

А.С. Иванов<sup>1</sup>, И.В. Гармаш<sup>1</sup>, О.С. Аришева<sup>1</sup>, М.А. Маркова<sup>1</sup>, А.С. Мельник<sup>1</sup>, Н.Н. Теребилина<sup>2</sup>,  
В.Ю. Баронец<sup>2</sup>, Д.И. Перегуд<sup>2</sup>, Е.В. Тарасенко<sup>1</sup>, Ж.Д. Кобалава<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского, Москва, Российская Федерация

# Взаимосвязь полиморфных локусов, расположенных в промоторных областях генов VEGF (rs699947 и rs2010963), ICAM1 (rs281437) и ET-1 (rs1800541), с уровнем соответствующих белковых продуктов в сыворотке крови и риском развития алкогольного цирроза печени

368

**Обоснование.** Неконтролируемое употребление алкоголя может обуславливать развитие цирроза печени, который проявляется фиброзом с образованием узлов-регенератов, повышением давления в системе воротной вены и нарушением функции печени. Дисфункция печеночного эндотелия при формировании портальной гипертензии сопровождается повышением уровня молекул белковой природы, участвующих в функционировании эндотелия, — васкулоэндотелиального фактора роста А (VEGF-A), растворимой формы молекулы межклеточной адгезии (s-ICAM-1) и эндотелина-1 (ET-1). Предполагается, что повышенный уровень VEGF-A, s-ICAM-1 и ET-1 при алкогольном циррозе печени (АЦП) может быть взаимосвязан со строением полиморфных локусов промоторных областей соответствующих генов, что в свою очередь может являться генетическим фактором риска развития цирроза печени. **Цель** — исследовать взаимосвязь носительства вариантных форм полиморфных локусов, расположенных в промоторных областях VEGF-A, ICAM-1 и ET-1, с уровнем соответствующих белков в сыворотке крови и риском развития АЦП. **Методы.** Основную группу составили пациенты с патологической зависимостью от алкоголя, отягощенной циррозом печени (АЦП, n=60). Группу контроля составили лица, страдающие алкогольной зависимостью, без патологии печени (АЗ, n=24). Период наблюдения равнялся периоду госпитализации. Содержание VEGF-A, s-ICAM-1 и ET-1 в сыворотке крови оценивали посредством иммуноферментного анализа. Распределение вариантных форм полиморфных локусов, расположенных в промоторных областях генов VEGF-A (rs699947 и rs2010963), ICAM1 (rs281437) и ET-1 (rs1800541), в исследуемой выборке проводили с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. **Результаты.** Развитие алкогольного цирроза печени сопровождалось значительным повышением концентрации VEGF-A, s-ICAM-1 и ET-1 в сыворотке крови. При этом были выявлены прямые корреляционные отношения между значениями концентрации VEGF-A, s-ICAM-1 и ET-1 в сыворотке крови и диаметром портальной вены у лиц с циррозом печени. Пациенты с АЦП чаще являются носителями аллеля G локуса rs1800541, расположенного в промоторе гена ET-1, по сравнению с лицами, страдающими АЗ без патологии печени, что сопряжено с повышенным риском развития цирроза при алкогольной зависимости. Носительство аллеля С локуса rs699947, а также аллеля С локуса rs2010963, расположенных в промоторе гена VEGF, было связано с повышенным уровнем VEGF-A при АЦП по сравнению носителями данного аллеля в группе АЗ. Кроме того, в группе пациентов с АЦП носители аллеля С, гомозиготного генотипа СС и гетерозиготного генотипа СС локуса rs2010963 по сравнению с носителями аллеля G или гомозиготного генотипа GG соответственно характеризовались повышенным уровнем VEGF-A в сыворотке крови. **Заключение.** Носительство аллеля G локуса rs1800541 (ET-1) является фактором риска развития цирроза печени при злоупотреблении алкоголем. Носительство аллеля С локуса rs699947, а также аллеля С локуса rs2010963, расположенных в промоторе гена VEGF, может определять повышенный уровень VEGF-A в сыворотке крови при АЦП.

**Ключевые слова:** алкогольный цирроз печени, эндотелиальная дисфункция, генетический полиморфизм, VEGF-A, ICAM-1, ET-1, rs699947, rs2010963, rs281437, rs1800541.

(Для цитирования: Иванов А.С., Гармаш И.В., Аришева О.С., Маркова М.А., Мельник А.С., Теребилина Н.Н., Баронец В.Ю., Перегуд Д.И., Тарасенко Е.В., Кобалава Ж.Д. Взаимосвязь полиморфных локусов, расположенных в промоторных областях генов VEGF (rs699947 и rs2010963), ICAM1 (rs281437) и ET-1 (rs1800541), с уровнем соответствующих белковых продуктов в сыворотке крови и риском развития алкогольного цирроза печени. Вестник РАМН. 2018;73(6):368–377. doi: 10.15690/vramn1059)

## Обоснование

Цирроз является осложнением алкогольной болезни печени и относится к поздней стадии фиброза с образованием узлов-регенератов и повышением давления в системе воротной вены. Развитие портальной гипертензии служит неблагоприятным прогностическим факто-

ром и зачастую является причиной смерти [1]. Патогенез портальной гипертензии в основном связан с нарушением проницаемости сосудистой стенки, увеличением сосудистой резистентности к портальному кровотоку и процессом ремоделирования внутривисцеральных сосудов [2, 3]. Предполагается, что ключевым событием в формировании портальной гипертензии является дис-

функция печеночного эндотелия. В норме эндотелий посредством экскреции биоактивных молекул регулирует сосудистую проницаемость, агрегацию и адгезию тромбоцитов и лейкоцитов, воспалительные процессы и пролиферацию гладкомышечных клеток [4]. Дисфункция печеночного эндотелия при формировании портальной гипертензии сопровождается повышением уровня молекул белковой природы, участвующих в функционировании эндотелия, — васкулоэндотелиального фактора роста А (vascular endothelial growth factor A, VEGF-A), растворимой формы молекулы межклеточной адгезии (intercellular adhesion molecule 1, s-ICAM-1) и эндотелина-1 (endothelin 1, ET-1) [5]. Данные полипептиды, регулируя рост сосудов, адгезию лейкоцитов и тонус сосудов, вовлечены в различные аспекты функционирования эндотелия в норме и при патологии [6].

Хорошо известно, что при алкогольной болезни печени содержание VEGF-A, s-ICAM-1 и ET-1 в сыворотке крови значительно повышается [7], однако механизмы, лежащие в основе данного процесса, остаются неизученными. Среди возможных вариаций генома однонуклеотидные замены в промоторном участке гена могут изменять транскрипционную активность конкретного гена, что в свою очередь может лежать в основе изменения

транскрипции и последующего изменения уровня белкового продукта. Известны работы, посвященные исследованию полиморфизмов генов, кодирующих молекулы, вовлеченные в патогенез эндотелиальной дисфункции при поражении печени, в основном в рамках вирусного гепатита С и гепатоцеллюлярной карциномы [8–11]. Эти исследования продемонстрировали связь между экспрессией вариантных аллелей полиморфных локусов ряда подобных генов и развитием цирроза печени различной этиологии. Таким образом, в основе гипотезы настоящего исследования лежало предположение о том, что повышенный уровень VEGF-A, s-ICAM-1 и ET-1 при алкогольном циррозе печени (АЦП) может быть взаимосвязан со строением полиморфных локусов, расположенных в промоторных областях соответствующих генов, что в конечном итоге может являться генетическим фактором риска развития цирроза печени. Подобных исследований ранее не проводилось.

Настоящее исследование было сконцентрировано на полиморфных локусах rs699947 и rs2010963, rs281437 и rs1800541, расположенных в промоторных областях генов VEGF-A, ICAM1 и ET-1 соответственно и способных изменять их транскрипционную активность (табл. 1). Действительно, ранее было продемонстрировано, что

A.S. Ivanov<sup>1</sup>, I.V. Garmasch<sup>1</sup>, O.S. Arisheva<sup>1</sup>, M.A. Markova<sup>1</sup>, A.S. Melnik<sup>1</sup>, N.N. Terebilina<sup>2</sup>, V.Yu. Baronets<sup>2</sup>, D.I. Peregud<sup>2</sup>, E.V. Tarasenko<sup>1</sup>, Zh.D. Kobalava<sup>1</sup>

<sup>1</sup> RUDN University, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> V. Serbsky National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology, Moscow, Russian Federation

## Association of SNPs in the Promoter Regions of VEGF (rs699947 и rs2010963), ICAM1 (rs281437) and ET-1 (rs1800541) with Serum Levels of Related Proteins and Alcoholic Liver Cirrhosis Risk

**BACKGROUND:** Uncontrolled use of alcohol can lead to the development of cirrhosis of the liver, which is manifested by fibrosis with the formation of regenerative nodes, an increase in pressure in the portal vein system and impaired liver function. Hepatic endothelium dysfunction during the formation of portal hypertension is accompanied by an increase in the level of protein molecules involved in the functioning of the endothelium: vascular endothelial growth factor A (VEGF-A), a soluble form of the intercellular adhesion molecule (s-ICAM-1) and endothelin-1 (ET-1). It is assumed that elevated levels of VEGF-A, s-ICAM-1 and ET-1 in alcoholic liver cirrhosis (AHC) may be interconnected with the structure of polymorphic loci, the promoter regions of the respective genes, which in turn may be a genetic risk factor for developing cirrhosis. **AIMS:** Investigate the relationship of carriage of variant forms of polymorphic loci located in the promoter regions of VEGF-A, ICAM-1 and ET-1 with the level of the corresponding proteins in the blood serum and the risk of AHC. **MATERIALS AND METHODS:** The main group consisted of patients with pathological dependence on alcohol, aggravated by cirrhosis of the liver (AHC, n=60). The control group consisted of persons suffering from alcohol abuse, without liver pathology (AA, n=24). The observation period was the period of hospitalization. The serum levels of VEGF-A, s-ICAM-1 and ET-1 were evaluated by enzyme immunoassay. The distribution of variant forms of polymorphic loci located in the promoter regions of the VEGF-A genes (rs699947 and rs2010963), ICAM1 (rs281437) and ET-1 (rs1800541) in the studied sample was performed by real-time PCR. **RESULTS:** The development of alcoholic cirrhosis was accompanied by a significant increase in the concentration of VEGF-A, s-ICAM-1 and ET-1 in serum. At the same time, direct correlations between the concentrations of VEGF-A, s-ICAM-1 and ET-1 in serum and the diameter of the portal vein in persons with liver cirrhosis were revealed. Patients with AHC are often carriers of the G allele of rs1800541 locus, located in the promoter of the ET-1 gene, compared with individuals suffering from control without liver pathology, which is associated with an increased risk of developing cirrhosis in alcohol dependence. The carriage of the C allele rs699947, as well as the C allele rs2010963 located in the promoter of the VEGF gene was associated with an increased level of VEGF-A in the AHC compared to carriers of this allele in the AA group. In addition, in the group of patients with AHC, carriers of allele C, homozygous CC genotype and heterozygous GC genotype of rs2010963 locus compared with carriers of G allele or homozygous GG genotype, respectively, were characterized by elevated serum VEGF-A levels. **CONCLUSION:** Carrier allele G of the rs1800541 locus (ET-1) is a risk factor for liver cirrhosis with alcohol abuse. The carriage of the C allele rs699947, as well as the C allele rs2010963 located in the promoter of the VEGF gene, can determine the elevated serum VEGF-A level in the AHC.

**Key words:** alcoholic liver cirrhosis, endothelial dysfunction, SNP, VEGF-A, ICAM-1, ET-1, rs699947, rs2010963, rs281437, rs1800541.

**(For citation:** Ivanov AS, Garmasch IV, Arisheva OS, Markova MA, Melnik AS, Terebilina NN, Baronets VYu, Peregud DI, Tarasenko EV, Kobalava ZhD. Association of SNPs in the Promoter Regions of VEGF (rs699947 и rs2010963), ICAM1 (rs281437) and ET-1 (rs1800541) with Serum Levels of Related Proteins and Alcoholic Liver Cirrhosis Risk. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2018;73(6):368–377. doi: 10.15690/vramn1059)

**Таблица 1.** Характеристика исследованных полиморфных локусов, расположенных в промоторных областях генов *VEGF-A*, *ICAM1* и *ET-1*

Ген (хромосома)	SNP ID	Координаты (вариантные аллели)	Функциональная значимость, источник
<i>VEGF-A</i> (6)	rs699947	NM_003376.5:c.-2055A>C	[12]
	rs2010963	NM_003376.5:c.-94C>G	[13]
<i>ICAM1</i> (19)	rs281437	NM_001544.4:c.-451C>T	Неизвестно
<i>ET-1</i> (6)	rs1800541	NM_001955.4:c.-1644T>G	[14]

носительство аллеля С локуса rs699947 связано с более высоким уровнем продукции VEGF лейкоцитами, стимулированными *in vitro* [12]. Также активность промотора гена *VEGF*, содержащего аллель С локуса rs2010963, значительно выше активности промотора, содержащего аллель G, что было подтверждено на трех клеточных линиях [13]. Данных относительно влияния локуса rs281437 на содержание s-ICAM1 в циркуляторном русле или активность гена *ICAM1* не удалось найти, однако известно, что данный локус связан с высоким риском развития фиброза печени при гепатите С [11]. Уровень мРНК и секретируемого полипептида ET-1 в первичных культурах клеток остеосаркомы, полученных от носителей гомозиготного генотипа GG локуса rs1800541, был наименьшим по сравнению с носителями генотипов TT и TG [14].

**Цель** — исследовать взаимосвязь носительства вариантов форм полиморфных локусов, расположенных в промоторных областях *VEGF-A*, *ICAM-1* и *ET-1*, с уровнем соответствующих белков в сыворотке крови и риском развития алкогольного цирроза печени.

## Методы

### Дизайн исследования

Проводилось когортное многоцентровое одномоментное выборочное исследование «случай-контроль», в котором группа больных с алкогольным циррозом печени сравнивалась с группой лиц, злоупотребляющих алкоголем, без патологии печени.

### Критерии соответствия

**Критерии включения:** лица, злоупотребляющие алкоголем, в возрасте старше 18 лет. Подтверждение алкогольного анамнеза осуществлялось фактом признания злоупотребления алкоголем самим пациентом и/или его родственниками, позитивными ответами на опросники CAGE и AUDIT [15, 16] и клинико-лабораторными признаками хронической алкогольной интоксикации.

Критериями цирроза печени являлись анамнез госпитализаций по этому поводу; наличие портальной гипертензии (спленомегалия, расширение варикозных вен пищевода, асцит с лапароцентезом, наличие в анамнезе кровотечения из варикозных вен пищевода); снижение белково-синтетической функции печени (гипоальбуминемия, гипохолестеринемия, снижение протромбинового индекса, холестеринэстеразы), данных эластометрии (F4 по шкале тяжести печеночного фиброза METAVIR).

**Критерии исключения** из исследования: выявление антител к вирусам гепатита (серопозитивные реакции), острый или хронический воспалительный процесс, наличие острого алкогольного гепатита, заболевания печени неалкогольной этиологии и онкологических заболеваний.

### Условия проведения

Набор пациентов проводился среди лиц, проходивших лечение в Городской клинической больнице имени В.В. Виноградова (Москва) или Национальном научном центре наркологии г. Москвы (филиал Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского, Москва).

### Продолжительность исследования

Набор пациентов проходил с мая 2017 по апрель 2018 г. Период наблюдения составлял время госпитализации.

### Описание медицинского вмешательства

Всем пациентам проводился сбор анамнеза, включая опросники выявления злоупотребления алкоголем, физическое обследование, инструментальное обследование (ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек, фиброэластометрия), а также взятие венозной крови с целью проведения молекулярно-генетического исследования.

### Исходы исследования

#### Основной исход исследования

Определение концентрации молекул VEGF-A, s-ICAM-1 и ET-1 в сыворотке крови, а также установление распределения вариантных форм полиморфных локусов, расположенных в промоторных областях соответствующих генов — *VEGF-A* (rs699947 и rs2010963), *ICAM1* (rs281437), *ET-1* (rs1800541).

#### Дополнительные исходы исследования

Рутинные клинико-диагностические исследования.

### Анализ в подгруппах

Экспериментальные подгруппы не формировались и не анализировались.

### Методы регистрации исходов

Проводились рутинные клинико-диагностические исследования: общий анализ крови, биохимический анализ крови с оценкой параметров печеночной и почечной функций (общий белок, альбумин, холестерин, холестеринэстераза, щелочная фосфатаза, аланин- и аспартатамиотрансферазы (АЛТ, АСТ), общий и прямой билирубин, креатинин, мочевины), коагулограмма (международное нормализованное отношение, протромбиновый индекс), общий анализ мочи, ультразвуковое исследование органов брюшной полости (Toshiba Aplio500, Япония); аппаратом FibroScan (Франция) оценивалась плотность печени (в кПа).

Содержание VEGF-A, s-ICAM-1 и ET-1 в сыворотке крови определяли с использованием коммерческих наборов реактивов, основанных на иммуноферментном анализе: Bender MedSystems (Австрия) для VEGF-A и s-ICAM-1, Biomedica (Австрия) для ET-1.

Таблица 2. Сравнительная характеристика исследуемых групп

Показатели	Группы пациентов	
	АЗ (n=24)	АЦП (n=60)
Возраст, лет	48,0±8,5	52,85±10,53
Пол, М/Ж, n (%)	18 (69,3) / 8 (30,7)	35 (67,3) / 17 (32,7)
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	27,2±5,0	27,1±3,7
Длительность употребления алкоголя, лет	16,3±8,17	15,0±9,5
Тест CAGE («+» ответы)	3,46±0,5	3,0±0,5
Тест AUDIT («+» ответы)	23,07±4,11	23,0±5,44

*Примечание.* Количественные показатели представлены в виде целого числа и процентной доли *n* (%), количественные — в виде средней величины со среднеквадратичным отклонением. АЗ/АЦП — группа пациентов с алкогольной зависимостью / алкогольным циррозом печени.

У 76 пациентов из 84 (из них 24 с алкогольной зависимостью, 52 с алкогольным циррозом печени) из цельной крови выделяли тотальную ДНК на колонках с помощью набора реагентов «К-Сорб» (ЕХ-514-100, Синтол, Россия). Распределение аллельных вариантов полиморфных локусов, расположенных в промоторных областях генов, участвующих в функционировании эндотелия, исследовали при помощи полимеразной цепной реакции в режиме реального времени, используя термоциклер «АНК-48» (Институт аналитического приборостроения РАН, Россия) и наборы реагентов для определения однонуклеотидных полиморфизмов VEGF-A (rs699947 и rs2010963) (SNP-Скрин NP-454-100 и NP-453-100 соответственно; Синтол, Россия) и ICAM1 (rs281437), ET-1 (rs1800541) (4351379, Thermo Fisher Scientific, США), согласно рекомендациям производителей.

### Этическая экспертиза

Локальный Этический комитет при медицинском институте ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (Москва) одобрил проведение данного исследования (протокол заседания № 21 от 21.04.2017).

### Статистический анализ

#### Принципы расчета размера выборки

Расчет размера выборки проводился с учетом номограммы Альтмана, устанавливающей связь объема выборки, уровень значимости и мощности статистического критерия, стандартизованную разность.

#### Методы статистического анализа данных

Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения Statistica (версия 8.0 для Windows) с применением стандартных алгоритмов вариационной статистики. Согласно результатам проведенных тестов (критерий Колмогорова–Смирнова, Шапиро–Уилка), распределение переменных в выборках не соответствовало нормальному. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного диапазона (LQ–UQ). Для оценки различий исследованных показателей между двумя независимыми выборками использовали непараметрический критерий Манна–Уитни, при сравнении более двух независимых выборок предварительно применяли критерий Краскела–Уоллиса. Сравнение частоты аллелей и генотипов проводили с использованием таблицы сопряженности и критерия Пирсона  $\chi^2$  с поправкой Йейтса. Количественная оценка влияния непрерывных и дискретных факторов на бинарный параметр проводилась с помощью логистического регрессионного анализа с расчетом отношения шансов. При сравнении двух не-

зависимых выборок статистически значимыми считались результаты при  $p < 0,05$ ; при сравнении показателей двух и более независимых выборок применяли поправку Бонферрони.

## Результаты

### Объекты (участники) исследования

Обследованы 84 лица, злоупотребляющих алкоголем: группу наблюдения составили 60 пациентов с алкогольным циррозом печени (АЦП), группу контроля — 24 пациента с алкогольной зависимостью (АЗ) без патологии печени или других соматических осложнений. Обе группы были сопоставимы по возрасту, полу, индексу массы тела, длительности употребления, количеству положительных ответов по опросникам. Сопоставимость исследуемых групп представлена в табл. 2.

Среди пациентов с циррозом печени наибольшее количество составили больные с классом С по шкале тяжести циррозов печени Child-Turcotte-Pugh (СТР) — 32/60 (53,3%), класс В выявлен у 17/60 (28,3%), класс А — у 11/60 (18,3%).

У пациентов с алкогольным циррозом печени при обследовании обнаруживались клиничко-лабораторные признаки тромбоцитопении, портальной гипертензии (наличие спленомегалии и асцита, варикозное расширение вен пищевода и передней брюшной стенки, расширение портальной вены), снижения синтетической функции печени, а также минимальная биохимическая активность, преимущественно за счет АСТ, и минимальный холестаза. Клиничко-лабораторная характеристика пациентов с АЦП представлена в табл. 3.

### Основные результаты исследования

Уровень молекул белковой природы VEGF-A, s-ICAM-1 и ET-1 в сыворотке крови достоверно повышался при АЦП по сравнению с группой контроля (табл. 4). Более того, значения концентраций VEGF-A, s-ICAM-1 и ET-1 в сыворотке крови достоверно коррелировали с диаметром воротной вены. Наибольшая корреляционная связь наблюдалась с уровнем s-ICAM-1 ( $r=0,53$ ), в то время как с уровнями ET-1 и VEGF-A выявлена незначительная, но статистически значимая положительная корреляция ( $r=0,48$  и  $r=0,32$  соответственно). Корреляционных отношений между содержанием VEGF-A, s-ICAM-1 и ET-1 в сыворотке крови и наличием спленомегалии, асцита, варикозного расширения вен пищевода и передней брюшной стенки, а также тяжести алкогольного цирроза печени по шкале СРТ и лабораторных

**Таблица 3.** Клинико-лабораторная характеристика пациентов с алкогольным циррозом печени

Показатели	АЦП
Плотность печени, кПа	43,0 [17,6; 75]
Класс А по СТР, <i>n</i> (%)	11 (18,3)
Класс В по СТР, <i>n</i> (%)	17 (28,4)
Класс С по СТР, <i>n</i> (%)	32 (53,3%)
Гемоглобин, 120–160 г/л	108 [94; 127]
Лейкоциты, 4–9 тыс./мкл	6,5 [5,2; 8,2]
Тромбоциты, 180–440 тыс./мкл	166,5 [123; 277]
Скорость оседания эритроцитов, <10 мм/ч	35,0 [24; 50]
С-реактивный белок, <10 мг/л	16,8 [15; 35,8]
Аланинаминотрансфераза, 0–38 Ед/л	23,0 [15,1; 34,8]
Аспаратаминотрансфераза, 0–38 Ед/л	42,1 [28,6; 45,1]
Гамма-глутамилтранспептидаза, <50 Ед/л	173,0 [53,5; 294,5]
Билирубин общий, 3–21 мкмоль/л	34,6 [21,1; 66,0]
Щелочная фосфатаза, 40–130 Ед/л	118,0 [91; 189]
Общий белок, 66–83г/л	65,3 [58,4; 73,9]
Альбумин, 35–53 г/л	25,2 [22; 30]
Холестерин, 3,1–5,2 ммоль/л	3,52 [2,59; 5,06]
Холинэстераза, 6400–15500 Ед/л	2,3 [1,9; 2,3]
Протромбиновый индекс, 70–120%	56,0 [39; 57]
Асцит, <i>n</i> (%)	34 (60,8)
Спленомегалия, <i>n</i> (%)	41 (68,3)
Варикозное расширение вен пищевода, <i>n</i> (%)	22 (36,7)
Варикозное расширение вен передней брюшной стенки, <i>n</i> (%)	34 (60,8)
Диаметр воротной вены, мм	13,4 [12,6; 15,1]

*Примечание.* В квадратных скобках указан интерквартильный диапазон значений LQ–UQ. АЦП — группа пациентов с алкогольным циррозом печени.

**Таблица 4.** Концентрация молекул VEGF-A, s-ICAM-1 и ET-1 в сыворотке крови при алкогольном циррозе печени

Показатель	Группы пациентов	
	АЗ ( <i>n</i> =24)	АЦП ( <i>n</i> =60)
VEGF-A, пг/мл	359,4 [251,9; 452,1]	901,6 [420,6; 1264,1]*
s-ICAM, нг/мл	273,0 [172; 415]	970,0 [635; 1129]*
ET-1, фмоль/мл	1,02 [0; 1,06]	1,6 [1,1; 2,8]*

*Примечание.* Данные представлены в виде медианы и интерквартильного диапазона (LQ–UQ). \* — по сравнению с группой контроля; статистическая достоверность высчитана с помощью U-критерия Манна–Уитни. АЗ/АЦП — группа пациентов с алкогольной зависимостью / алкогольным циррозом печени.

признаков снижения синтетической функции печени обнаружено не было.

У пациентов с алкогольным циррозом печени по сравнению с группой контроля достоверно чаще встречался аллель G полиморфного локуса rs1800541, расположенного в промоторе гена *ET-1*. Кроме того, расчет величины отношения шансов показал, что носительство аллеля G локуса rs1800541 в условиях злоупотребления алкоголем является независимым фактором развития цирроза печени (табл. 5). Различий распределения частоты вариантных форм локусов, расположенных в промоторах генов *VEGF-A* и *ICAM-1*, между исследованными выборками не обнаружено (см. табл. 5).

Носительство аллеля C, но не аллеля A локуса rs699947, расположенного в промоторе гена *VEGF*, было связано с повышенным уровнем соответствующего белкового продукта у пациентов с АЦП по сравнению с носителями данного аллеля в группе контроля (табл. 6). Уровень VEGF-A в сыворотке крови у носителей аллеля C локуса rs2010963, расположенного в промоторе соответствующего гена, у пациентов с АЦП был достоверно выше как по сравнению с носителями данного аллеля в группе контроля, так и с носителями аллеля G в группе АЦП (см. табл. 6). Кроме того, в группе алкогольного цирроза печени носители гомозиготного генотипа CC и гетерозиготного генотипа GC локуса rs2010963 по сравнению

**Таблица 5.** Частота встречаемости вариантов полиморфных локусов, расположенных в промоторных областях генов *VEGF-A*, *ICAM-1* и *ET-1*, у пациентов с алкогольным циррозом печени

Генотипы/аллели	А3 (n=24)	АЦП (n=52)	ОШ	$\chi^2$	p
<b><i>VEGF-A</i> (rs699947, A&gt;C)</b>			-	-	-
CA, n (%)	12 (50,0)	29 (55,8)	1 <sup>ref</sup>	-	-
AA, n (%)	4 (16,7)	10 (19,2)	1,034 (0,27–3,96)	0,085	0,77
CC, n (%)	8 (33,3)	13 (25,0)	0,68 (0,22–2,04)	0,17	0,68
C, n (%)	28 (58,3)	55 (52,9)	1 <sup>ref</sup>	-	-
A, n (%)	20 (41,7)	49 (47,1)	1,24 (0,63–2,5)	0,2	0,65
<b><i>VEGF-A</i> (rs2010963, C&gt;G)</b>			-	-	-
GC, n (%)	10 (41,7)	25(48,1)	1 <sup>ref</sup>	-	-
GG, n (%)	12 (50)	25 (48,1)	0,83 (0,3–2,28)	0,01	0,092
CC, n (%)	2 (8,3)	2 (3,8)	0,4 (0,049–3,2)	0,095	0,76
C, n (%)	14 (29,2)	29 (23,9)	1 <sup>ref</sup>	-	-
G, n (%)	34 (70,8)	75 (76,1)	1,07 (0,5–2,28)	0,001	0,98
<b><i>ICAM-1</i> (rs281437, C&gt;T)</b>			-	-	-
CT, n (%)	12 (50)	21 (40,4)	1 <sup>ref</sup>	-	-
CC, n (%)	12 (50)	29 (55,8)	1,38 (0,52–3,67)	0,16	0,69
TT, n (%)	0	2 (3,8)	-	-	-
C, n (%)	36 (75)	79 (77,1)	1 <sup>ref</sup>	-	-
T, n (%)	12 (25)	25 (22,9)	0,95 (0,43–2,1)	0,006	0,94
<b><i>ET-1</i> (rs1800541, T&gt;G)</b>			-	-	-
TT, n (%)	20 (83,3)	32 (61,5)	1 <sup>ref</sup>	-	-
TG, n (%)	4 (16,7)	19 (36,5)	2,97 (0,89–9,99)	2,36	0,25
GG, n (%)	0	1 (1,9)	-	-	-
T, n (%)	44 (91,7)	63 (79,8)	1 <sup>ref</sup>	-	-
G, n (%)	4 (8,3)	21 (20,2)*	3,67 (1,18–11,45)	4,49	0,035

Примечание. А3/АЦП — группа пациентов с алкогольной зависимостью / алкогольным циррозом печени. ОШ — отношение шансов (1<sup>ref</sup> — референсный аллель/генотип).

**Таблица 6.** Взаимосвязь носительства вариантных форм полиморфных локусов, расположенных в промоторных областях генов *VEGF-A*, *ICAM-1* и *ET-1*, с уровнем соответствующих белковых продуктов в сыворотке крови при алкогольном циррозе печени

Аллель/генотип	А3 (n=24)	АЦП (n=52)	p <sup>1*</sup>	p <sup>2</sup>
<b><i>VEGF-A</i> (rs699947, A&gt;C), пг/мл</b>			-	-
CA	379,1 [251,2–452,1]	931,5 [481,3–1258,2]	0,023	19,12 (0,002)
AA	278,6 [192,6–364,6]	1143,6 [443,4–1493,0]	0,013	
CC	354,2 [352,2–356,6]	549,8 [331,3–1362,8]	0,05	
C	354,2 [350,2–360,4]	457,2 [311,2–959,0]	0,003*	
A	337,0 [192,6–447,0]	557,2 [311,2–1051,0]	0,013	
<b><i>VEGF-A</i> (rs2010963 G/C), пг/мл</b>			-	-
GC	251,2 [191,2–311,2]	944,6 [422,8–1264,0]#	0,05	20,03 (0,0012)
GG	364,6 [354,2–447,0]	684,1 [412,6–1252,4]	0,056	
CC	0,0	2055,3 [1894,6–2216,0]#	-	
C	251,2 [191,2–311,2]	562,6 [311,2–1021,6]#	0,003*	
G	364,6 [354,2–447,0]	430,8 [311,2–886,4]	0,13	

**Таблица 6.** Взаимосвязь носительства вариантных форм полиморфных локусов, расположенных в промоторных областях генов *VEGF-A*, *ICAM-1* и *ET-1*, с уровнем соответствующих белковых продуктов в сыворотке крови при алкогольном циррозе печени (*Окончание*)

Аллель/генотип	A3 (n=24)	AЦП (n=52)	<i>p</i> <sup>1*</sup>	<i>p</i> <sup>2</sup>
<b>ICAM-1 (rs281437 C/T), нг/мл</b>			-	-
СТ	351,0 [212,0–564,0]	895,0 [641,0–1129,0]	0,0005*	16,79 (0,002)
СС	172,0 [160,0–390,0]	870,0 [628,0–1139,0]	0,00004*	
ТТ	-	755,8	-	
С	281,5 [171,5–415,0]	524,0 [243,0–1005,0]	0,00003*	16,41 (0,0009)
Т	172,0 [160,0–390,0]	636,0 [231,0–1061,0]	0,0005*	
<b>ET-1 (rs1800541 T/G), фмоль/мл</b>			-	-
TG	0,9 [0,0–1,1]	1,5 [1,18–2,7]	0,04	11,76 (0,019)
ТТ	1,02 [0,49–1,13]	1,9 [0,7–2,97]	0,015	
GG	-	1,3	-	
G	0,8 [0,43–1,1]	1,4 [0,5–2,28]	0,039	10,49 (0,015)
T	1,02 [0,49–1,3]	1,3 [0,9–2,4]	0,015	

*Примечание.* Данные представлены в виде медианы и интерквартильного диапазона (LQ–UQ). # — по сравнению с носителями различных генотипов или аллеля в группе АЦП. *p*<sup>1\*</sup> — достоверность различий согласно U-критерию Манна–Уитни (с учетом поправки Бонферрони: *p*<0,005 для генотипов и *p*<0,008 для аллелей) по сравнению с группой контроля при носительстве одинакового генотипа или аллеля; *p*<sup>2</sup> — достоверность различий между всеми генотипами и всеми аллелями одного локуса согласно H-критерию Краскела–Уоллиса. A3/АЦП — группа пациентов с алкогольной зависимостью / алкогольным циррозом печени.

374

с носителями гомозиготного генотипа GG характеризовались повышенным уровнем VEGF-A в сыворотке крови (см. табл. 6).

Уровень s-ICAM-1 у пациентов с АЦП был достоверно выше по сравнению с группой контроля, независимо от носительства вариантной формы полиморфного локуса rs281437, расположенного в промоторе соответствующего гена (см. табл. 6).

Несмотря на то, что носительство аллеля G локуса rs1800541, расположенного в промоторе гена *ET-1*, связано с риском развития цирроза печени при алкогольной зависимости, связи вариантов данного локуса с концентрацией ET-1 в сыворотке крови не выявлено (см. табл. 6).

### Обсуждение

#### Резюме основного результата исследования

Развитие цирроза печени на фоне патологической зависимости от алкоголя сопровождалось значительным повышением концентрации VEGF-A, s-ICAM-1 и ET-1 в сыворотке крови. При этом были выявлены прямые корреляционные отношения между значениями концентрации VEGF-A, s-ICAM-1 и ET-1 в сыворотке крови и диаметром портальной вены у лиц с циррозом печени. Пациенты с АЦП чаще являются носителями аллеля G локуса rs1800541, расположенного в промоторе гена *ET-1*, по сравнению с лицами, страдающими алкогольной зависимостью без патологии печени, что сопряжено с повышенным риском развития цирроза при алкогольной зависимости. Носительство аллеля С локуса rs699947, а также аллеля С локуса rs2010963, расположенных в промоторе гена *VEGF*, было связано с повышенным уровнем VEGF-A при АЦП по сравнению с носителями данного аллеля в группе А3. Кроме того, в группе пациентов с алкогольным циррозом печени носители аллеля С, гомозиготного генотипа СС и гетерозиготного генотипа GC

локуса rs2010963 по сравнению с носителями аллеля G или гомозиготного генотипа GG соответственно характеризовались повышенным уровнем VEGF-A в сыворотке крови.

#### Обсуждение основного результата исследования

VEGF-A является хорошо известным медиатором ангиогенеза: участвуя в проницаемости микрососудистой стенки, он обеспечивает выход плазменных белков и лейкоцитов в перисинусоидальное пространство, опосредуя развитие портальной гипертензии [17, 18].

В доступной литературе найдено небольшое число исследований изменения концентрации VEGF-A при циррозе печени. При сравнении уровня VEGF-A между группой цирроза печени (криптогенного и вирусного генеза) и здоровыми лицами было выявлено снижение концентрации VEGF-A при развитии цирроза печени [19], что послужило основанием не считать VEGF-A индикатором прогрессирования заболевания печени. Однако более поздние результаты опровергли данное утверждение. Выявлено значительное увеличение содержания VEGF-A в сыворотке крови при циррозе, в том числе вирусной природы, по сравнению со здоровыми людьми [20]. Данные об уровнях VEGF-A при алкогольном циррозе печени крайне мало. На азиатской популяции больных циррозом печени различной этиологии, включая алкогольную, были продемонстрированы высокие уровни концентрации VEGF-A в плазме крови. Причем концентрация VEGF-A была достоверно выше в группе алкогольного цирроза печени по сравнению с циррозом неалкогольной этиологии. Наши данные также показывают достоверно высокие уровни VEGF-A при циррозе печени алкогольного генеза.

s-ICAM-1 считают надежным маркером повреждения эндотелия [5]. При отсутствии патологии печени молекула s-ICAM-1 экспрессируется на поверхности синусоидального эндотелия в небольшом количестве. Нормальный уровень s-ICAM-1 сохраняется и при ал-

кольном стеатозе [21]. Развитие алкогольного цирроза способствует усилению экспрессии s-ICAM-1 в сосудах печени по сравнению со здоровыми добровольцами [22]. Гиперэкспрессия адгезивных молекул при алкогольном циррозе печени подтверждена в других исследованиях. Так, Y. Mándi с соавт. [23] исследовали концентрацию s-ICAM-1 у больных алкогольным циррозом печени. Было выявлено, что концентрации s-ICAM-1 при циррозе печени были достоверно выше по сравнению с непьющими добровольцами. В российском исследовании также было показано достоверное увеличение концентрации s-ICAM-1 в случае алкогольного фиброза 4-й степени по сравнению с нулевой степенью фиброза на фоне злоупотребления алкоголем [24]. В нашем исследовании продемонстрировано достоверное повышение концентраций данного маркера при алкогольном циррозе печени.

Менее изученным является ET-1. Повышение ET-1 ухудшает кровообращение в печени, активирует звездчатые клетки. Последние, в свою очередь, вырабатывают эндотелин, что запускает патогенетический круг при заболевании печени. По данным I. Alam и соавт. [25], концентрация ET-1 повышалась при алкогольном циррозе печени по сравнению с непьющими лицами, а ее уровень коррелировал с тяжестью цирроза и выраженностью асцита. Наши данные также подтверждают высокие уровни ET-1 при циррозе печени, однако мы не выявили ассоциаций уровня ET-1 с тяжестью цирроза и наличием асцита.

Стоит отметить, что в большинстве исследований в качестве контрольной группы выступали здоровые лица, мы же отбирали больных, страдающих алкоголизмом без выраженной патологии печени. Однако наши результаты также демонстрируют достоверно высокие концентрации белков, участвующих в функционировании эндотелия, при циррозе печени по сравнению с пьющими лицами без патологии печени. Кроме того, мы не выявили связи между маркерами повреждения эндотелия, тяжестью алкогольного цирроза печени по шкале Child-Turcotte-Pugh и такими клиническими проявлениями портальной гипертензии, как асцит, расширение вен пищевода и передней брюшной стенки, спленомегалия, а также с лабораторными признаками снижения синтетической функции печени. Исключением стала корреляционная связь между концентрацией исследованных полипептидов и размером воротной вены. Наибольший коэффициент корреляции обнаружен по отношению к уровню s-ICAM-1. В исследовании R. Vruha и соавт. [26] было показано повышение концентрации s-ICAM-1 при алкогольном циррозе печени в зависимости от градиента давления в системе воротной вены.

Литературные данные относительно вклада генетических факторов в регуляцию концентрации VEGF-A, s-ICAM-1 и ET-1 крайне скудны. Так, S. Nurdjanah с соавт. [8] не выявили связи между локусом rs2010963 гена *VEGF-A* и его сывороточным уровнем у больных с вирусным циррозом печени. Другой группой авторов тоже не обнаружено различия между распределением генотипов локуса rs699947 гена *VEGF-A* у пациентов с циррозом печени различной этиологии в сравнении со здоровыми лицами и больными хроническим гепатитом [27]. Согласно данным, полученным в настоящей работе, носительство аллеля С локуса rs699947 и аллеля С локуса rs2010963, расположенных в промоторе гена *VEGF*, у пациентов с АЦП сопровождалось более высокими уровнями VEGF-A в сыворотке крови, что хорошо согласуется с известными данными о связи данных вариантных аллелей с высокой продукцией VEGF [12, 13].

Локус rs281437 гена *ICAM-1* преимущественно изучен при хронической HCV-инфекции [10, 11]. При алкогольном циррозе печени полиморфизм указанного гена не изучался. В нашем исследовании различные варианты полиморфного локуса rs281437 гена *s-ICAM-1* у пациентов с алкогольным циррозом печени не показали ассоциаций ни с риском развития алкогольного цирроза печени, ни с уровнем сывороточных концентраций s-ICAM-1 у данной группы пациентов.

Имеются данные об изучении локуса rs1800541, расположенного в промоторе гена *ET-1*, на пациентах с сахарным диабетом, заболеваниями сердечно-сосудистой системы, где были получены ассоциации с риском развития и тяжестью заболевания [28]. Мы впервые изучили полиморфный локус гена *ET-1* у больных с АЦП. По нашим данным, носительство аллеля G полиморфного локуса гена *ET-1* rs1800541 ассоциируется с развитием цирроза печени без выявленного достоверного влияния на уровень ET-1 у лиц, злоупотребляющих алкоголем.

### Ограничения исследования

Отсутствие групп пациентов без алкогольной зависимости не позволяет исключить вероятность справедливости выявленных закономерностей при формировании цирроза печени неалкогольного генеза, однако подобные изыскания не являлись исходной целью исследования.

### Заключение

Носительство аллеля G локуса rs1800541 (*ET-1*) является фактором риска развития цирроза печени при злоупотреблении алкоголем, при этом данный локус не взаимосвязан с концентрацией ET-1 в сыворотке крови при АЦП. Напротив, носительство аллеля С локуса rs699947, а также аллеля С локуса rs2010963, расположенных в промоторе гена *VEGF*, может определять повышенный уровень VEGF-A в сыворотке крови при АЦП несмотря на то, что данные локусы не являются факторами риска АЦП. Теоретически, после проведения дополнительных исследований типирование по локусам rs1800541 (*ET-1*), а также rs699947 и rs2010963 (*VEGF*) может быть включено в состав скрининговых панелей поиска факторов риска развития АЦП и/или фенотипических особенностей течения заболевания.

### Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Работа выполнялась при частичной поддержке гранта РФФИ № 16-06-00064-ОГН.

**Конфликт интересов.** Авторы подтверждают отсутствие конфликтов интересов в отношении проведенного исследования и настоящей статьи, о которых необходимо сообщить.

**Участие авторов.** Иванов А.С. — набор пациентов, заполнение базы данных, статистический анализ, подбор литературы, написание текста статьи, внесение поправок в статью после редактирования; Гармаш И.В. — набор пациентов, редактирование текста статьи; Аришева О.С. — набор пациентов, подбор литературы для текста статьи, редактирование текста статьи, внесение информации в текст; Маркова М.А. — подбор литературы для текста



статьи, внесение правок в текст статьи; Мельник А.С. — набор пациентов, заполнение базы данных, статистический анализ, подбор литературы; Теребилина Н.Н. — набор пациентов, проведение лабораторного определения уровней маркеров ЭД, редактирование статьи; Баронец В.Ю. — набор пациентов, проведение лабораторного определения уровней маркеров ЭД, редактирование статьи; Перегуд Д.И. — проведение генотипирования, редак-

тирование статьи, коррекция статистического анализа; Тарасенко Е.В. — коррекция статистического анализа генов, редактирование статьи; Кобалава Ж.Д. — научный руководитель исследования, выбор темы, плана работы, редактирование текстового материала. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

- Mehta G, Gustot T, Mookerjee RP, et al. Inflammation and portal hypertension — the undiscovered country. *J Hepatol.* 2014;61(1):155–163. doi: 10.1016/j.jhep.2014.03.014.
- Mookerjee RP, Lackner C, Stauber R, et al. The role of liver biopsy in the diagnosis and prognosis of patients with acute deterioration of alcoholic cirrhosis. *J Hepatol.* 2011;55(5):1103–1111. doi: 10.1016/j.jhep.2011.02.021.
- Henderson NC, Iredale JP. Liver fibrosis: cellular mechanisms of progression and resolution. *Clin Sci.* 2007;112(5):265–280. doi: 10.1042/CS20060242.
- Lerman A, Zeiher AM. Endothelial function: cardiac events. *Circulation.* 2005;111(3):363–368. doi: 10.1161/01.CIR.0000153339.27064.14.
- Петухов В.А. Эндотелиальная дисфункция: современное состояние вопроса // *Consilium Medicum. Хирургия* — 2008. — № 1. — С. 3–7. [Petuhov VA. Endothelial dysfunction: current status. *Consilium Medicum. Surgery.* 2008;(1):3–7. (In Russ).]
- Shibuya M. Vascular endothelial growth factor and its receptor system: physiological functions in angiogenesis and pathological roles in various diseases. *J Biochem.* 2013;153(1):13–19. doi: 10.1093/jb/mvs136.
- Панченко Л.Ф., Теребилина Н.Н., Пирожков С.В., и др. Сывороточные маркеры фиброза и эндотелиальной дисфункции у больных алкоголизмом с различной степенью фиброза печени // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* — 2015. — Т.59. — №3 — С. 18–27. [Panchenko LF, Terebilina NN, Pirozhkov SV, et al. Serum markers of fibrosis and endothelial dysfunction in alcohol patients with varying degrees of liver fibrosis. *Patologicheskaya fiziologiya i ehksperimental'naya terapiya.* 2015;59(3):18–27. (In Russ).] doi: 10.25557/0031-2991.2015.03.18-27.
- Ratnasari N, Nurdjanah S, Sadewa AH, Hakimi M. The role of vascular endothelial growth factor -634 G/C and its soluble receptor on chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Arab J Gastroenterol.* 2016;17(2):61–66. doi: 10.1016/j.ajg.2016.06.005.
- Wu LM, Xie HY, Zhou L, et al. A single nucleotide polymorphism in the vascular endothelial growth factor gene is associated with recurrence of hepatocellular carcinoma after transplantation. *Arch Med Res.* 2009;40(7):565–570. doi: 10.1016/j.arcmed.2009.07.011.
- Дудина К.Р., Царук К.А., Шутько С.А., и др. Ассоциация полиморфизма гена ICAM-1 с прогрессирующим течением гепатита С // *Лечащий врач.* — 2014. — №12 — с. 67. [Dudina KR, Caruk KA, Shut'ko SA, et al. Association of the polymorphism of the gene ICAM-1 with a progressive course of hepatitis C. *Lechaschiy Vrach.* 2014;(12):67. (In Russ).]
- Rizk NM, Derbala MF. Genetic polymorphisms of ICAM 1 and IL28 as predictors of liver fibrosis severity and viral clearance in hepatitis C genotype 4. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2013;37(3):262–268. doi: 10.1016/j.clinre.2012.09.012.
- Shahbazi M, Fryer AA, Pravica V, et al. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms are associated with acute renal allograft rejection. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(1):260–264.
- Chen CF, Liou SW, Wu HH, et al. Regulatory SNPs Alter the gene expression of diabetic retinopathy associated secretary factors. *Int J Med Sci.* 2016;13(9):717–723. doi: 10.7150/ijms.16345.
- Zang X, Zhou Y, Huang Z, Zhang C. Endothelin-1 single nucleotide polymorphisms and risk of pulmonary metastatic osteosarcoma. *PLoS One.* 2013;8(9):e73349. doi: 10.1371/journal.pone.0073349.
- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., и др. Клинические рекомендации Российской общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.* — 2017. — Т.27. — №6 — С. 20–42. [Ivashkin VT, Maevskaya MV, Pavlov ChS, et al. Management of adult patients with alcoholic liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society. *Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology.* 2017;27(6):20–42. (In Russ).]
- European Association for the Study of Liver. EASL clinical practical guidelines: management of alcoholic liver disease. *J Hepatol.* 2012;57(2):399–420. doi: 10.1016/j.jhep.2012.04.004.
- Iwakiri Y. Endothelial dysfunction in the regulation of cirrhosis and portal hypertension. *Liver Int.* 2012;32(2):199–213. doi: 10.1111/j.1478-3231.2011.02579.x.
- Bosisio D, Salvi V, Gagliostro V, Sozzani S. Angiogenic and antiangiogenic chemokines. *Chem Immunol Allergy.* 2014;99:89–104. doi: 10.1159/000353317.
- Assy N, Paizi M, Gaitini D, et al. Clinical implication of VEGF serum levels in cirrhotic patients with or without portal hypertension. *World J Gastroenterol.* 1999;5(4):296–300.
- Abdelmoaty MA, Bogdady AM, Attia MM, Zaky NA. Circulating vascular endothelial growth factor and nitric oxide in patients with livercirrhosis: a possible ssociatio with liver function impairment. *Indian J Clin Biochem.* 2009;24(4):398–403. doi: 10.1007/s12291-009-0071-5.
- Fisher N, Afford S, Adams DH. Adhesion molecules and alcoholic liver disease. *Hepatogastroenterol.* 1996;43(11):1113–1116.
- Adams DH, Burra P, Hubscher SG, et al. Endothelial activation and circulating vascular adhesion molecules in alcoholic liver disease. *Hepatology.* 1994;19(3):588–594. doi: 10.1002/hep.1840190308.
- Mándi Y, Nagy I, Krenács L. Relevance of ICAM-1 to alcoholic liver cirrhosis. *Pathobiology.* 1996;64(1):46–52. doi: 10.1159/000164005.
- Балашова А.А., Аришева О.С., Гармаш И.В., и др. Цитокины и алкогольная болезнь печени // *Клиническая фармакология и терапия.* — 2017. — Т.26. — №1 — С. 41–46. [Balashova AA, Arisheva OS, Garmash IV, et al. Cytokines and alcoholic liver disease. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya.* 2017;26(1):41–46. (In Russ).]
- Alam I, Bass NM, Bacchetti P, et al. Hepatic tissue endothelin-1 levels in chronic liver disease correlate with disease severity and ascites. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(1):199–203. doi: 10.1111/j.1572-0241.2000.01684.x.
- Bruha R, Vitek L, Petrtý J, et al. Effect of carvedilol on portal hypertension depends on the degree of endothelial activation and inflammatory changes. *Scand J Gastroenterol.* 2006;41(12):1454–1463. doi: 10.1080/00365520600780403.
- Abman SH. Role of endothelin receptor antagonists in the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Annu Rev Med.* 2009;60:13–23. doi: 10.1146/annurev.med.59.110106.212434.
- Zhu G, Carlsen K, Carlsen KH, et al. Polymorphisms in the endothelin-1 (EDN1) are associated with asthma in two populations. *Genes Immun.* 2008;9(1):23–29. doi: 10.1038/sj.gene.6364441.

## КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

\**Иванов Александр Сергеевич*, аспирант [*Alexandr S. Ivanov*, MD]; адрес: 117292, Москва, ул. Вавилова, д. 61 [address: 117292, Moscow, ul. Vavilova, 61], тел.: +7 (499) 134-65-91, e-mail: aleks\_iv90@mail.ru, SPIN-код: 2352-6452, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6850-0800>

*Гармаш Ирина Владимировна*, к.м.н., доцент [*Irina V. Garmasch*, MD, PhD, associate professor]; e-mail: igarmasch@bk.ru, SPIN-код: 3023-5147, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2950-3563>

*Аришева Ольга Сергеевна*, к.м.н., ассистент [*Olga S. Arisheva*, MD, PhD, assistant of professor]; e-mail: olga.arisheva@yandex.ru, SPIN-код: 7556-0455, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2964-0568>

*Маркова Мария Анатольевна*, к.м.н., доцент [*Mariya A. Markova*, MD, PhD, associate professor]; e-mail: markova-maria@yandex.ru, SPIN-код: 5862-6143, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6409-4075>

*Мельник Анна Сергеевна* [*Anna S. Mel'nik*, MD]; e-mail: ann-garmash@yandex.ru, SPIN-код: 7672-4422, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4057-5058>

*Теребиллина Наталья Николаевна*, к.м.н. [*Natalya N. Terebilina*, MD, PhD]; e-mail: n.terebilina@mail.ru, SPIN-код: 3830-1244, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5356-0728>

*Баронец Валерия Юрьевна*, ст.н.с. [*Valeria Y. Baronets*, MD, Senior Scientist]; e-mail: biochn@mail.ru, SPIN-код: 7948-3499, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9715-4473>

*Перегуд Даниил Игоревич*, к.м.н., с.н.с. [*Daniil I. Peregud*, MD, PhD, Senior Scientist]; e-mail: peregud\_d@yahoo.com, SPIN-код: 3572-9652, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2733-9640>

*Тарасенко Екатерина Владимировна*, к.б.н., доцент [*Ekaterina V. Tarasenko*, MD, PhD, associate professor]; e-mail: tarasenko\_ev@inbox.ru, SPIN-код: 7155-2735, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0665-9741>

*Кобалава Жанна Давидовна*, д.м.н., профессор [*Zhanna D. Kobalava*, MD, PhD, Doctor of science, professor]; e-mail: kobalava\_zhd@rudn.university, SPIN-код: 9828-5409, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5873-1768>