway. *J. Clin. Invest.* 2003. Vol. 112. P. 978–980.

Tokushige K., Takakura M., Tsuchiya-Matsushita N., Tani M., Hashimoto E., Shiratori K. Influence of TNF gene polymorphisms in Japanese patients with NASH and simple steatosis. *J. Hepatol.* 2007. Vol. 46. P. 1104–1110. doi: 10.1016/j.jhep.2007.01.028

Trebicka J., Krag A., Gansweid S., Appenrodt B., Schiedermaier P., Sauerbruch T., Spengler U. Endotoxin and tumor necrosis factor-receptor levels in portal and hepatic vein of patients with alcoholic liver cirrhosis receiving elective transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2011. Vol. 23. P. 1218–1225. doi: 10.1097/MEG.0b013e32834a75dc

Valenti L., Fracanzani A. L., Dongiovanni P., Santorelli G., Branchi A., Taioli E., Fiorelli G., Fargion S. Tumor necrosis factor alpha promoter polymorphisms and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2002. Vol. 122. P. 274–280.

van Dongen J., Jansen R., Smit D., Hottenga J. J., Mbarek H., Willemsen G., Kluff C.; AAGC Collaborators, Penninx B. W., Ferreira M. A., Boomsma D. I., de Geus E. J. The contribution of the functional IL6R polymorphism rs2228145, eQTLs and other genome-wide SNPs to the heritability of plasma sIL-6R levels. *Behav. Genet.* 2014. Vol. 44. P. 368–382. doi: 10.1007/s10519-014-9656-8

Wang J., Ni H., Chen L., Liu Y. X., Chen C. B., Song W. Q. Preparation and analysis of cSNP chip on hepatocellular carcinoma-related genes. *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* 2005. Vol. 4. P. 398–402.

Wang J. K., Feng Z. W., Li Y. C., Li Q. Y., Tao X. Y. Association of tumor necrosis factor- α gene promoter polymorphism at sites -308 and -238 with non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2012. Vol. 27. P. 670–676. doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.06978.x

Weifeng Y., Li L., Yujie H., Weifeng L., Zhenhui G., Wenjie H. Inhibition of acute lung injury by tnfr-fc through regulation of an inflammation-oxidative stress pathway. *PLoS One.* 2016. Vol. 11, no. 3: e0151672. doi: 10.1371/journal.pone.0151672

Wieckowska A., Papouchado B. G., Li Z., Lopez R., Zein N. N., Feldstein A. E. Increased hepatic and circulating interleukin-6 levels in human nonalcoholic steatohepatitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2008. Vol. 103. P. 1372–1379. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01774.x

Yoneda M., Mawatari H., Fujita K., Iida H., Yonemitsu K., Kato S., Takahashi H., Kirikoshi H., Inamori M., Nozaki Y., Abe Y., Kubota K., Saito S., Iwasaki T., Terauchi Y., Togo S., Maeyama S., Nakajima A. High-sensitivity C-reactive protein is an independent clinical feature of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and also of the severity of fibrosis in NASH. *J. Gastroenterol.* 2007. Vol. 42. P. 573–582. doi: 10.1007/s00535-007-2060-x

Zekri A. R., Haleem H. A., Esmat G. E., Bahassy A. A., El-Din H. M., Hafez M. M., Sharaby A. F., Sharaf H., Zakaria M. S. Immunomodulators, sFas and Fas-L as potential noninvasive predictors of IFN treatment in patients with HCV genotype-4. *J. Viral. Hepatol.* 2007. Vol. 14. P. 468–477.

Zhou Y.-J., Li Y.-Y., Nie Y.-Q., Yang H., Zhan Q., Huang J., Shi S. L., Lai X. B., Huang H. L. Influence of polygenetic polymorphisms on the susceptibility to non-alcoholic fatty liver disease of Chinese people. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2010. Vol. 25. P. 772–777. doi: 10.1111/j.1440-1746.2009.06144x

Received January 17, 2017

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Топчиева Людмила Владимировна

ведущий научный сотрудник, к. б. н.
Институт биологии Карельского научного центра РАН
ул. Пушкинская, 11, Петрозаводск, Республика Карелия,
Россия, 185910
эл. почта: topchieva67@mail.ru

Курбатова Ирина Валерьевна

научный сотрудник, к. б. н.
Институт биологии Карельского научного центра РАН
ул. Пушкинская, 11, Петрозаводск, Республика Карелия,
Россия, 185910
эл. почта: irina7m@yandex.ru

Дуданова Ольга Петровна

зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней
и гигиены Медицинского института, д. м. н.
Петрозаводский государственный университет
пр. Ленина, 33, Петрозаводск, Республика Карелия,
Россия, 185910
эл. почта: odudanova@gmail.com

Шиповская Анастасия Андреевна

ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней
и гигиены Медицинского института
Петрозаводский государственный университет
пр. Ленина, 33, Петрозаводск, Республика Карелия,
Россия, 185910
эл. почта: nostrick@inbox.ru

Соколовская Анастасия Александровна

студентка Института биологии, экологии и агротехнологий
Петрозаводский государственный университет
пр. Ленина, 33, Петрозаводск, Республика Карелия,
Россия, 185910
эл. почта: in-yan.2010@yandex.ru

CONTRIBUTORS:

Topchieva, Lyudmila

Institute of Biology, Karelian Research Centre,
Russian Academy of Sciences
11 Pushkinskaya St., 185910 Petrozavodsk,
Karelia, Russia
e-mail: topchieva67@mail.ru

Kurbatova, Irina

Institute of Biology, Karelian Research Centre,
Russian Academy of Sciences
11 Pushkinskaya St., 185910 Petrozavodsk,
Karelia, Russia
e-mail: irina7m@yandex.ru

Dudanova, Olga

Petrozavodsk State University
33 Lenin St., 185910 Petrozavodsk, Karelia, Russia
e-mail: odudanova@gmail.com

Shipovskaya, Anastasia

Petrozavodsk State University
33 Lenin St., 185910 Petrozavodsk, Karelia, Russia
e-mail: nostrick@inbox.ru

Sokolovskaya, Anastasia

Petrozavodsk State University
33 Lenin St., 185910 Petrozavodsk, Karelia, Russia
e-mail: in-yan.2010@yandex.ru