10.15789/2220-7619-CII-17945

ИЗМЕНЕНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И МЕТИЛИРОВАНИЯ ДНК ЛЕЙКОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ С ФИБРОЗОМ И ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ HCV ИНФЕКЦИИ

Алейник В. А. [1, 2],

Жураева М. А. [1],

Абдулазизхожиев Б. Р. [1],

Бабич С. М. [1],

Пошахужаев Н. Х. [1]

[1] Андижанский государственный медицинский институт.

[2] Андижанский института иммунологии и геномики человека АН РУз.

ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

10.15789/2220-7619-CII-17945

CHANGES IN IMMUNOLOGICAL PARAMETERS AND LEUCOCYTE DNA METHYLATION IN PATIENTS WITH LIVER FIBROSIS AND CIRRHOSIS RELATED TO CHRONIC HCV INFECTION

Aleynik V. A. [a, b],

Juraeva M. A. [a],

Abdulazizxojiyev B. R. [a],

Babich S. M. [a],

Poshaxodgayev N. X. [a]

[a] Andijan State Medical Institute, Andijan, Republic of Uzbekistan.

[b] Institute of Immunology and Human Genomics.

ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

10.15789/2220-7619-CII-17945

Резюме

Введение. В работе изучалось изменение иммунологических показателей и метилирования ДНК лейкоцитов у больных с фиброзом и циррозом печени при хронической ВГС инфекции.Изменения в метилировании и последующая модуляция генной экспрессии могут играть роль в патогенезе инфекции, вызванной вирусом гепатита С. В клетках, подверженных заражению, активация вирусом гепатита С ассоциируется с увеличением активности ДНК-метилтрансфераз, что указывает на сдвиг в профилеметилирования.

Цель исследования: изучить изменение иммунологических показателей и метилирования ДНК лейкоцитов у больных с фиброзом и циррозом печени при хронической ВГС инфекции.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 120 человек, разделённых на пять групп. В 1 группу вошли 40 здоровых добровольцев, 2 группа (n = 27) - пациенты с признаками перенесённой ВГС-инфекции (постинфекционный статус), 3 группа - 15 пациентов с хронической ВГС-инфекцией без фиброза печени, 4 группа - 16 пациентов с хронической ВГС-инфекцией с фиброзом печени (стадия F1,2 по данным эластографии), 5 группа - 22 пациента с хроническим гепатитом С и подтверждённым циррозом печени (стадия F4 по данным эластографии). У всех участников исследования в сыворотке крови определяли уровень провоспалительных цитокинов, включая интерлейкин-1β (ИЛ-1β), фактор некроза опухоли-α (ФНО-α) и противовоспалительного интерлейкина-10 (ИЛ-10), также оценивали уровни аларминов, а именно концентрацию белка HMGB1 и интерлейкина-1α (ИЛ-1α), а также интерлейкина-33 (ИЛ-33) методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием стандартных тест-систем. Показатели мочевой кислоты определяли биохимическим методом с применением диагностических наборов фирмы «HUMAN» (Германия). Метилирование

10.15789/2220-7619-CII-17945

ДНК в лейкоцитах оценивалось по концентрации 5-метил-2'-дезоксицитидина, образующегося в результате метилирования цитозина в положении C5. Для анализа использовали супернатант отмытых лизированных лейкоцитов, выделенных методом градиентной центрифугации с применением среды Фиколл-Верографин. Концентрация 5-метил-2'-дезоксицитидина определялась методом ИФА с использованием стандартного набора от BCM Diagnostics (США). Активность ДНК-метилтрансферазы 1 (DNMT1) также измеряли методом ИФА в супернатантелизированных лейкоцитах с использованием набора производства компании «HUMAN» (Германия).

Результаты.На ранней стадии (пост-ВГС) умеренное повышение в составе лизатов лейкоцитов активности DNMT1 и уровня 5-mdC отражает компенсаторный механизм, направленный на подавление провоспалительных генов. В период хронической ВГС инфекции без фиброза максимальные значения DNMT1 указывают на активное подавление вирусной репликации и воспаления через гиперметилирование. При хронической ВГС инфекции и фиброзе (F1,2) снижение DNMT1 и 5-mdC свидетельствует об истощении эпигенетической регуляции, что способствует активации профибротических генов. На стадии цирроз печени (F4), на фоне ВГС инфекциизначительное снижение DNMT1 и 5-mdC подтверждает глубокую эпигенетическую дисфункцию, связанную с необратимым повреждением печени. При этом воспалительный дисбаланс и фиброгенез проявляется в прогрессивном нарастании в составе сыворотки крови провоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-1α, ИЛ-33) от хронической инфекции до цирроза, формируя порочный круг воспаления и фиброза. Противовоспалительный ИЛ-10 резко снижается при циррозе, усугубляя дисбаланс в сторону провоспаления. Мочевая кислота при циррозе коррелирует с тяжестью заболевания, что может отражать нарушение функции печени и почек.

10.15789/2220-7619-CII-17945

Выводы. Прогрессирование ВГС от стадии пост-инфекции к циррозу характеризуется постепенным истощением эпигенетических регуляторных механизмов (DNMT1/5-mdC), что ведет к нарастанию провоспалительного статуса и активации фиброгенеза. Изучение маркеров метилирования ДНК в лейкоцитах совместно/параллельно с цитокинами позволило выявить более глубокие иммунные механизмы развития ВГС от пост-инфекции до цирроза. Уровни DNMT1 и 5-mdC в лейкоцитах могут служить потенциальными маркерами стадии ВГС-инфекции и риска фибротических осложнений.

Ключевые слова: хронический ВГС, фиброз печени, цирроз печени, цитокины,ДНК метилтрансфераза 1, 5-метил-2'-дезоксицитидин, алармины, эпигенетическое метилирование ДНК.

10.15789/2220-7619-CII-17945

Abstract

Introduction. The work studied the change in immunological parameters and leukocyte DNA methylation in patients with liver fibrosis and cirrhosis during chronic HCV infection. Changes in methylation and subsequent modulation of gene expression may play a role in the pathogenesis of hepatitis C virus infection. In cells susceptible to infection, hepatitis C virus activation is associated with increased DNA methyltransferase activity that suggests a shift in methylation profile.

The aim of the study: to study the change in immunological parameters and leukocyte DNA methylation in patients with liver fibrosis and cirrhosis during chronic HCV infection.

Material and methods. The study involved 120 subjects divided into five groups. Group 1 included 40 healthy volunteers, group 2 (n = 27) - patients with signs of previous HCV infection (post-infection status), group 3 - 15 patients with chronic HCV infection without liver fibrosis, group 4 - 16 patients with chronic HCV infection and liver fibrosis (stage F1.2 according to elastography), group 5 - 22 patients with chronic hepatitis C and verified liver cirrhosis (stage F4 according to elastography). All study participants were examined for serum level of proinflammatory cytokines, including interleukin-1β (IL-1β), tumor necrosis factor-α (TNF-α) and anti-inflammatory interleukin-10 (IL-10), as well as alarmins such as HMGB1 protein, interleukin-1α (IL-1α), and interleukin-33 (IL-33) analyzed by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using standard test kits. Uric acid levels were measured by a biochemical method using diagnostic kits from the HUMAN (Germany). Leukocyte DNA methylation was assessed by the concentration of 5-methyl-2'-deoxycytidine formed due to methylation of cytosine at position C5. The supernatant of washed lysed leukocytes isolated by gradient centrifugation using the Ficoll-Verografin medium was used for the analysis. The concentration of 5-methyl-2'-deoxycytidine was determined by ELISA using a standard kit from BCM Diagnostics (USA). DNA methyltransferase 1 (DNMT1)

10.15789/2220-7619-CII-17945

activity was also measured in supernatantized leukocytes by ELISA using HUMAN (Germany) kit.

Results: At the early stage (post-HCV), a moderately increased DNMT1 activity and 5-mdC levels in leukocyte lysates mirror a compensatory mechanism aimed at suppressing proinflammatory genes. During chronic HCV infection without fibrosis, maximum DNMT1 values point at active suppression of viral replication and inflammation through hypermethylation. In chronic HCV infection and fibrosis (F1,2), a decrease in DNMT1 and 5-mdC evidence about exhausted epigenetic regulation, which contributes to profibrotic gene activation. At the stage of liver cirrhosis (F4), coupled to HCV infection, a significant decrease in DNMT1 and 5-mdC confirms deep epigenetic dysfunction associated with irreversible liver damage. In this case, inflammatory imbalance and fibrogenesis are manifested as progressively increased serum proinflammatory cytokine levels (TNF-α, IL-1β, IL-1α, IL-33) upon transition from chronic infection to cirrhosis, forming a vicious circle of inflammation and fibrosis. Anti-inflammatory IL-10 is sharply reduced in cirrhosis, exacerbating the imbalance towards pro-inflammatory states. HMGB1 in fibrosis stimulates the activation of stellate cells via TLR4, enhancing collagen synthesis and fibrosis. Uric acid in cirrhosis correlates with the disease severity, which may reflect impaired liver and kidney function.

Conclusions: The progression of HCV disease from the post-infection stage to cirrhosis is characterized by a gradual depletion of epigenetic regulatory mechanisms (DNMT1/5-mdC), which leads to elevated proinflammatory status and activation of fibrogenesis. Study of DNA methylation markers in leukocytes together/in parallel with cytokine profile allowed to identify deeper immune mechanisms of HCV development from post-infection to cirrhosis. Levels of DNMT1 and 5-mdC in leukocytes can serve as potential markers of HCV infection stage and risk of fibrotic complications.

ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

10.15789/2220-7619-CII-17945

Keywords: chronic ВГС, liver fibrosis, liver cirrhosis, cytokines, DNA methyltransferase 1, 5-methyl-2'-deoxycytidine, alarmins, epigenetic DNA methylation.

10.15789/2220-7619-CII-17945

1 **Введение**

Появляется всё больше свидетельств того, что острые вирусные инфекции, наряду с временными транскриптомными реакциями, инициируют эпигенетическое ремоделирование как часть иммунного ответа, включая метилирование ДНК и модификации гистонов, которые могут сохраняться даже после устранения вируса. Существует весомая база данных, основанная на эпигенетических исследованиях, указывающая на то, что вирус способен вызывать высокоспецифические изменения в геноме хозяина через взаимодействие с вирусными антигенами [12. 17]. Изменения в метилировании и последующая модуляция генной экспрессии могут играть роль в патогенезе инфекции, вызванной вирусом гепатита С. В клетках, подверженных заражению, активация вирусом гепатита С ассоциируется с увеличением активности ДНК-метилтрансфераз, что указывает на сдвиг в метилировочном профиле. Метилирование ДНК может оказывать влияние на противовирусный иммунный ответ организма [21]. Вирус гепатита С обладает ограниченной способностью к интеграции в геном гепатоцитов, но реализует свою активность посредством многоступенчатого процесса, ведущего к хроническому воспалению печени и развитию фиброза [7]. Вопрос предотвращения перехода гепатита С в цирроз остаётся актуальным. Это требует более глубокого понимания молекулярных особенностей цирроза, вызванного ВГС, с целью повышения эффективности лечения [11]. В зависимости от локализации участков метилирования в геномной области, оно может выполнять функцию либо репрессора, либо активатора генной экспрессии [4]. В настоящее время появляются всё новые данные об эпигенетической регуляции хронических печёночных заболеваний. Осознание значимости ДНК-метилирования открывает возможности для улучшенного подхода к лечению фиброза и цирроза [19]. Гибель клеток может провоцировать высвобождение молекулярных паттернов, способствующих активации инфламмасом, дальнейшему клеточному разрушению и органной

10.15789/2220-7619-CII-17945

недостаточности. Маркеры клеточной гибели, связанные с повреждением (DAMP), ранее показали клиническую ценность в диагностике, оценке тяжести и прогнозировании разнообразных острых и хронических печёночных заболеваний, включая хронические формы гепатита С [15]. Алармины представляют собой эндогенные, постоянно экспрессируемые белки/пептиды с иммуностимулирующими свойствами. Они высвобождаются в ткани при дегрануляции, повреждении или гибели клеток, а также в ответ на иммунные стимулы [6]. Рецепторы TLR обладают двойной способностью запускать как клеточную защиту, так и клеточную гибель[1]. Алармины активируют внутриклеточные сигнальные каскады, ведущие к продукции цитокинов и запуску воспалительной реакции [5]. Помимо этого, алармины, являясь внутренними факторами, играют роль в различных клеточных функциях в нормальных условиях, но при гибели клетки они попадают во внеклеточное пространство и могут провоцировать стерильное воспаление [8]. Большинство хронических печёночных заболеваний, таких как вирусный гепатит С или неалкогольный стеатогепатит, способствуют формированию печёночного фиброза с образованием рубцовой ткани [10]. В дальнейшем более детальное понимание молекулярных путей, отвечающих за регрессию печёночного фиброза, может стать основой для разработки новых методов профилактики и терапии фиброза и цирроза печени [18].

Цель исследования: изучить изменение иммунологических показателей и метилирования ДНК лейкоцитов у больных с фиброзом и циррозом печени при хронической ВГС инфекции.

2 **Материал и методы**

Исследование было одобрено этическим комитетом при Министерстве здравоохраненияРеспублики Узбекистан.В исследовании приняли участие 120 человек, разделённых на пять групп.Все больные были проинформированы о предстоящем исследовании и получены от них

ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

10.15789/2220-7619-CII-17945

58 письменные согласия на участие в нем.В первую группу вошли 40 здоровых
59 добровольцев. Вторая группа (n = 27) включала пациентов с признаками
60 перенесённой ВГС-инфекции (постинфекционный статус), подтверждёнными
61 наличием соответствующих серологических маркеров. В третью группу были
62 включены 15 пациентов с хронической ВГС-инфекцией без фиброза печени, в
63 четвертую группу вошли 16 пациентов с хронической ВГС-инфекцией с
64 фиброзом печени (стадия F1,2 по данным эластографии), а пятую группу
65 составили 22 пациента с хроническим гепатитом С и подтверждённым
66 циррозом печени (стадия F4 по данным эластографии).У всех участников
67 исследования проводился анализ сыворотки крови на уровень
68 провоспалительных цитокинов, включая интерлейкин-1β (ИЛ-1β), фактор
69 некроза опухоли-α (ФНО-α) и противовоспалительного интерлейкина-10 (ИЛ-
70 10) методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием
71 стандартных тест-систем производства ЗАО «Вектор-Бест» (Россия).Для
72 оценки уровня аларминов, участвующих в процессах стерильного воспаления,
73 измерялись концентрации белка HMGB1 и интерлейкина-1α (ИЛ-1α) с
74 применением ИФА-наборов компании «CusabioBiotech» (США), а также
75 интерлейкина-33 (IL-33) с использованием тест-системы производства
76 «CloudCloneCorp» (США).Показатели мочевой кислоты определяли
77 биохимическим методом с применением диагностических наборов фирмы
78 «HUMAN» (Германия).Метилирование ДНК в лейкоцитах оценивалось по
79 концентрации 5-метил-2'-дезоксицитидина, образующегося в результате
80 метилирования цитозина в положении С5. Для анализа использовали
81 супернатант отмытых лизированных лейкоцитов, выделенных методом
82 градиентной центрифугации с применением среды Фиколл-Верографин.
83 Концентрация 5-метил-2'-дезоксицитидина определялась методом ИФА с
84 использованием стандартного набора от BCM Diagnostics (США). Активность
85 ДНК-метилтрансферазы 1 (DNMT1) также измеряли методом ИФА в

10.15789/2220-7619-CII-17945

супернатантелизированных лейкоцитах с использованием набора производства компании «HUMAN» (Германия).

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи IBM SPSS Statistics 26.0 и MicrosoftOfficeExcel 2010. Результаты исследований подвергали статистической обработке методом вариационной статистики с вычислением средних арифметических и их ошибок (M±m). Нормальность распределения исследуемых параметров проверяли методом Колмогорова–Смирнова с поправкой Большева. Статистическая значимость различий независимых выборок с нормальным распределением оценивалась с помощью t-критерия Стьюдента. Различия считали значимыми при p<0,05.

3 **Результаты**

В ходе проведенных исследований было установлено, что у пациентов с пост-ВГС-инфекцией показатель ФНО-α в сыворотке крови (табл.) был в 3,3 раза вышепо сравнению с группой здоровых (p <0,001). В группе больных с хронической ВГС-инфекцией без фиброза печени уровень ФНО-α был в 8,1 раза выше, чем у здоровых, и в 2,5 раза превышал показатель группы с пост-инфекцией (p <0,001). У пациентов с хроническим гепатитом С и фиброзом печени (F1,2) величина ФНО-α былав 12,4 раза выше здоровых, а также в 3,8 раза превышала уровень в группе пост-ВГС (p<0,001) и в 1,5 раза – уровень у больных с хронической инфекцией без фиброза (p<0,01). Наибольшее повышение концентрации ФНО-α наблюдалось у пациентов с циррозом печени (F4), показательв 24 раза превышал величину у здоровых и в 7,3 раза - уровень в группе пост- ВГС (p <0,001). Также наблюдалось преобладание данного показателяв 2,9 раза по сравнению с больными с хронической ВГС - инфекцией без фиброза и в 1,9 раза - у пациентов, имеющих фиброз печени (p <0,01).

Подобная тенденция изменений была отмечена и для показателейИЛ-1β (табл.) в сыворотке крови. У пациентов с пост-ВГС-инфекцией уровень ИЛ-1β

ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

10.15789/2220-7619-CII-17945

увеличивался в 4 раза (p <0,001) в сравнении со здоровыми. У больных с хронической ВГС-инфекцией без фиброза печени уровень ИЛ-1β превышал в 10 раз показатель здоровых и в 2,5 раза был больше по сравнению с группой пост-ВГС (p<0,001). У пациентов с фиброзом печени (F1,2) величина ИЛ-1β была в 16,1 раза выше, чем у здоровых, и в 4 раза превышала уровень в группе пост-инфекции (p <0,001). У пациентов с циррозом печени (F4) данный маркер превышал величину у здоровых в 30 раз и в 7,4 раза – показатель в группе пост- ВГС (p <0,001),а также в 3 раза выше, чем у больных без фиброза печени, и в 1,8 раза выше чем у пациентов с фиброзом печени (p <0,01).

Что касается противовоспалительного цитокина ИЛ-10(табл.), в группе с пост-ВГС-инфекцией его концентрация снижалась в 1,5 раза. (p<0,05) относительно группы здоровых лиц. При хронической ВГС-инфекции у больных без фиброза печени уровень ИЛ-10 был в 2,9 раза ниже, чем у здоровых, и в 1,9 раза меньше по сравнению с группой пост-ВГС-инфекции (p<0,001). У пациентов с фиброзом печени (F1,2) показатель ИЛ-10 был в 5,5 раза ниже, чем у здоровых, и в 3,7 раза меньше по сравнению с группой пост-инфекции (p <0,001). У больных с циррозом печени (F4) уровень ИЛ-10 был минимальным -в 14,4 раза ниже, чем у здоровых, и в 7,3 раза ниже, чем у больных пост-ВГС (p <0,001). Этот показатель также был в 5 раз меньше, чем у пациентов без фиброза печени, и в 2,6 разачем у пациентов с фиброзом печени (p <0,001).

Активность DNMT1 (табл.)у пациентов с пост-ВГС-инфекцией была в 1,7 раза (p<0,01) выше показателя группы здоровых. У больных с хронической

ВГС-инфекцией без фиброза печени величина DNMT1 было выше в 2,8 раза относительно здоровых лиц и в 1,7 раза больше, чем в группе пост-инфекции (p <0,001). В то же время, у больных с хронической ВГС-инфекцией и фиброзом печени (F1,2) показатель DNMT1 был в 1,5 раза выше относительно здоровых лиц (p <0,001), а также несущественно больше в 1,2 раза по сравнению с группой пост-инфекции (p >0,05) и в 1,9 раза ниже,чем у

10.15789/2220-7619-CII-17945

больных с хронической ВГС-инфекцией без фиброза печени (p <0,05). У пациентов с циррозом печени (F4) на фоне ВГС-инфекции концентрация DNMT1 незначительно превышала уровень у здоровых лиц - в 1,3 раза (p>0,05), а также был ниже в 1,2 раза по сравнению с группой пост-ВГС(p>0,05). Также показатель был в 2,1раза меньше(p <0,001), чем убольныхсхроническойВГС-инфекциейбез фиброза печени и в 1,4 раза меньше (p <0,05), чему больных с хронической ВГС-инфекцией и фиброзом печени (F1,2).

Уровень 5-mdC (табл.)в составе лизатов лейкоцитов у больных пост-ВГС-инфекцией увеличивался в 1,7 раза (p <0,01) в сравнении со здоровыми. При хронической ВГС-инфекции у больных без фиброза печени величина 5-mdC была выше в 2,6 раза (p <0,001) относительно здоровых лиц и в 1,5 раза (p<0,05) больше, чем в группе пост-инфекции. В то же время, у больных с хронической ВГС-инфекцией и фиброзом печени (F1,2) показатель 5-mdC был в 1,8 раза больше относительно здоровых лиц (p<0,001), а также несущественно больше в 1,1 раза по сравнению с группой пост-инфекции(p >0,05) и в 1,4 раза меньше, чем у больных с хронической ВГС-инфекцией без фиброза печени (p<0,05). У пациентов с циррозом печени (F4) на фоне ВГС-инфекции концентрация 5-mdC незначительно превышала уровень у здоровых лиц - в 1,3 раза (p >0,05), а также былав 1,3 раза ниже по сравнению с группой пост-ВГС-инфекции (p >0,05). Также уровень был в 1,9 раза меньше у больных с хронической ВГС-инфекцией без фиброза печени и в 1,4 раза ниже у больных с хронической ВГС-инфекцией и фиброзом печени (F1,2).

Концентрация HMGB1 (табл.)в сыворотке крови при пост-ВГС-инфекции была выше в 1,5 раза (p<0,05) в сравнении со здоровыми лицами. У пациентов с хронической ВГС-инфекцией без фиброза печени уровень HMGB1 был в 1,8 раза (p <0,001)больше относительно здоровых лиц и несущественно выше по сравнению с группой пост-ВГС (в 1,1 раза, p>0,05). В группе больных с хронической ВГС-инфекцией и фиброзом печени (F1,2)

10.15789/2220-7619-CII-17945

концентрация HMGB1 была в 2,5 раза больше, чем у здоровых лиц (p <0,001), а также выше в 1,6 раза по сравнению с группой пост-инфекции (p <0,01) и в 1,4 раза больше, чем у больных с хронической ВГС-инфекцией без фиброза печени (p<0,05). Наибольшие изменения концентрации HMGB1 были выявлены у пациентов с циррозом печени (F4) на фоне ВГС-инфекции, где уровень этого показателя был в 3,6 раза больше, чем у здоровых лиц (p <0,001), в 2,3 раза больше по сравнению с группой пост-ВГС (p <0,05), в 2,1 раза выше, чем у больных хронической ВГС-инфекцией без фиброза печени и в 1,4 раза больше, чем у больных хронической ВГС-инфекцией и фиброзом печени (p<0,001 и p<0,05 соответственно).

У больных пост-ВГС-инфекциейИЛ-1α (табл.)был в **1,6 раза** (p <0,01) выше относительно здоровых. При хроническойВГС без фиброза уровень достиг в **2,0 раза** больших цифр, чем у здоровых(p<0,001). У пациентов с фиброзом (F1,2)показатель был в **2,9 раза** выше, чем у здоровых (p <0,001), в **1,9 раза** вышегруппы пост-ВГС,p<0,01, в **1,5 раза** - хронической ВГС инфекции без фиброза (p<0,05). При циррозе (F4) концентрация ИЛ-1α была в **4,0 раза** выше относительно здоровых,p <0,001, в **2,6 раза** - группы пост-ВГС-инфекции,p <0,001, в **2,0 раза** - хронической ВГС без фиброза,p <0,001, и в **1,4 раза** - группы F1,2, p <0,001.

Показатель ИЛ-33 (табл.)вгруппе пост-ВГС-инфекцииотмечен выше в **1,8 раза** (p <0,001) относительно здоровых лиц. При хронической ВГС без фиброза ИЛ-33 был в **2,3 раза** выше контроля (p <0,001). У пациентов с фиброзом (F1,2) значение показателя было в **3,4 раза** выше контроля(p <0,001), в **1,9 раза** выше группы пост-ВГС-инфекции(p <0,001), в **1,5 раза** - хронической ВГС без фиброза (p <0,05). При циррозе (F4) концентрация ИЛ-33 была в **4,0 раза** выше контроля, **в 2,6 раза** - группы пост-ВГС-инфекции, в **2,0 раза** - хронической ВГС без фиброза (p <0,001), в **1,4 раза** - группы F1,2 (p <0,05).

ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

10.15789/2220-7619-CII-17945

В группе пост-ВГС-инфекции наблюдалось незначительное увеличение уровня мочевой кислоты в 1,3 раза (p >0,05) в сравнении со здоровыми. При хроническомВГС без фиброза уровень стал в **1,4 раза** выше здоровых (p <0,05), в 1,1 раза (p >0,05)большегруппыпост-инфекции. У пациентов с фиброзом (F1,2) уровень мочевой кислоты былвыше контроля в **1,6раза** (p <0,05). При циррозе (F4) концентрация мочевой кислоты была в **1,8 раза** выше здоровых (p <0,001) и в **1,5 раза** вышегруппы пост-ВГС-инфекции(p<0,05). Также в **1,3 раза** (p >0,05) больше больных с хронической ВГС-инфекцией без фиброза печени и в **1,2 раза** (p >0,05) выше больных хронической ВГС-инфекцией с фиброзом печени (F1,2).

4 **Обсуждение**

Результаты проведённого исследования демонстрируют динамическую изменчивость активности ДНК-метилтрансферазы 1 (DNMT1) и уровня 5-метилдезоксицитидина (5-mdC) в лейкоцитах пациентов на различных стадиях вирусного гепатита С (ВГС). Эти эпигенетические маркеры тесно связаны с клиническим течением заболевания и степенью фибротических изменений в печени, отражая характерные изменения молекулярной регуляции воспалительных и фибротических процессов.У пациентов, перенёсших ВГС-инфекцию, но не проявляющих признаков хронического воспаления, в лизатах лейкоцитов отмечается умеренное повышение активности DNMT1 и содержания 5-mdC по сравнению со здоровыми лицами. Это может свидетельствовать о компенсаторной эпигенетической реакции организма, направленной на подавление остаточной провоспалительной активности путём гиперметилирования генов воспаления. Такая регуляция может ограничивать вирусную репликацию и снижать остаточное воспаление. Эти наблюдения согласуются с данными, указывающими на то, что гиперметилирование ДНК в определённых участках может приводить к изменённой экспрессии генов, вовлечённых в патологические процессы, включая дисрегуляцию макрофагов [9].При переходе заболевания в

10.15789/2220-7619-CII-17945

хроническую форму эффективность данного механизма ослабевает, что позволяет заболеванию прогрессировать. На стадии хронической ВГС-инфекции без признаков фиброза наблюдаются максимальные значения активности DNMT1 и уровня 5-mdC. Это, вероятно, отражает активную эпигенетическую защитную стратегию клеток, направленную на контроль вирусной нагрузки и воспалительной реакции путём подавления экспрессии генов, участвующих в провоспалительных и иммунных каскадах, включая цитокины. Однако такая гиперметилирующая активность может одновременно нарушать нормальное функционирование иммунной системы, способствуя развитию иммунной дисфункции. Эти выводы подтверждаются исследованиями, где показано, что уровни метилирования ДНК в периферических лейкоцитах коррелируют с вирусной нагрузкой и характером иммуновоспалительного ответа [3].На стадии хронической ВГС-инфекции с развивающимся фиброзом (F1–F2) отмечается снижение как активности DNMT1, так и содержания 5-mdC по сравнению с фазой хронического воспаления без фиброза. Это может указывать на истощение эпигенетических регуляторных механизмов организма на фоне усиливающегося повреждения тканей. Снижение метилирования способствует активации генов, вовлечённых в воспалительные и фибротические процессы, включая коллагены и TGF-β. На этом этапе существенную роль начинают играть оксидативный стресс, повреждение ДНК и повышение уровня HMGB1 - сигнальной молекулы, высвобождающейся при гибели клеток. Известно, что HMGB1 может угнетать активность DNMT1 через активацию Toll-подобных рецепторов, усиливая эпигенетическую дисрегуляцию. Эти данные согласуются с наблюдениями, согласно которым гипометилированиемононуклеарных клеток периферической крови коррелирует с повышением активности патологического процесса [14].На стадии цирроза печени (F4) в условиях персистирующей ВГС-инфекции активность DNMT1 и уровень 5-mdC в лейкоцитах снижаются до значений,

10.15789/2220-7619-CII-17945

близких к контрольным. Это может свидетельствовать о глубокой эпигенетической дисрегуляции, обусловленной массивным повреждением гепатоцитов, высоким уровнем оксидативного стресса и накоплением провоспалительных медиаторов (ФНО-α, ИЛ-1β, HMGB1). На этом этапе гипометилирование может способствовать бесконтрольной экспрессии генов, участвующих в воспалении и фиброзе, нарушая репаративные процессы и усиливая апоптозгепатоцитов. Эти данные подтверждаются исследованиями, где установлено, что хронические заболевания печени сопровождаются изменениями в метилировании ДНК мононуклеарных клеток периферической крови, ассоциированными с прогрессированием фиброза [13].

Анализ взаимосвязи между изменениями метилирования ДНК в лейкоцитах и уровнем воспалительных маркеров в крови показывает, что концентрация провоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-1α, ИЛ-33) возрастает по мере усугубления фиброза, достигая максимума при циррозе. Это формирует порочный круг, в котором воспаление усиливает фиброгенез, а фиброз поддерживает воспалительный процесс. Эти выводы подкрепляются данными, согласно которым многие интерлейкины, включая ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17, ИЛ-18, ИЛ-33 и ИЛ-36, обладают выраженными профиброзными свойствами. Они усиливают инфильтрацию моноцитов и макрофагов в ткань печени, способствуют активации провоспалительных каскадов и стимулируют пролиферацию звездчатых клеток печени [20].На фоне цирроза резко снижается уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-10, что ещё больше нарушает баланс в сторону провоспалительного ответа. HMGB1, выступающий маркером некровоспаления, значительно возрастает при циррозе, дополнительно подавляя активность DNMT1 и способствуя гипометилированию через активацию Toll-подобных рецепторов. Эти наблюдения согласуются с результатами исследований, демонстрирующих повышение уровня HMGB1 в плазме и снижение ИЛ-10 у пациентов с циррозом печени [16]. Также установлено, что при циррозе в мононуклеарных

10.15789/2220-7619-CII-17945

клетках периферической крови снижается уровень метилирования ДНК [2].Таким образом, уровни DNMT1 и 5-mdC в лейкоцитах могут служить потенциальными индикаторами стадии ВГС-инфекции и риска фибротических осложнений. Воздействие на активность DNMT1 или коррекция уровня метилирования, например, с использованием ингибиторов ДНК-метилтрансфераз, может рассматриваться как перспективная стратегия замедления фиброзного процесса, особенно на его ранних стадиях.Необходимы дополнительные исследования для установления причинно-следственных связей между метилированием и экспрессией конкретных генов. Особое внимание должно быть уделено изучению того, отражают ли эпигенетические изменения в лейкоцитах аналогичные процессы в гепатоцитах. Метилирование ДНК в лейкоцитах при ВГС-инфекции демонстрирует этапную динамику: от компенсаторной гиперметилирующей реакции на начальных стадиях до выраженного эпигенетического истощения при циррозе. Это подчёркивает ключевую роль эпигенетических механизмов в патогенезе ВГС-ассоциированных осложнений и открывает перспективы для разработки новых диагностических и терапевтических подходов, направленных на коррекцию эпигенетических нарушений.

5 **Выводы**

Прогрессирование ВГС от стадии пост-инфекции к циррозу характеризуется **постепенным истощением эпигенетических регуляторных механизмов** (DNMT1/5-mdC), что ведет к **нарастанию провоспалительного статуса** и **активации фиброгенеза.**

Изучение маркеров метилирования ДНК в лейкоцитах совместно/параллельно с цитокинами позволило выявить более глубокие иммунные механизмы развития ВГС от пост-инфекции до цирроза.

Уровни DNMT1 и 5-mdC в лейкоцитах могут служить потенциальными маркерами стадии ВГС-инфекции и риска фибротических осложнений.

ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

10.15789/2220-7619-CII-17945

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Показатели больных с фиброзом и циррозом печени при хронической ВГС инфекции.

Table 1. Parameters of patients with liver fibrosis and cirrhosis in chronic HCV infection.

Сывороточные маркеры **Serum markers**	**Здоровые** Healthy	**ВГСпостинфекция** HCV post-infection	**ХроническаяВГСинфекция** Chronic HCVinfection	**ВГСцирроз** **HCV cirrhosis**
Про воспалительные и противовоспалительные интерлейкины крови **About inflammatory and anti-inflammatory interleukins of blood**				
ФНО-αпг/мл **TNF-αpg/ml**	3,9±0,5	12,8±1,4* (0)	31,5±3,2*º (0) 48,2±4,6*ºˣ (1,2)	93,5±9,7*º⁺ (4)
ИЛ-1β пг/мл **IL -1βpg/ml**	2,4±0,3	9,7 ± 1,1*(0)	24,1±2,5*º (0) 38,6±3,9*ºˣ (1,2)	71,4±7,5*º⁺ (4)
ИЛ-10 пг/мл	7,2±0,8	4,8±0,5* (0)	2,5±0,3*º (0)	0,5±0,06*º⁺ (4)

ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

10.15789/2220-7619-CII-17945

IL -10 pg/ml			1,3±0,2* ox(1,2)	
Метилирование ДНК в составе лизатов лейкоцитов **DNA methylation in leukocyte lysates**				
ДНК-метилтранс-фераза1 нМ/мл **DNA-methyltrans-ferase1 nM/ml**	23,6±2,9	39,5±4,3* (0)	65,8±6,8 *o (0) 45,3±4,6 *x (1,2)	31,7±3,2+ (4)
5-метил-2'-дезокси-цитидина нг/мл **5-methyl-2'-deoxy-cytidine ng/ml**	66±7,4	114±12,6* (0)	171±16,9*o (0) 122±12,3*x (1,2)	88±9,1+ (4)
Алармины крови **BloodAlarms**				
HMGB1пг/мл **HMGB1pg/ml**	79 ± 8,1	122 ± 11,8* (0)	139±14,1*(0) 198±19,6*ox(1,2)	286±28,9*o+ (4)

ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

10.15789/2220-7619-CII-17945

ИЛ-1αпг/мл IL-1αpg/ml	62 ± 6,5	96± 9,2* (0)	123± 12,4*(0)	245± 23,8*$^{o+}$ (4)
			179± 18,1*^{ox}(1,2)	
ИЛ-33 пг/мл IL-33 pg/ml	36,4±3,8	64,2± 5,9* (0)	82±8,5*^{o} (0)	168±17,1*$^{o+}$ (4)
			121±12,3*^{ox}(1,2)	
Мочевая кислота мкмоль/л Uricacidmmol/l	291±30,8	364±35,8 (0)	398±40,4*(0)	536±53,8*^{o}(4)
			465±46,8*(1,2)	

*- достоверно отличающиеся величины к показателям здоровых лиц.

^{o} - достоверно отличающиеся величины к показателям пост-ВГС-инфекции.

$^{+}$ - достоверно отличающиеся величины к показателям хроническойВГС инфекции.

^{x}- достоверно отличающиеся величины с фиброзом к показателям без фиброза.

(0)- показатели хронической ВГС инфекции без фиброза.

(1,2) – показателихроническойВГС инфекции с фиброзом (стадия F1,2 по данным эластографии).

ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

10.15789/2220-7619-CII-17945

(4) – показателиВГС инфекции с циррозом (стадия F4 по данным эластографии).

ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

10.15789/2220-7619-CII-17945

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДАННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Жураева М.А. - д.м.н., профессор кафедры подготовки семейных врачей Андижанского государственного медицинского института, г. Андижан, Республика Узбекистан;

адрес: Узбекистан, улица Эргозиева 7;

телефон: +998975010800;

e-mail: mohigul_azimovna@mail,ru

Juraeva M.A. - Doctor of Medicine, Professor, Department of Training of Family Doctors, Andijan State Medical Institute, Andijan, Republic of Uzbekistan;

address: Uzbekistan, Ergozieva Street 7;

telephone: +998975010800;

e-mail: mohigul_azimovna@mail,ru

Блок 2. Информация об авторах

Абдулазизхожиев Б.Р.-PhD, ассистент кафедры эндокринологии с курсом гематологии, Андижанского государственного медицинского института, Узбекистан;

Abdulazizkhozhiev B.R.- PhD, Assistant, Department of Endocrinology with Hematology Course, Andijan State Medical Institute, Uzbekistan;

Алейник В.А.- д.м.н., профессор кафедры нормальной физиологии Андижанского государственного медицинского института, г. Андижан, Республика Узбекистан; директор Андижанского филиала Института иммунологии и геномики человека, Академии наук Республика Узбекистан, г. Андижан;

10.15789/2220-7619-CII-17945

Aleinik V.A.- Doctor of Medicine, Professor, Department of Normal Physiology, Andijan State Medical Institute, Andijan, Republic of Uzbekistan;

Director of the Andijan Branch of the Institute of Immunology and Human Genomics, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Andijan;

Бабич С. М.- к.м.н., доцент, зав. кафедрой социальной гигиены и управления здравоохранением, г. Андижан, Республика Узбекистан;

Babich S.M.- PhD, Associate Professor, Head of the Department of Social Hygiene and Health Management, Andijan, Republic of Uzbekistan.

Пошахужаев Н.Х., соискатель кафедры подготовки врачей общей практики;

Poshaxojayev N.X.- applicant for the department of training general practitioners, ASMI**.**

10.15789/2220-7619-CII-17945

Блок 3. Метаданные статьи

ИЗМЕНЕНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И МЕТИЛИРОВАНИЯ ДНК ЛЕЙКОЦОВ У БОЛЬНЫХ С ФИБРОЗОМ И ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ HCV ИНФЕКЦИИ

CHANGES IN IMMUNOLOGICAL PARAMETERS AND DNA METHYLATION OF LEUCOCYTES IN PATIENTS WITH LIVER FIBROSIS AND CIRRHOSIS IN CHRONIC HCV INFECTION

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

МЕТИЛИРОВАНИЕ ДНК ЛЕЙКОЦИТОВ ПРИ ВГС ИНФЕКЦИИ ПЕЧЕНИ

DNAMETHYLATIONOFLEUKOCYTESINHCVINFECTIONOFTHELIVER

Ключевые слова: хронический ВГС, фиброз печени, цирроз печени, цитокины,ДНК метилтрансфераза 1, 5-метил-2'-дезоксицитидин, алармины, эпигенетическое метилирование ДНК.

Keywords: chronic ВГС, liver fibrosis, liver cirrhosis, cytokines, DNA methyltransferase 1, 5-methyl-2'-deoxycytidine, alarmins, epigenetic DNA methylation.

Оригинальные статьи.

Количество страниц текста – 12,

количество таблиц – 1.

количество рисунков – 0.

16.06.2025

ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

10.15789/2220-7619-CII-17945

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи и/или DOI
1	Barreto G., Manninen M., K. Eklund K. Osteoarthritis and toll-like receptors: when innate immunity meets chondrocyte apoptosis //Biology. – 2020. – Т. 9. – №. 4. – С. 65.	Barreto G, Manninen M, K Eklund K. Osteoarthritis and Toll-Like Receptors: When Innate Immunity Meets Chondrocyte Apoptosis. Biology (Basel). 2020 Mar 30;9(4):65.	doi: 10.3390/biology9040065. PMID: 32235418; PMCID: PMC7235883.
2	Chen, N., Luo, P., Tang, Y., Liu, P., Wang, J., Fan, Y., ... & Wang, K. Accelerators of chronic hepatitis B fibrosis cirrhosis	Chen N, Luo P, Tang Y, Liu P, Wang J, Fan Y, Han L, Wang K. Accelerators of chronic hepatitis B fibrosis cirrhosis CCND1 gene	doi: 10.1038/s41598-025-93778-9. PMID: 40148411; PMCID: PMC11950333.

ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

10.15789/2220-7619-CII-17945

	CCND1 gene expression and promoter hypomethylation //Scientific Reports. – 2025. – Т. 15. – №. 1. – С. 10630.	expression and promoter hypomethylation. Sci Rep. 2025 Mar 27;15(1):10630.	
3	Corley, M. J., Pang, A. P., Dody, K., Mudd, P. A., Patterson, B. K., Seethamraju, H., ... & Ndhlovu, L. C. Genome-wide DNA methylation profiling of peripheral blood reveals an epigenetic signature associated with severe COVID-19 //Journal of leukocyte biology. – 2021. – Т. 110. – №. 1. – С. 21-26.	Corley MJ, Pang APS, Dody K, Mudd PA, Patterson BK, Seethamraju H, Bram Y, Peluso MJ, Torres L, Iyer NS, Premeaux TA, Yeung ST, Chandar V, Borczuk A, Schwartz RE, Henrich TJ, Deeks SG, Sacha JB, Ndhlovu LC. Genome-wide DNA methylation profiling of peripheral blood reveals an epigenetic signature associated with severe COVID-19. J Leukoc Biol. 2021 Jul;110(1):21-26.: PMC8013321.	doi: 10.1002/JLB.5HI0720-466R. Epub 2021 Jan 19. PMID: 33464637; PMCID
4	Dhar, G. A., Saha, S., Mitra, P., & Nag Chaudhuri, R. DNA methylation and regulation of gene expression: Guardian of	Dhar GA, Saha S, Mitra P, Nag Chaudhuri R. DNA methylation and regulation of gene expression: Guardian of our health. Nucleus (Calcutta). 2021;64(3):259-270.	doi: 10.1007/s13237-021-00367-y. Epub 2021 Aug 16. PMID: 34421129; PMCID: PMC8366481.

ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

10.15789/2220-7619-CII-17945

	our health //The Nucleus. – 2021. – Т. 64. – №. 3. – С. 259-270.		
5	Gauvreau, G. M., Bergeron, C., Boulet, L. P., Cockcroft, D. W., Côté, A., Davis, B. E., ... &Sehmi, R. Sounding the alarmins—the role of alarmin cytokines in asthma //Allergy. – 2023. – Т. 78. – №. 2. – С. 402-417.	Gauvreau GM, Bergeron C, Boulet LP, Cockcroft DW, Côté A, Davis BE, Leigh R, Myers I, O'Byrne PM, Sehmi R. Sounding the alarmins-The role of alarmin cytokines in asthma. Allergy. 2023 Feb;78(2):402-417..	doi: 10.1111/all.15609. Epub 2022 Dec 14. PMID: 36463491; PMCID: PMC10108333
6	Giovannetti, A., Straface, E., Rosato, E., Casciaro, M., Pioggia, G., &Gangemi, S. Role of alarmins in the pathogenesis of systemic sclerosis //International Journal of Molecular Sciences. – 2020. – Т. 21. – №. 14. – С. 4985.	Giovannetti, A., Straface, E., Rosato, E., Casciaro, M., Pioggia, G., &Gangemi, S. Role of alarmins in the pathogenesis of systemic sclerosis //International Journal of Molecular Sciences. – 2020. – Т. 21. – №. 14. – С. 4985.	This entry is adapted from the peer-reviewed paper 10.3390/ijms241512143

ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

10.15789/2220-7619-CII-17945

7	Goncharova, I. A., Zarubin, A. A., Babushkina, N. P., Koroleva, I. A., &Nazarenko, M. S.Changes in DNA methylation profile in liver tissue during progression of ВГС-induced fibrosis to hepatocellular carcinoma //Vavilov Journal of Genetics and Breeding. – 2023. – Т. 27. – №. 1. – С. 72.	Goncharova, I. A., Zarubin, A. A., Babushkina, N. P., Koroleva, I. A., &Nazarenko, M. S.Changes in DNA methylation profile in liver tissue during progression of ВГС-induced fibrosis to hepatocellular carcinoma //Vavilov Journal of Genetics and Breeding. – 2023. – Т. 27. – №. 1. – С. 72.	doi.org/10.3389/fcimb.2022.873253
8	Ignat, S. R., Dinescu, S., Hermenean, A., &Costache, M. Cellular interplay as a consequence of inflammatory signals leading to liver fibrosis development //Cells. – 2020. – Т. 9. – №. 2. – С. 461.	Ignat, Simona-Rebeca et al. “Cellular Interplay as a Consequence of Inflammatory Signals Leading to Liver Fibrosis Development.” *Cells* 9 (2020): n. pag.	DOI:10.3390/cells9020461
9.	Jiang, Y., Fu, J., Du, J., Luo, Z., Guo, L., Xu, J., & Liu, Y. DNA methylation alterations and their potential influence on macrophage in periodontitis //Oral	Jiang Y, Fu J, Du J, Luo Z, Guo L, Xu J, Liu Y. DNA methylation alterations and their potential influence on macrophage in	doi: 10.1111/odi.13654. Epub 2020 Nov 20. PMID: 32989880.

ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

10.15789/2220-7619-CII-17945

	Diseases. – 2022. – Т. 28. – №. 2. – С. 249-263.	periodontitis. Oral Dis. 2022 Mar;28(2):249-263.	
10	Kisseleva T., Brenner D. Molecular and cellular mechanisms of liver fibrosis and its regression //Nature reviews Gastroenterology & hepatology. – 2021. – Т. 18. – №. 3. – С. 151-166.	Kisseleva, T., Brenner, D. Molecular and cellular mechanisms of liver fibrosis and its regression. *NatRevGastroenterolHepatol* **18**, 151–166 (2021).	https://doi.org/10.1038/s41575-020-00372-7
11	Kohli, A., Shaffer, A., Sherman, A., &Kottilil, S. Treatment of hepatitis C: a systematic review //Jama. – 2014. – Т. 312. – №. 6. – С. 631-640.	Kohli, Anita et al. “Treatment of hepatitis C: a systematic review.” *JAMA* 312 6 (2014): 631-40 .	DOI:10.1001/jama.2014.7085 Corpus ID: 17413277
12	Lefkowitz, R. B., Miller, C. M., Martinez-Caballero, J. D., & Ramos, I. Epigenetic control of innate immunity: consequences of acute respiratory virus infection //Viruses. – 2024. – Т. 16. – №. 2. – С. 197.	Lefkowitz RB, Miller CM, Martinez-Caballero JD, Ramos I. Epigenetic Control of Innate Immunity: Consequences of Acute Respiratory Virus Infection. Viruses. 2024 Jan 27;16(2):197.	doi: 10.3390/v16020197. PMID: 38399974; PMCID: PMC10893272.

ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

10.15789/2220-7619-CII-17945

13	Li, K., Qin, L., Jiang, S., Li, A., Zhang, C., Liu, G., ... & Zhang, Y. The signature of HBV-related liver disease in peripheral blood mononuclear cell DNA methylation //Clinical Epigenetics. – 2020. – Т. 12. – С. 1-13.	Li K, Qin L, Jiang S, Li A, Zhang C, Liu G, Sun J, Sun H, Zhao Y, Li N, Zhang Y. The signature of HBV-related liver disease in peripheral blood mononuclear cell DNA methylation. Clin Epigenetics. 2020 Jun 8;12(1):81.	doi: 10.1186/s13148-020-00847-z. PMID: 32513305; PMCID: PMC7278209.
14	Liebold I. et al. Peripheral blood mononuclear cells are hypomethylated in active rheumatoid arthritis and methylation correlates with disease activity //Rheumatology. – 2021. – Т. 60. – №. 4. – С. 1984-1995.	Liebold I, Grützkau A, Göckeritz A, Gerl V, Lindquist R, Feist E, Zänker M, Häupl T, Poddubnyy D, Zernicke J, Smiljanovic B, Alexander T, Burmester GR, Gay S, Stuhlmüller B. Peripheral blood mononuclear cells are hypomethylated in active rheumatoid arthritis and methylation correlates with disease activity. Rheumatology (Oxford). 2021 Apr 6;60(4):1984-1995.	doi: 10.1093/rheumatology/keaa649. PMID: 33200208.

ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

10.15789/2220-7619-CII-17945

15	Macdonald, S., Andreola, F., Bachtiger, P., Amoros, A., Pavesi, M., Mookerjee, R., ... & Jalan, R. Cell death markers in patients with cirrhosis and acute decompensation //Hepatology. – 2018. – T. 67. – №. 3. – C. 989.	Macdonald S, Andreola F, Bachtiger P, Amoros A, Pavesi M, Mookerjee R, Zheng YB, Gronbaek H, Gerbes AL, Sola E, Caraceni P, Moreau R, Gines P, Arroyo V, Jalan R. Cell death markers in patients with cirrhosis and acute decompensation. Hepatology. 2018 Mar;67(3):989-1002.	doi: 10.1002/hep.29581. Epub 2018 Jan 24. PMID: 29023872.
16	Ni, Y. A., Chen, H., Nie, H., Zheng, B., & Gong, Q. HMGB1: An overview of its roles in the pathogenesis of liver disease //Journal of leukocyte biology. – 2021. – T. 110. – №. 5. – C. 987-998.	Ni YA, Chen H, Nie H, Zheng B, Gong Q. HMGB1: An overview of its roles in the pathogenesis of liver disease. J Leukoc Biol. 2021 Nov;110(5):987-998.	doi: 10.1002/JLB.3MR0121-277R. Epub 2021 Mar 30. PMID: 33784425.
17	Torne A. S., Robertson E. S. Epigenetic mechanisms in latent Epstein-Barr virus infection and associated cancers //Cancers. – 2024. – T. 16. – №. 5. – C. 991.	Torne AS, Robertson ES. Epigenetic Mechanisms in Latent Epstein-Barr Virus Infection and Associated Cancers. Cancers (Basel). 2024 Feb 29;16(5):991.	doi: 10.3390/cancers16050991. PMID: 38473352; PMCID: PMC10931536.

ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

10.15789/2220-7619-CII-17945

18	Wang F. D., Zhou J., Chen E. Q. Molecular mechanisms and potential new therapeutic drugs for liver fibrosis //Frontiers in pharmacology. – 2022. – T. 13. – C. 787748.	Wang FD, Zhou J, Chen EQ. Molecular Mechanisms and Potential New Therapeutic Drugs for Liver Fibrosis. FrontPharmacol. 2022 Feb11;13:787748.	doi: 10.3389/fphar.2022.787748. PMID: 35222022; PMCID: PMC8874120.
19	Wilson C. L., Mann D. A., Borthwick L. A. Epigenetic reprogramming in liver fibrosis and cancer //Advanced Drug Delivery Reviews. – 2017. – T. 121. – C. 124	Wilson CL, Mann DA, Borthwick LA. Epigenetic reprogramming in liver fibrosis and cancer. Adv Drug Deliv Rev. 2017 Nov 1;121:124-132.	doi: 10.1016/j.addr.2017.10.011. Epub 2017 Oct 25. PMID: 29079534; PMCID: PMC5716427.
20	Zhang, Z., Wang, J., Li, H., Niu, Q., Tao, Y., Zhao, X., ... & Dong, H. The role of the interleukin family in liver fibrosis //Frontiers in Immunology. – 2025. – T. 16. – C. 1497095.	Zhang Z, Wang J, Li H, Niu Q, Tao Y, Zhao X, Zeng Z, Dong H. The role of the interleukin family in liver fibrosis. Front Immunol. 2025 Feb 10;16:1497095.	doi: 10.3389/fimmu.2025.1497095 . PMID: 39995661; PMCID: PMC11847652.

ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)

10.15789/2220-7619-CII-17945

21	Żychowska, J., Ćmil, M., Skórka, P., Olejnik-Wojciechowska, J., Plewa, P., Bakinowska, E., ... &Pawlik, A.The Role of Epigenetic Mechanisms in the Pathogenesis of Hepatitis C Infection //Biomolecules. – 2024. – Т. 14. – №. 8. – С. 986.	Żychowska J, Ćmil M, Skórka P, Olejnik-Wojciechowska J, Plewa P, Bakinowska E, Kiełbowski K, Pawlik A. The Role of Epigenetic Mechanisms in the Pathogenesis of Hepatitis C Infection. Biomolecules. 2024 Aug 10;14(8):986.	doi: 10.3390/biom14080986. PMID: 39199374; PMCID: PMC11352264.

ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)