

Прогностическое значение уровня сывороточных цитокинов в оценке осложнений после трансплантации печени

А.Ю. Максимова^{✉1}, Е.Н. Бессонова², В.В. Базарный¹

¹ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3;

² ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1»,
620102, Россия, Екатеринбург, Волгоградская ул., д. 185

✉ Автор, ответственный за переписку: Арина Юрьевна Максимова, младший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории, отдел общей патологии Уральского государственного медицинского университета, oreshk92@list.ru

Аннотация

Введение. Одной из актуальных задач современной трансплантологии является поиск биомаркеров для прогнозирования и ранней диагностики дисфункции трансплантата печени.

Цель исследования. Определить биомаркеры дисфункции печеночного трансплантата.

Материал и методы. Обследованы 19 реципиентов печеночного трансплантата и 36 условно здоровых доноров крови. Всем обследованным проводили измерение уровня 7 сывороточных цитокинов методом мультипараметрического флуоресцентного анализа с магнитными микросферами (технология xMAP, Luminex 200, USA). Статистический анализ проводили методами непараметрической статистики. Для определения прогностической значимости теста проводили ROC-анализ.

Результаты. Мы выявили, что уровень интерлейкина-8 был в 3.6 раз выше у реципиентов с дисфункцией трансплантата по сравнению с теми у кого послеоперационный период протекал без осложнений. Диагностическая чувствительность теста составила 75%, специфичность – 91%, а прогностическая ценность отрицательного результата теста – 84,6.

Вывод. Измерение уровня сывороточного интерлейкина-8 является биомаркером раннего прогнозирования развития дисфункции трансплантата печени после трансплантации.

Ключевые слова: трансплантация печени, цитокины, дисфункция трансплантата

Конфликт интересов Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов
Финансирование Исследование проводилось без спонсорской поддержки

Для цитирования: Максимова А.Ю., Бессонова Е.Н., Базарный В.В. Прогностическое значение уровня сывороточных цитокинов в оценке осложнений после трансплантации печени. *Трансплантология*. 2021;13(1):33–40. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2021-13-1-33-40>

Predictive value of serum cytokine level in the assessment of complications after liver transplantation

A.Yu. Maksimova^{✉1}, E.N. Bessonova², V.V. Bazarnyy¹

¹ Ural State Medical University,

3 Repin St., Ekaterinburg 620028 Russia;

² Sverdlovsk Regional Clinical Hospital № 1,

185 Volgogradskaya St., Ekaterinburg 620102 Russia

✉Corresponding author: Arina Yu. Maksimova, Junior Researcher of Central Research Laboratory, Department of General Pathology, Ural State Medical University, oreshk92@list.ru

Abstract

Introduction. One of the urgent tasks in modern transplantology is the search of biomarkers for predicting and early diagnosis of graft dysfunction.

Objective. The study objective was to determine the biomarkers of liver graft dysfunction.

Material and methods. We have examined 19 recipients who underwent liver transplantation and 36 healthy blood donors. Levels of 7 serum cytokines were measured by multiparametric fluorescence analysis with magnetic microspheres (xMAP technology, Lumindex 200, USA). Statistical analysis was carried out by methods of nonparametric statistics. To determine the predictive value of the test, a ROC-analysis was performed.

Results and discussion. We found that the interleukin-8 level was 3.6 times higher in recipients with liver graft dysfunction compared to those who had an uneventful postoperative course. The diagnostic sensitivity of the test was 75%, the specificity was 91%, and negative predictive value was 84.6.

Conclusion. Serum interleukin-8 measurement provides a biomarker for early predicting a post-transplant liver graft dysfunction development

Keywords: liver transplantation, cytokines, graft dysfunction

CONFLICT OF INTERESTS Authors declare no conflict of interest

FINANCING The study was performed without external funding

For citation: Maksimova AY, Bessonova EN, Bazarnyy VV. Predictive value of serum cytokine level in the assessment of complications after liver transplantation. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2021;13(1):33–40. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2021-13-1-33-40>

ДС – диагностическая специфичность
ДЧ – диагностическая чувствительность
BAR – Balance of Risk
DRI – Donor Risk Index
IL – интерлейкин
MELD – Model of the End Stage Liver Disease
PDGF-BB – тромбоцитарный фактор роста
PIGF – плацентарный фактор роста

ROC-анализ – Receiver Operating Characteristic
SA-PE – стрептавидин-R-фикоэритрин
SOFT – Survival Outcomes Following Liver Transplantation
VEGF-A – фактор роста эндотелия сосудов
UCLA-FRS – University of California Los Angeles-Futility Risk Score

Введение

Трансплантация печени является общепринятым радикальным методом лечения пациентов с терминальной стадией хронических заболеваний печени и гепатоцеллюлярным раком. Благодаря последним достижениям хирургии, иммуносупрессии и консервативного лечения удалось добиться хороших краткосрочных результатов выживаемости реципиентов после транспланта-

ции [1, 2]. Однако несмотря на это, в техническом плане операция остается сложным хирургическим вмешательством с высоким риском развития как минимум одного осложнения. Этиология их возникновения разнообразна. Чаще всего встречаются билиарные осложнения – желчеистечение, стриктуры желчных протоков (5–30%), инфекционные бактериальные, вирусные, грибковые осложнения и микст-инфекции (18–28%), артериальные осложнения – тромбоз, стеноз

печеночной артерии (3,8%), а также дисфункция трансплантата (8–24%) [3, 4]. Поэтому своевременное выявление и предупреждение развития осложнений в постоперационном периоде остается актуальной проблемой трансплантологии.

Одним из путей ее решения является прогнозирование формирования, прежде всего, дисфункции трансплантата. Ранее предлагались прогностические модели UCLA-FRS (University of California Los Angeles-Futility Risk Score), SOFT (Survival Outcomes Following Liver Transplantation), DRI (Donor Risk Index), BAR (Balance of Risk), которые не нашли широкого применения в трансплантации печени, так как основываются на большом перечне показателей реципиента и донора, что создает технические сложности [5, 6]. Ввиду этого продолжается поиск лабораторных биомаркеров для прогнозирования послеоперационных осложнений и нарушений функции пересаженного органа. А. Perrakis et al. предложили использовать прокальцитонин как маркер осложнений и прогностический фактор летальности в посттрансплантационной обстановке, но его применение оказалось ограниченным, так как данный показатель закономерно прогнозирует только дисфункцию, возникшую на фоне бактериальных и грибковых инфекций [3, 7].

В последние годы специалисты установили значение интерлейкинов (IL) и факторов роста в развитии посттрансплантационных осложнений [8–10]. Сделана попытка прогнозирования развития дисфункции трансплантата печени на основании определения уровня некоторых цитокинов (IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12) [11–13]. Однако данные способы находятся в стадии разработки.

Таким образом, поиск предикторов дисфункции печеночного трансплантата сохраняет свою актуальность. Это обусловило цель нашего исследования.

Материал и методы

В проспективное исследование случай-контроль были включены 19 пациентов, перенесших ортотопическую трансплантацию печени в ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», Екатеринбург. Критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет, первичная трансплантация печени, MELD (Model of the End Stage Liver Disease) менее 30 баллов. Все реципиенты в зависимости от исходов были разделены на две группы: с благоприятным

течением постоперационного периода (группа I – 11 человек), и с осложнениями, которые привели к дисфункции трансплантата (группа II – 8 человек). Дисфункция трансплантата печени определялась в соответствии с критериями ранее предложенными К. Olthoff et al.: уровень билирубина в крови не менее 10 мг/мл, значение международного нормализованного отношения не менее 1,6, содержание в крови аминотрансфераз (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза) не менее 1500 МЕ/л [14]. Контрольную группу представляли 36 условно здоровых доноров крови, сопоставимых по полу и возрасту с исследуемой группой.

На повторном плановом приеме пациентов (через 3 мес) после проведенной ортотопической трансплантации печени осуществляли забор крови из локтевой вены для определения уровня сывороточных цитокинов. Концентрацию IL-6, IL-15, антагониста рецептора IL-1RA, IL-8, плацентарного фактора роста (PIGF), тромбоцитарного фактора роста (PDGF-BB) и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF-A) определяли методом мультипараметрического флуоресцентного анализа с магнитными микросферами (технология xMAP, Luminex 200, USA) с использованием тест-системы Procarta Plex Human Cytokine /Chemokine/ и Procarta Plex Simplex Human Growth Factor (Invitrogen, USA) согласно протоколу производителя. Биологический образец объединяли и инкубировали в 96-луночном планшете со смесью специально подготовленных магнитных микросфер, окрашенных внутри с помощью градуированной смеси красных и инфракрасных флуоресцентных красителей. Варьирование степени окрашивания сфер создает сотни различных флуоресцентных профилей, которые можно индивидуально исследовать и классифицировать в одном образце. После добавления смеси детектирующих антител, специфичных для исследуемых цитокинов, и стрептавидин-R-фикоэритрина (SA-PE), полученную суспензию анализировали через проточную камеру Luminex 200. Для обнаружения магнитных частиц прибор Luminex имеет два лазера: красный – для различения спектральной сигнатуры, и зеленый – для определения количества флуоресценции SA-PE, которое пропорционально количеству белка, присутствующего в образце. Концентрацию каждого цитокина подсчитывали на основе средней интенсивности флуоресценции частиц. Для построения калибровочной зависимости готовили семь последовательных 4-кратных раз-

ведений калибратора. Результаты обрабатывали с помощью программного обеспечения xPONENT.

Для проведения статистического анализа исследуемые выборки проверили на нормальность распределения по трем параметрам: косвенным, графическим и расчетным. Было установлено, что выборка не подчиняется закону нормального распределения, поэтому параметры распределения количественных переменных, которое было отличным от нормального, представлены медианой (Me) с 25% и 75% квантилями. Для выявления различий количественных признаков между группами использовали непараметрический двусторонний критерий Манна-Уитни. Связь между переменными оценивали с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена. Также был проведен ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic) с расчетом диагностической чувствительности (ДЧ), специфичности (ДС) и площади под кривой (Area Under Curve – AUC) (0,9–1,0 – отличное, 0,8–0,9 – очень хорошее, 0,7–0,8 – хорошее, 0,6–0,7 – среднее). Использовали дополнительный критерий – отрицательная прогностическая значимость. Обработку результатов проводили с использованием компьютерной статистической программы Statistica версия 10.0 (Dell (Stat Soft), USA).

Результаты

У практически здоровых добровольцев и реципиентов печени был проведен статистический анализ уровня 7 сывороточных цитокинов

(таблица). В группе пациентов с благоприятным течением посттрансплантационного периода концентрации IL-1RA, PDGF-BB, PIGF, VEGF-A были статистически значимо ниже в 7,6, 2, 216,1, 9,7 раза в соотношении с контрольной группой. Содержание IL-15, IL-6 было выше в 0,4, 10,4 раза относительно группы сравнения. При развитии дисфункции трансплантата значения цитокинов IL-1RA, PDGF-BB, PIGF и VEGF были также статистически значимо ниже в 7,6, 1,9, 3,6, 4,8 раза, а статистически значимое увеличение концентраций наблюдалось не только для IL-15, IL-6, но и для IL-8 в 0,4, 10,4, 3,6 раза относительно контрольной группы.

Поскольку достижение цели исследования направлено на предупреждение развития осложнений, то наше внимание привлекли их потенциальные предикторы. Исходя из результатов исследования, представленных в таблице, на такую роль может претендовать IL-8. Эта гипотеза основана на том, что данный показатель был выше у реципиентов с дисфункцией трансплантата в 3,6 раза, чем у пациентов с благоприятным постоперационным течением и контрольной группы (тест Манна-Уитни; $p < 0,01$, статистически значимо).

Оценку диагностической значимости уровня IL-8 в крови реципиентов после трансплантации проводили с помощью ROC-анализа, в результате которого была рассчитана ДЧ теста – 75%, ДС – 91%. При этом значение площади под ROC-кривой составило 0,87, что в соответствии с экспертной шкалой для значений AUC свидетельствует об очень хорошем качестве модели.

Таблица. Концентрация цитокинов в сыворотке крови реципиентов печени (пг/мл)

Table. Blood serum cytokine concentrations (pg/mL) in liver recipients

Показатели	Контрольная группа Me (25%;75%)	Группа-I Me (25%;75%)	Группа-II Me (25%;75%)	p1	p2	p3
PDGF-BB	552,0 (457,0;1753,6)	270 (242,0;317,4)	280 (196,6;346,1)	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p > 0,05$
PIGF	363,2 (290,9;481,5)	1,68 (1,62;249,8)	98,7 (1,6;273)	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p > 0,05$
VEGF-A	990,5 (807,4;1505,8)	101,9 (54,5;295,8)	205,9 (158,2;251,4)	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p > 0,05$
IL-6	0 (0;0)	10,47 (5,2;10,47)	10,47 (7,86;10,47)	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p > 0,05$
IL-15	1,5 (0;5,3)	3,54 (3,54;3,54)	3,5 (2,6;3,5)	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
IL-1RA	326,1 (0;502,2)	42,7 (0,05;42,7)	42,7 (32,0;73,8)	$p < 0,01$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
IL-8	0 (0;3,6)	0 (0;0,09)	3,6 (1,3;19,3)	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,01$

Примечания:

p1 – статистическая значимость различий между контрольной группой и группой пациентов с благоприятным течением послеоперационного периода;

p2 – статистическая значимость различий между контрольной группой и группой реципиентов с дисфункцией трансплантата;

p3 – статистическая значимость различий между группой реципиентов с дисфункцией трансплантата и группой пациентов с благоприятным течением послеоперационного периода

Вероятно, при отрицательном результате теста признаков дисфункции трансплантата не будет.

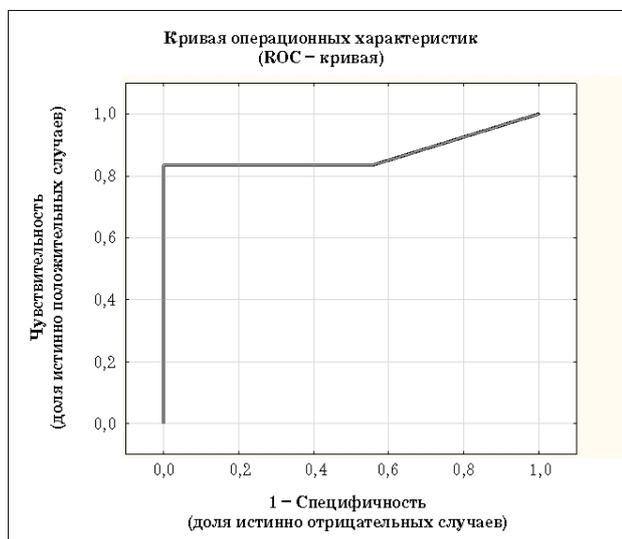


Рисунок. Диагностические характеристики модели прогнозирования дисфункции печеночного трансплантата

Figure. Diagnostic characteristics of the model for predicting liver graft dysfunction

Обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у всех пациентов после трансплантации печени наблюдается дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов, это отчасти согласуется с данными ряда исследователей [15–18]. При этом статистически значимые различия между группами пациентов с благоприятным течением послеоперационного периода и с дисфункцией трансплантата были выявлены только по уровню ИЛ-8.

Известно, что ИЛ-8 является одним из основных провоспалительных хемокинов, который синтезируется в основном моноцитами и макрофагами [19]. Однако недавно было установлено, что при хронических заболеваниях печени основным источником ИЛ-8 становятся гепатоциты и клетки Купфера [20, 21]. Так, в группе пациентов с дисфункцией трансплантата внутрипеченочный синтез ИЛ-8 провоцирует миграцию активированных нейтрофилов, лейкоцитов и макрофагов в печень [20]. В результате возникает локальное воспаление, которое инициирует фиброгенез печени. При этом ИЛ-8 также участвует в формировании профиброгенной микросреды за счет

активации коллаген-продуцирующих звездчатых клеток печени [20]. Более того, данный цитокин запускает трансдифференцировку зрелых гепатоцитов в холангиоциты с помощью активации сигнального пути Notch, тем самым уменьшая количество функционирующих гепатоцитов печени [21].

Учитывая провоспалительную функцию данного цитокина, в 2017–2018 гг. был проведен ряд многоцентровых рандомизированных исследований препарата Репариксин (неконкурентный аллостерический блокатор рецептора CXCL8), которые подтвердили его эффективность в качестве средства, профилактирующего развитие ранней дисфункции трансплантата за счет снижения активности ИЛ-8 и как следствие блокирования ряда активностей, связанных с рекрутированием лейкоцитов [22].

Все вышеизложенное указывает на взаимосвязь патофизиологических процессов при формировании дисфункции трансплантата с плеiotропными эффектами ИЛ-8. Использование данного показателя в качестве инструмента для прогнозирования/ранней диагностики данного осложнения позволит стратифицировать реципиентов по течению посттрансплантационного периода, своевременно скорректировать состояние пациента и назначить соответствующее лечение.

Данное исследование имеет ряд ограничений, связанных с небольшим количеством пациентов, необходимостью определения уровня сывороточных цитокинов в сроки до проведения ортотопической трансплантации и до проявления клинической картины дисфункции трансплантата печени. Однако полученные нами результаты могут стать основой для проведения дальнейших исследований, свидетельствуя о потенциальной возможности использования в клинической практике определения уровня в крови ИЛ-8 как предиктора дисфункции трансплантата печени.

Выводы

1. Выявлен дисбаланс цитокинов в посттрансплантационном периоде. Наиболее значительным оказалось увеличение концентрации в крови интерлейкина-8, уровень которого был в 3,6 раза больше в группе с дисфункцией трансплантата печени, чем в группе с благоприятным исходом.
2. На основании ROC-анализа установлены достаточно высокие значения диагностической чувствительности – 75%, диагностической спе-

цифичности – 91% и отрицательной прогностической значимости данного параметра. Это свидетельствует о потенциальной возможности его

использования в клинической практике как предиктора дисфункции трансплантата печени.

Литература/ References

1. Pereira CS, Carvalho AT, Bosco AD, Forgiarini Júnior LA. The Perme scale score as a predictor of functional status and complications after discharge from the intensive care unit in patients undergoing liver transplantation. Escala Perme como preditor de funcionalidade e complicações após a alta da unidade de terapia intensiva em pacientes submetidos a transplante hepático. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2019;31(1):57–62. PMID: 30970092
2. Jadowiec CC, Taner T. Liver transplantation: Current status and challenges. *World J Gastroenterology*. 2016;22(18):4438–4445. PMID: 27182155 <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i18.4438>
3. Zazula R, Prucha M, Tyll T, Kieslichova E. Induction of procalcitonin in liver transplant patients treated with anti-thymocyte globulin. *Crit Care*. 2007;11(6):R131. PMID: 18088403 <https://doi.org/10.1186/cc6202>
4. Хубутия М.Ш., Чжао А.В., Шадрин К.В. Послеоперационные осложнения у реципиентов при трансплантации печени: современные представления о патогенезе и основных направлениях профилактики и лечения. *Вестник Трансплантологии и искусственных органов*. 2009;11(2):60–66. Khubutiya MSh, Zhao AV, Shadrin KB. Postoperative complications in liver transplant recipients: modern considerations of pathogenesis and main areas of prophylaxis and treatment. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2009;11(2):60–66. (In Russ.)
5. Martínez JA, Pacheco S, Bachler JP, Jarufe N, Briceno E, Guerra J, et al. Accuracy of the BAR score in the prediction of survival after liver transplantation. *Ann Hepatol*. 2019;18(2):386–392. <https://doi.org/10.1016/j.aohp.2019.01.002>
6. Schlegel A, Linecker M, Kron P, Györi G, Oliveira ML, Müllhaupt B, et al. Risk assessment in high- and low-MELD liver transplantation. *Am J Transplant*. 2017;17(4):1050–1063. PMID: 27676319 <https://doi.org/10.1111/ajt.14065>
7. Perrakis A, Stirkat F, Croner RS, Vassos N, Raptis D, Yedibela S, et al. Prognostic and diagnostic value of procalcitonin in the post-transplant setting after liver transplantation. *Arch Med Sci*. 2016;12(2):372–379. PMID: 27186183 <https://doi.org/10.5114/aoms.2016.59264>
8. Hwang W, Lee J. Pathophysiologic implications of cytokines secretion during liver transplantation surgery. *Int J Med Sci*. 2018;15(14):1737–1745. PMID: 30588198 <https://doi.org/10.7150/ijms.28382>
9. Hassan L, Bueno P, Ferrón-Celma I, Ramia JM, Garrote D, Muffak K, et al. Early postoperative response of cytokines in liver transplant recipients. *Transplant Proc*. 2006;38(8):2488–2491. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2006.08.054>
10. Klune JR, Bartels C, Luo J, Yokota S, Du Q, Geller DA. IL-23 mediates murine liver transplantation ischemia-reperfusion injury via IFN- γ /IRF-1 pathway. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2018;315(6):991–1002. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00231.2018>
11. Woo YS, Lee KH, Lee KT, Lee JK, Kim JM, Kwon CHD, et al. Postoperative changes of liver enzymes can distinguish between biliary stricture and graft rejection after living donor liver transplantation: A longitudinal study. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(40):e6892. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000006892>
12. Kim JM, Kim JH, Lee S-Y, Park JB, Kwon CHD, Kim SJ, et al. Prediction of biliary complications after living-donor liver transplantation based on serum cytokine profile. *Transplant Proc*. 2014;46(3):861–864. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2013.11.038>
13. Курабекова Р.М., Цирульникова О.М., Пашкова И.Е., Олефиренко Г.А., Гичкун О.Е., Макарова Л.В. и др. Диагностическая эффективность трансформирующего фактора роста бета 1 при оценке риска развития дисфункции трансплантата у детей-реципиентов печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(3):58–65. Kurabekova RM, Tsiroulnikova OM, Pashkova IE, Olefirenko AG, Gichkun OE, Makarova LV, et al. Diagnostic effectiveness of transforming growth factor beta 1 in assessing the risk of developing graft dysfunction in liver recipient children. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(3):58–65. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-3-58-65>
14. Bolondi G, Mocchegiani F, Montalti R, Nicolini D, Vivarelli M, De Pietri L. Predictive factors of short term outcome after liver transplantation: A review. *World J Gastroenterol*. 2016;22(26):5936–49. PMID: 27468188 <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i26.5936>
15. Meier RH, Meyer J, Montanari E, Stéphanie L, Balaphas A, Muller Y, et al. Interleukin-1 receptor antagonist modulates liver inflammation and fibrosis in mice in a model-dependent manner. *Int J Mol Sci*. 2019;20(6):1295. <https://doi.org/10.3390/ijms20061295>
16. Joshi M, Oltean M, Patil PB, Hallberg D, Kleman M, Holgersson J, et al. Chemokine-mediated robust-augmentation of liver engraftment: a novel approach. *Stem Cells Transl Med*. 2015;4(1):21–30. PMID: 25473087 <https://doi.org/10.5966/sctm.2014-0053>
17. Chae MS, Kim JW, Chung HS, Park CS, Lee J, Choi JH, et al. The impact of serum cytokines in the development of early allograft dysfunction in living donor liver transplantation. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(16):e0400. PMID: 29668595 <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010400>
18. Gras J, Wieërs G, Vaerman JL, Truong DQ, Sokal E, Otte JB, et al. Early immunological monitoring after pediatric liver transplantation: cytokine immune deviation and graft acceptance in 40 recipients. *Liver Transpl*. 2007;13(3):426–433. PMID: 17318867 <https://doi.org/10.1002/lt.21084>
19. Hull J, Ackerman H, Isles K, Hull J, Ackerman H, Pinder M, et al. Unusual haplotypic structure of IL-8, a susceptibility locus for a common respiratory virus. *Am J Hum Genet*. 2001;69(2):413–419. <https://doi.org/10.1086/321291>
20. Zimmermann HW, Seidler S, Gassler N, Nattermann J, Luedde T,

Trautwein C, et al. Interleukin-8 is activated in patients with chronic liver diseases and associated with hepatic macrophage accumulation in human liver fibrosis. *PLoS One*. 2011;6(6):e21381. PMID: 21731723 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0021381>

21. Sasaki T, Suzuki Y, Kakisaka K,

Wang T, Ishida K, Suzuki A, et al. IL-8 induces transdifferentiation of mature hepatocytes toward the cholangiocyte phenotype. *FEBS Open Bio*. 2019;9(12):2105–2116. PMID: 31651102 <https://doi.org/10.1002/2211-5463.12750>

22. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03031470; ID Number: TPL-RPX-

01-Pilot study of reparixin for early allograft dysfunction prevention in liver transplantation. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03031470> [Accessed December 24, 2020]

Информация об авторах

**Арина Юрьевна
Максимова**

младший научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории, отдел общей патологии, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, <https://orcid.org/0000-0001-8412-4315>

50% – разработка концепции и дизайна исследования, сбор материала, статистическая обработка и анализ полученных данных, подготовка и редактирование текста

**Елена Николаевна
Бессонова**

д-р мед. наук, заведующая гастроэнтерологическим отделением, ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», <https://orcid.org/0000-0002-4223-3473>

25% – анализ полученных данных, подготовка и редактирование текста

**Владимир Викторович
Базарный**

д-р мед. наук, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики и бактериологии, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, <http://orcid.org/0000-0003-0966-9571>

25% – анализ полученных данных, подготовка и редактирование текста

Information about the authors

Arina Yu. Maksimova

Junior Researcher of Central Research Laboratory, Department of General Pathology, Ural State Medical University, <https://orcid.org/0000-0001-8412-4315>

50%, the development of the study concept and design, collecting material, statistical data processing, analysis of the data obtained, text preparation, editing

Elena N. Bessonova

Dr. Sci. (Med.), Head of Gastroenterology Department, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital № 1, <https://orcid.org/0000-0002-4223-3473>

25%, analyzing the data obtained, text preparation, editing

Vladimir V. Bazarnyy

Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics and Bacteriology, Ural State Medical University, <http://orcid.org/0000-0003-0966-9571>

25%, analyzing the data obtained, text preparation, editing

Статья поступила в редакцию 31.10.2020;
одобрена после рецензирования 24.11.2020;
принята к публикации 21.12.2020

The article was received on October 31, 2020;
approved after reviewing November 24, 2020;
accepted for publication December 21, 2020