

# Взаимосвязь вариантов полиморфных локусов генов IL-6 (RS1800795) и IL-8 (RS4073) с уровнем соответствующих цитокинов в сыворотке крови при остром алкогольном гепатите

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

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

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

В статье представлены результаты изучения особенностей влияния полиморфных локусов промоторных областей генов цитокинов на уровень цитокинов, участвующих в развитии острого алкогольного гепатита (ОАГ). *Материал и методы.* Включен 51 пациент (средний возраст 50,1±9,1 лет, 38 (78%) мужчин), злоупотребляющих алкоголем. Были сформированы 2 группы: группа сравнения (n=24) – лица, злоупотребляющие алкоголем, без соматической патологии и группа наблюдения – ОАГ (n=27). У 44 пациентов (ГС-24, ОАГ-20) определяли концентрации IL-6, IL-8 и аллельные варианты полиморфных локусов генов интерлейкинов IL-6 (rs1800795), IL-8 (rs4073). *Результаты.* Уровни IL-6, IL-8 достоверно повышались при ОАГ по сравнению с группой сравнения. IL-6 коррелирует с уровнем СОЭ, IL-8 коррелирует с уровнем С-реактивного белка. У пациентов с ОАГ выявлена связь аллеля С, генотипов СС и СG локуса rs1800795 с повышенным уровнем IL-6, без различий по частоте между группами. Выявлена ассоциация аллеля Т локуса rs4073 с риском развития заболевания и высоким уровнем IL-8. *Заключение.* Острый воспалительный процесс в печени сопровождается повышением интерлейкинов, которые коррелируют с общими показателями воспаления. Носительство аллеля Т локуса rs4073 связано с риском развития ОАГ и высокого уровня IL-8 у данных пациентов. Носительство аллеля С локуса rs1800795 связано с высокими уровнями IL-6 при ОАГ.

**Ключевые слова:** алкогольная болезнь печени, интерлейкины, острый алкогольный гепатит, генетический полиморфизм, rs1800795, rs4073.

and IL-8 (RS4073) Genes with The Level of the Corresponding Cytokines in the Blood Serum in Acute Alcoholic Hepatitis

A.S.Ivanov<sup>1</sup>, I.V.Garmashch<sup>1</sup>, O.S.Arisheva<sup>1</sup>,  
N.N.Terebilina<sup>2</sup>, V.Yu.Baronets<sup>2</sup>, D.I.Peregud<sup>2</sup>,  
Zh.D.Kobalava<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>V.P.Serbskiy National Medical Research Centre  
for Psychiatry and Narcology, Moscow

The article presents the peculiarities of the influence of polymorphic loci of the promoter regions of cytokine genes on the level of cytokines involved in the development of acute alcoholic hepatitis (AAH). *Material and methods.* 51 patients abusing alcohol were included in the study (mean age 50.1±9.1 years, 38 (78%) men). Two groups were formed: the comparison group (n=24) included patients, who were abusing alcohol, without somatic pathology, and the observation group AAH (n=27). In 44 patients (CG-24, AAH-20), concentrations of IL-6, IL-8 and allelic variants of polymorphic loci of the IL-6 interleukin genes (rs1800795), IL-8 (rs4073) were determined. *Results.* The levels of IL-6, IL-8 were significantly increased in patients with AAH compared with the patients from the comparison group. IL-6 correlates with ESR, IL-8 correlates with C-reactive protein. In patients with AAH, an association of the C allele, the CC and CG genotypes of the rs1800795 locus with an increased level of IL-6 was detected, with no differences in frequency between the groups. An association of the rs4073 T allele with the risk of developing the disease and a high level of IL-8 was detected. *Conclusion.* An acute inflammatory process in the liver is accompanied by an increase in interleukins, which correlate with the general indicators of inflammation. Carriage of the rs4073 T allele is associated with the risk of AAH and high IL-8 levels in these patients. Carrier rs1800795 locus C allele is associated with high levels of IL-6 in AAH.

**Keywords:** alcoholic liver disease, interleukins, acute alcohol hepatitis, genetic polymorphism, rs1800795, rs4073.

Спектр про- и противовоспалительных цитокинов достаточно хорошо изучен у пациентов с АБП. [1]. В настоящее время существует достаточно большое количество исследований, посвященных изучению генетических факторов, влияющих на метаболизм алкоголя [2–4]. Однако цитокиновый профиль у лиц, злоупотребляющих алкоголем, остается одной из приоритетных задач изучения патогенеза алкогольного поражения печени.

Известно, что употребление алкоголя стимулирует высвобождение IL-6, приводящее к экспрессии других провоспалительных цитокинов в макрофагах и способен ингибировать некроз-ассоциированное воспаление в гепатоцитах, предотвращать гибель эндотелиальных клеток синусоидных сосудов и повышается при алкогольном стеатогепатите и циррозе печени [5]. Полиморфный локус rs1800795 G/C в положении 237 гена IL-6 исследовался при различных заболеваниях с противоречивыми данными о различиях по частоте аллельных вариантов и их влиянии на контроль уровня циркуляции IL-6 [6,7].

IL-8 занимает ключевую позицию среди провоспалительных хемокинов. Он синтезируется в различ-

Association between the Polymorphic Loci of IL-6 (RS1800795)

Таблица 1. Клинико-биохимические показатели пациентов, включенных в исследование		
Показатели	Группы пациентов	
	I ГС (n=24)	II ОАГ (n=27)
Плотность печени, кПа	3,1 [2,9;3,6]	66,4[61,5;75]*
Возраст, лет	48,0±8,5	53,1±10,5
Пол М/Ж, n (%)	18 (69,3)/8(30,7)	18 (66,7)/9(33,3)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,1±5,04	25,7±3,0
Срок употребления алкоголя, лет	16,3±8,17	14,7±6,2
Число положительных ответов по тесту CAGE	3,46±0,5	3,6±0,5
Число положительных ответов по тесту AUDIT	23,07±4,11	24,1±5,6
Гемоглобин, 130–160 г/л	145,0 [128;150]	102 [90;113]*
Лейкоциты, 4–9 тыс/мкл	7,1 [5,4;9,9]	7,3 [6,3;10,4]
Тромбоциты, 140–440 тыс/мкл	189,0 [157;244]	129,5[95;158]*
СОЭ, 1–10 мм/ч	6,0 [5;7]	36,5 [18;54]*
АЛТ, 0–38 Ед/л	18,1 [16,8;22,8]	36,0 [29;59]
АСТ, 0–38 Ед/л	30,2 [26,5;34,9]	121,0 [85,9;201]*
ГГТП, 0–50 Ед/л	45,9 [34;86,45]	233,0[116;426,5]*
Билирубин общий, 3–21 мкмоль/л	9,9 [7,5;13,55]	193,5 [124,8;403]*
ЩФ, 40–130 Ед/л	187,6 [141,1;204,15]	201,0 [129;257]
Общий белок, 66–83 г/л	72,2 [64,8;75]	65,1 [56,6;71,6]*
Альбумин, 35–53 г/л	36,35 [27,8;44,9]	23,25 [21;25,6]*
Холестерин, 3,1–5,2 ммоль/л	4,93 [4,45;5,32]	3,02 [1,88;5,06]*
Холинэстераза, 6400–15500 Ед/л	5,52 [4,76;6,36]	2,14 [1,74;2,7]*
ПИ, 70–120%	97,0 [94;100]	40,0 [34;61]*
С-реактивный белок <10 мг/л	3,12 [2,1;4,8]	28,0 [11,9;86]*

Примечание. \* $p < 0,05$  по сравнению с группой сравнения по U-критерию Манна-Уитни.

ных типах клеток, таких как клетки гемопоэза, эпителия и гепатоцитах. Чаще отвечает за острый воспалительный ответ, регулируя хемотаксис нейтрофилов в печень, опосредуя печеночную нейтрофилию и экспрессию печеночных полиморфоядерных лейкоцитов [2]. Было доказано его повышение при остром алкогольном гепатите по сравнению со здоровыми добровольцами [8–10]. Ранее была показана экспрессия полиморфного локуса rs4073 A/T гена IL-8 при различных заболеваниях. Так, в исследовании 2014 группа G.Vorekci et al. (n=361 пациент) доказали влияние аллеля T на риск развития заболевания печени на фоне носительства вирусов гепатита B и C, без влияния на уровень IL-8 [11]. В другом исследовании (n=693 пациента) под руководством M.H. Ahn аллель T локуса rs4073 встречалась чаще по сравнению со здоровыми добровольцами и отвечала за более высокие уровни цитокина у пациентов с идиопатическим фиброзом легких [12].

Целью нашего исследования являлось изучение особенностей взаимосвязей полиморфных локусов промоторных областей генов IL-6 и IL-8 на уровень цитокинов и риск развития острого алкогольного гепатита по сравнению с лицами, злоупотребляющими алкоголем, без соматической патологии.

## Материалы и методы

В исследовании участвовал 51 человек, злоупотребляющих алкоголем. Злоупотребление алкоголем подтверждалось фактом признания употребления алкоголя пациентом или его родственниками, с помощью опросников CAGE и AUDIT [13], а также клинико-лабораторными признаками хронической алкогольной интоксикации. Критериями острого алкогольного гепатита являлись: впервые возникшая желтуха после эпизода злоупотребления алкоголем; повышение уровней АЛТ и АСТ, билирубина, признаки воспалительного процесса (лейкоцитоз, повышение С-РБ и

СОЭ), признаки снижения белково-синтетической функции печени (гипоальбуминемия, гипохолестеринемия, снижение ПИ, ХЭ), отсутствие асцита [13].

Критерии исключения: хронические заболевания печени неалкогольной этиологии, серопозитивные реакции на антитела к вирусам гепатита, наличие острого или хронического воспалительного процесса и онкологического процесса.

Всем пациентам проводилось стандартное лабораторное обследование: общий анализ крови (гемоглобин, лейкоциты, тромбоциты, СОЭ), биохимия крови (общий белок, альбумин, АСТ, АЛТ, ГГТП, общий билирубин, щелочная фосфатаза, холестерин, холинэстераза, протромбиновый индекс, С-РБ).

Для определения размера портальной вены проводилось УЗИ органов брюшной полости (Toshiba Arplio500). С целью верификации расширения варикозных вен пищевода проводилась ЭГДС. Степень фиброза (F) оценивалась с помощью метода непрямой эластометрии печени аппаратом «Фиброскан» (FibroScan) (Франция).

Все пациенты, злоупотребляющие алкоголем, были разделены на 2 группы. Группа I или группа сравнения (ГС, n=24) – лица, злоупотребляющие алкоголем без соматической патологии, и группа II – пациенты с острым алкогольным гепатитом (ОАГ, n=27). Группы были сопоставимы по основным демографическим показателям. Группа II достоверно отличалась от группы контроля увеличением плотности печени, всем биохимическим показателям, СОЭ, С-РБ. Исключением являлись уровень лейкоцитов и АЛТ ( $p < 0,05$ ) (табл. 1).

Содержание IL-6 в сыворотке крови определяли с использованием коммерческих ИФА-наборов фирмы Bender MedSystems (Австрия). IL-8 – с помощью ИФА-набора фирмы Invitrogen (США).

У 44 из 51 (у 24 пациентов в группе контроля и 20 пациентов в группе ОАГ) человек из целевой кро-

Показатели	Группы пациентов	
	I группа сравнения (n=24)	II ОАГ (n=27)
IL-6, пг/мл	1,2 [0; 1,75]	14,4 [8,05; 29,2]*
IL-8, пг/мл	1,8 [0,3; 5,1]	130,65 [35,85; 287,6]*

Примечание. \* $p < 0,01$  по сравнению с группой контроля по U-критерию Манна-Уитни.

Цитокины	Показатели воспаления		
	лейкоциты $\times 10^9$	СОЭ мм/ч	С-РБ мг/л
IL-6, пг/мл	-	0,62	-
IL-8, пг/мл	-	-	0,64

ви выделяли тотальную ДНК на колонках с помощью набора реагентов «К-Сорб» (#ЕХ-514, Синтол, Россия). Аллельные варианты полиморфных локусов определялись посредством проведения полимеразной цепной реакции в режиме реального времени, используя термоциклер АНК-48 (Институт аналитического приборостроения РАН, Россия) с помощью набора реагентов для определения однонуклеотидных полиморфизмов IL-6 (rs1800795), («SNP-Скрин» #NP-465-100, NP-512-100, соответственно, Синтол, Россия) и IL-8 (rs4073) (#4351379, Thermo Fisher Scientific, США), согласно рекомендациям производителей. Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения Statistica (версия 8.0 для Windows) с применением стандартных алгоритмов вариационной статистики. Согласно результатам проведенных тестов (критерии Колмогорова–Смирнова, Шапиро–Уилка), распределение переменных в выборках не соответствовало нормальному. Для оценки различий исследованных показателей между двумя независимыми выборками использовали непараметрический критерий Манна–Уитни, при сравнении более двух независимых выборок предвзвешенно применяли критерий Краскала–Уоллиса. Для оценки связи концентрации интерлейкинов в сыворотке крови с клинико-биохимическими показателями воспаления рассчитывали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для сравнения частот аллелей и генотипов использовали таблицы сопряженности и критерий  $\chi^2$  с поправкой Йейтса при ожидаемых частотах более 10 и точный критерий Фишера – при ожидаемых частотах менее 10. Количественная оценка влияния непрерывных и дискретных факторов на бинарный параметр проводилась с помощью логистического регрессионного анализа с расчетом отношения шансов (ОШ). При сравнении двух независимых выборок статистически значимыми считались результаты при значениях  $p < 0,05$ ; при сравнении исследованных показателей между более чем двумя независимыми выборками применяли поправку Бонферрони.

## Результаты

### Уровни цитокинов у пациентов с ОАГ

Достоверное повышение концентраций IL-6 и IL-8 наблюдалось в группе II по сравнению с группой контроля (табл. 2).

У пациентов с ОАГ уровни цитокинов коррелировали с показателями воспаления. Так, выявлена достоверная корреляционная связь между уровнями IL-6 и СОЭ, концентрацией IL-8 и С-РБ (табл. 3).

### Частота аллельных вариантов промоторов цитокинов при остром алкогольном гепатите

Анализ частоты встречаемости вариантных генотипов и аллелей полиморфного локуса rs1800795, расположенного в промоторной области гена IL6 не выявил различий между группой с ОАГ и группой сравнения. Кроме того, расчет отношения шансов показал, что носительство возможных вариантных генотипов или аллелей не связано с риском развития ОАГ при злоупотреблении алкоголем.

С другой стороны, аллель Т полиморфного локуса rs4073, расположенного в промоторной области гена IL8, в группе ОАГ встречался достоверно чаще аллеля А по сравнению с больными без патологии печени. Кроме того, расчет отношения шансов выявил, что носительство аллеля Т значительно повышает риск развития ОАГ при злоупотреблении алкоголем. Аналогичный тренд отмечался для случаев носительства генотипа ТТ по сравнению с генотипом АА, однако различия не достигали порога статистической значимости, определенными поправкой Бонферрони для множественных сравнений (табл. 4).

У пациентов с острым алкогольным гепатитом носительство аллеля С локуса rs1800795 по сравнению с носительством аллеля G гена IL-6 ассоциируется с более высокой концентрацией IL-6. Также высокие уровни IL-6 достоверно выше при носительстве гомозиготного варианта СС и гетерозиготного варианта по сравнению с носительством варианта GG. Носительство аллеля Т в гомозиготном варианте ТТ в локусе rs4073 (IL-8) у пациентов с острым алкогольным гепатитом ассоциируется с более высокими уровнями IL-8 как по сравнению с лицами, злоупотребляющими алкоголем, без соматической патологии, так и среди пациентов с ОАГ: аллель Т по сравнению с аллелем А и вариант ТТ по сравнению с АА и АТ (табл. 5).

## Обсуждение

В доступной литературе имеется большое количество исследований, в которых была продемонстрирована связь между заболеванием печени на фоне злоупотребления алкоголем и уровнем цитокинов. Так, повышение концентраций IL-6, IL-8 наблюдалось у пациентов с алкогольным циррозом [14]. Кроме того, определялся пороговый уровень IL-6, который можно было использовать для прогнозирования риска у пациентов развития декомпенсации функции печени при циррозе [15]. По другим данным, повышение уровней IL-6 и IL-8 наблюдалось с началом развития стеатогепатита [5] и нарастало по мере прогрессирования заболевания печени [16] по сравнению со здоровыми лицами. В ряде исследований у лиц, злоупотребляющих алкоголем, наиболее значительное повышение концентрации IL-8 наблюдалось при остром алкогольном гепатите [8-10], что послужило основанием выделения IL-8 как маркера ОАГ.

Кроме того, были выявлены ассоциации уровня интерлейкинов с алкоголизмом, без связи с тяжестью поражения печени [2]. В нашем исследовании развитие острого алкогольного гепатита сопровождалось достоверным повышением IL-6 и IL-8 по сравнению с группой лиц, злоупотребляющих алкоголем без соматической патологии.

Данные литературы о влиянии полиморфных локусов генов цитокинов на риск развития заболевания и регулирования концентраций соответствующих цитокинов при АБП менее многочисленны, чем о генах, отвечающих за метаболизм алкоголя и его метаболитов.

Параметры	ГС (n=24)	ОАГ (n=20)	ОШ (95 % ДИ)	$\chi^2$ (p)
<b>rs1800795 (IL-6)</b>				
CG, n (%)	18 (75)	9 (45)	1ref	–
CC, n (%)	2(8,5)	4 (20)	4,0 (0,6–26,1)	1,12 (0,35)
GG, n (%)	4 (16,5)	7 (35)	3,5 (0,8–15,1)	1,84 (0,17)
G, n (%)	26 (45,8)	23 (57,5)	1ref	–
C, n (%)	22 (54,2)	17 (42,5)	0,6 (0,3–1,4)	0,76 (0,38)
<b>rs407 (IL-8)</b>				
AA, n (%)	10 (41,7)	3 (15)	1ref	–
AT, n (%)	10 (41,7)	9 (45,0)	3,0 (0,6–14,4)	1,01 (0,32)
TT, n (%)	4 (16,6)	8 (40,0)	6,7 (1,1–38,8)	3,21 (0,03)
A, n (%)	30 (62,5)	15 (37,5)	1ref	–
T, n (%)	18 (37,5)	25 (62,5)	2,8 (1,17–6,6)	4,54* (0,03)

Примечание. Критерий  $\chi^2$  использовался для оценки частот встречаемости аллелей или генотипов в исследуемых выборках. Расчет отношения шансов использовался для оценки риска развития ОАГ при носительстве сравниваемого генотипа или аллеля. Различия считались достоверными при значении  $p < 0,025$  для генотипов (с учетом поправки Бонферрони) и  $p < 0,05$  для аллелей.

Параметры	Группа сравнения (n=24)	ОАГ (n=20)	Н критерий Краскела-Уоллиса (значение p)
<b>rs1800795 (IL-6)</b>			
CG, пг/мл	1,2 [0,0–1,75]	26,0 [11,8–32,4]***	29,31 ( $p < 0,0001$ )
CC, пг/мл	0,0	34,3 [15,8–48,0]***	
GG, пг/мл	0,8 [0,0–1,7]	9,0 [3,2–13,0]	19,11 ( $p = 0,0002$ )
C, пг/мл	0,6 [0,0–1,75]	26,7 [13,8–38,7]#	
G, пг/мл	0,85 [0,0–1,7]	3,0 [2,2–5,6]	
<b>rs4073 (IL-8)</b>			
AT, пг/мл	0,3 [0,0–1,8]	1,8 [0,0–25,6]	29,55 ( $p < 0,0001$ )
TT, пг/мл	1,5 [0,0–3,0]	95,2 [55,2–256,95]***	
AA, пг/мл	2,4 [1,8–5,5]	3,95 [1,8–5,6]	29,34 ( $p < 0,0001$ )
T, пг/мл	0,85 [0,0–1,7]	15,0 [0,3–145,1]***	
A, пг/мл	0,3 [0,0–3,0]	2,1 [0,65–10,5]	

Примечание. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного диапазона (LQ-UQ); \* достоверность различий концентрации интерлейкинов по сравнению с группой контроля при носительстве одинакового генотипа/аллеля; \*\* по сравнению с носителями отличных генотипов/аллеля в группе ОАГ (U-критерий Манна-Уитни с учетом поправки Бонферрони:  $p < 0,005$  для генотипов и  $p < 0,008$  для аллелей).

По данным метаанализа 2009 г., в который были включены исследования локуса rs1800795 C/G гена IL-6 в положении -237 у 97 пациентов с ЦП, 161 пациента, злоупотребляющего алкоголем без патологии печени, и 101 здоровых добровольцев, не было обнаружено достоверной связи влияния локуса на развитие алкогольного ЦП, концентрацию IL-6 и связи с алкогольной зависимостью [17].

По нашим данным, различий по частоте аллелей и генотипов локуса rs1800795 C/G гена IL-6 между пациентами с ОАГ и лицами, злоупотребляющими алкоголем, без патологии печени не выявлено. В тоже время аллель C и генотипы CC и CG ассоциировались с более высокими уровнями интерлейкина-6 у пациентов с ОАГ как по сравнению с группой сравнения, так и среди пациентов с ОАГ. С учетом известных данных о возможности влияния алкоголя на экспрессию генов [18] и большего влияния аллеля C и генотипа CC на продуцирование IL-6 в фибробластах по сравнению с клетками другого типа [6], можно предположить, что аллель C, генотипы CC и CG влияют на уровень интерлейкина-6 при прогрессировании фиброза печени при злоупотреблении алкоголем на фоне равномерного распределения аллелей и генотипов в популяции.

Локус rs4073 A/T является высокофункциональным и его варианты аллели показали достоверную экспрессию при различных заболеваниях [12, 19].

Вместе с тем, при заболеваниях печени получены неоднозначные результаты. Так, в исследовании G. Borecki и соавт., 2014 г. у пациентов с вирусными гепатитами B и C (n=361 пациент) показано влияние аллеля T в положениях -251, -353, -738, -845 на риск развития заболевания печени, но нет достоверного влияния на уровень IL-8 [11]. При этом, по данным M. Marcos и соавт., 2009 г., влияния данного локуса в позиции -251 у пациентов с алкогольной болезнью печени на риск развития заболевания и уровень IL-8 не установлено. Следует заметить, что в данном исследовании пациенты с ОАГ не изучались. Данных литературы о влиянии локуса rs4073-352 A/T гена IL-8 на развитие заболевания печени нами не найдено.

В нашем исследовании выявлена ассоциация аллеля T локуса rs4073 A/T гена IL-8 в положении -352 с риском развития ОАГ. Кроме того, аллель T и гомозиготный вариант TT связаны с высокими уровнями интерлейкина-8 как по сравнению с лицами, злоупотребляющими алкоголем, без соматической патологии, так и среди пациентов с ОАГ.

### Заключение

Острый воспалительный процесс в печени сопровождается повышением IL-6, IL-8. IL-6 коррелирует с уровнем СОЭ, а IL-8 коррелирует с уровнем С-РБ.

Носительство аллеля C, генотипов CC, CG локуса rs1800795 гена IL-6 и аллель T, генотип TT локуса

rs4073 гена IL-8 ассоциируются с высокими уровнями IL-6 и IL-8 при ОАГ. Аллель T, генотип TT локуса rs4073 ассоциируется с риском развития ОАГ.

## Литература

1. Neuman M.G. Cytokines in alcoholic liver. *Alcohol Res Health*. 2003; 27: 307–316.
2. Kawaratan H., Tsujimoto T., Douhara A. et al. The Effect of Inflammatory Cytokines in Alcoholic Liver Disease. *Mediators Inflamm*. 2013; 2013: 495156 doi: 10.1155/2013/495156.
3. Огурцов П.П., Гармаш И.В., Гушчин А.Е. и др. Биологические факторы риска развития алкогольной зависимости и алкогольного цирроза печени. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. – 2012. – № 3. – С. 5–10. / Ogurtsov P.P., Garmash I.V., Gushchin A.E. i dr. Biologicheskie faktory riska razvitiya alkogol'noy zavisimosti i alkogol'nogo tsirroza pecheni. *Vestnik Rossiyskogo universiteta druzhby narodov. Seriya: Meditsina*. 2012; 3: 5–10. [in Russian]
4. Перегуд Д.И., Баронец В.Ю., Наумова Т.А. и др. Поиск генетических маркеров алкогольной болезни печени. *Вопросы наркологии*. – 2018. – Т. 3. – № 163. – С. 174–187. / Peregud D.I., Baronets V.Yu., Naumova T.A. i dr. Poisk geneticheskikh markerov alkogol'noy bolezni pecheni. *Voprosy narkologii*. 2018; 3: 163: 174–187. [in Russian]
5. Nagy L.E. The Role of Innate Immunity in Alcoholic Liver Disease. *Alcohol Res*. 2015; 37 (2): 237–250.
6. Noss E.H., Nguyen H.N., Chang S.K. et al. Genetic polymorphism directs IL-6 expression in fibroblasts but not selected other cell types. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015; 112 (48): 14948–14953. doi: 10.1073/pnas.1520861112.
7. 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; 102 (7): 1369–1376. doi: 10.1172/JCI2629.
8. Ledinghen V., Vergniol J. Transient elastography (FibroScan). *Gastroenterol Clin Bio*. 2008; 32: 58–67.
9. Latvala J., Hietala J., Koivisto H. et al. Immune Responses to Ethanol Metabolites and Cytokine Profiles Differentiate Alcoholics with or without Liver Disease. *Am J Gastroenterol*. 2005; 100 (6): 1303–10. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.41509.x.
10. Zago P., Moreira F.P., Jansen K. et al. Alcohol use disorder and inflammatory cytokines in a population sample of young adults. *J Alcohol Drug Depend*. 2016; 4: 236. doi: 10.4172/2329-6488.1000236.
11. Borekci G., Karakas Celik S., Kandemir O. Investigation of IL-1 beta, IL-1 receptor antagonist and IL-8 gene polymorphisms in patients with chronic hepatitis B and C. *Mikrobiyol Bul*. 2014; 48 (2): 271–82.
12. Ahn M.H., Park B.L., Lee S.H. et al. A promoter SNP rs4073T>A in the common allele of the interleukin 8 gene is associated with the development of idiopathic pulmonary fibrosis via the IL-8 protein enhancing mode. *Respir Res*. 2011; 12: 73. doi: 10.1186/1465-9921-12-73.
13. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации Российского 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 V.T., Maevskaya M.V., Pavlov CH.S. i dr. Klinicheskie rekomendatsii Rossiyskogo obshchestva po izucheniyu pecheni po vedeniyu vzroslykh patsientov s alkogol'noy boleznyu pecheni. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii hepatologii i koloproktologii*. 2017; 27: 6: 20–42. [in Russian]
14. Ishikawa M., Uemura M., Matsuyama T. et al. Potential role of enhanced cytokinemia and plasma inhibitor on the decreased activity of plasma ADAMTS13 in patients with alcoholic hepatitis: Relationship to endotoxemia. *Alcohol Clin Exp Res*. 2010; 34: 25–33. doi: 10.1111/j.1530-0277.2008.00850.x.
15. Zuwaa-Jagieo J., Pazgan-Simon M., Simon K., Warwas M. Advanced oxidation protein products and inflammatory markers in liver cirrhosis: A comparison between alcohol-related and HCV-related cirrhosis. *Acta Biochim Pol*. 2011; 58: 595.
16. Балашова А.А., Аришева О.С., Гармаш и др. Цитокины и алкогольная болезнь печени. *Клиническая фармакология и терапия*. – 2017. – Т. 26. – № 1. – С. 41–46. / Balashova A.A., Arisheva O.S., Garmash i dr. TSitokiny i alkogol'naya bolezny pecheni. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. – 2017. – Т. 26. – № 1. – С. 41–46. [in Russian]
17. Marcos M, Pastor I, González-Sarmiento R, Laso FJ. Common polymorphisms in interleukin genes (IL4, IL6, IL8 and IL12) are not associated with alcoholic liver disease or alcoholism in Spanish men. *Cytokine*. 2009; 45 (3): 158–61 doi: 10.1016/j.cyto.2008.11.003.
18. Curtis B.J., Zahs A., Kovacs E.J. Epigenetic targets for reversing immune defects caused by alcohol exposure. *Alcohol Research: Current Reviews*. 2013; 35 (1): 97–113.
19. Georgitsi M.D., Vitoros V., Panou C., Tsangaris I. Individualized significance of the -251 A/T single nucleotide polymorphism of interleukin-8 in severe infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016; 35 (4): 563–70. doi: 10.1007/s10096-015-2571-y.

## Сведения об авторах:

**Иванов Александр Сергеевич** – аспирант кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В.С.Моисеева медицинского института (МИ) ФГАУ ВО РУДН, Москва

**Гармаш Ирина Владимировна** – к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В.С.Моисеева медицинского института (МИ) ФГАУ ВО РУДН, Москва

**Аришева Ольга Сергеевна** – к.м.н, ассистент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В.С.Моисеева медицинского института (МИ) ФГАУ ВО РУДН, Москва

**Теребилина Наталья Николаевна** – к.м.н., зав. лабораторией биохимии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва

**Баронец Валерия Юрьевна** – к.м.н., с.н.с. лаборатория биохимии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва

**Перегуд Даниил Игоревич** – к.м.н., с.н.с. лаборатория биохимии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва

**Кобалава Жанна Давидовна** – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика Моисеева В.С. МИ ФГАУ ВО РУДН, Москва