

Заключение. Под влиянием трихостронгилюсов наблюдается значительное снижение активности пищеварительных ферментов. В ходе эксперимента отмечались достоверные различия в активности всех исследуемых ферментов. В большей степени была подвержена воздействию трихостронгилюсов активность протеазы. К концу эксперимента она была ниже показателей контрольной группы на 60,40 % ($P < 0,001$) в содержимом сычуга и на 73,49 % ($P < 0,001$) – в содержимом 12-перстной кишки. При этом, несмотря на преимущественную локализацию паразита в сычуге, снижение активности протеазы было выше в 12-перстной кишке, что может быть следствием воздействия продуктов жизнедеятельности паразита на поджелудочную железу, непосредственно участвующую в процессах пищеварения. Амилолитическая активность снизилась, по сравнению с животными группы контроля, на 57,42 % в содержимом сычуга и на 54,06 % – в содержимом 12-перстной кишки ($P < 0,001$), активность липазы – на 58,46 и 48,55 % соответственно ($P < 0,001$). Следует отметить, что снижение активности ферментов продолжалось до 30 дня опыта. В дальнейшем показатели стабилизировались на достигнутом уровне и к концу эксперимента больше не снижались, что может быть показателем перехода болезни в хроническую форму и некоторой адаптации организма.

Литература. 1. Адаптационные процессы и паразитозы животных : монография / А. И. Ятусевич [и др.] ; ред. А. И. Ятусевич ; рец.: В. В. Малашко, И. Дж. Мурзалиев ; М-во сельского хозяйства и продовольствия Респ. Беларусь, Витеб. гос. акад. ветеринарной медицины. – 2-е изд., перераб. – Витебск : ВГАВМ, 2020. – 571 с. 2. Гельминтозы овец и их влияние на паразито-хозяйственные отношения и качество продуктов убоя : монография / А. И. Ятусевич, [и др.] ; Витебская государственная академия ветеринарной медицины. – Витебск : ВГАВМ, 2010. – 162 с. 3. Гусаков, В. К. Некоторые данные по регуляции секреторно-ферментативной функции кишечника у овец / В. К. Гусаков // Профилактика и меры борьбы с болезнями крупного рогатого скота и свиней : тезисы докладов научно-практической конференции, посвященной 50-летию со дня основания Витебского ветеринарного института (20-22 ноября 1974 г.) / Витебский ветеринарный институт. – Витебск, 1974. – С. 70. 4. Извекова, Г. И. Протеолитические ферменты и их ингибиторы у цестод / Г. И. Извекова, Т. В. Фролова [Электронный ресурс]. – Режим доступа : https://www.researchgate.net/publication/326772385_protcoliticeskie_fermenty_i_ih_ingibitory_u_cestod. – Дата доступа: 15.03.2023. 5. Палазник, Н. В. Ферментативная активность пищеварительного тракта у плодов и телят / Ю. И. Никитин, В. К. Гусаков, Ю. И. Никитин // Фундаментальные проблемы гастроэнтерологии : тез. докл. XIII Всесоюзной конференции. – Киев : КГУ, 1981. – С. 189–190.

Поступила в редакцию 06.04.2023.

УДК 576.38: 577.215.3: 616.36-004

ПОИСК ВЗАИМОСВЯЗЕЙ МЕЖДУ КЛЮЧЕВЫМИ ГЕНАМИ НА РАЗНЫХ СТАДИЯХ ТОКСИЧЕСКОГО ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ КРЫС

*Лебедева Е.И., *Щастный А.Т., **Красочко П.А., ***Бабенко А.С.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», г. Витебск, Республика Беларусь

**УО «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины», г. Витебск, Республика Беларусь

***УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

В результате исследования между генами-мишенями *tweak*, *fn14*, *ang*, *vegfa*, *cxcl12*, *mmp-9* выявлены значимые корреляционные связи $r=0,560-0,999$ ($p<0,05$). Ген *cxcl12* был связан с наибольшим количеством генов-мишеней. Вторым важным узлом оказался ген *ang*. Уровень его экспрессии в норме оказался самым высоким в абсолютном выражении (копий/реакцию) и продолжал доминировать на всех этапах цирроза. Ген *mmp-9* представляет собой один из полюсов генной сети. Обратная корреляция, полученная нами в настоящем исследовании для уровня мРНК генов *fn14* и *mmp-9*, может косвенно свидетельствовать о роли каскада *tweak/fn14* в процессах, сопутствующих прогрессированию цирроза. Совместное относительно друг друга изучение генов является необходимым дополнительным параметром при проведении фундаментальных и доклинических исследований. **Ключевые слова:** крысы, цирроз печени, гены *tweak*, *fn14*, *ang*, *vegfa*, *cxcl12*, *mmp-9*, корреляционные связи.

RELATIONSHIP BETWEEN MRNA EXPRESSION OF KEY GENES OF FIBROSIS AT DIFFERENT STAGES OF TOXIC CIRRHOSIS

*Lebedeva E.I., *Shchastny A.T., **Krasochko P.A. ***Babenka A.S.

*Vitebsk Order of Friendship of Peoples State Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

**Vitebsk State Academy of Veterinary Medicine, Vitebsk, Republic of Belarus

***Belarussian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Significant correlations were found between mRNA levels of *tweak*, *fn14*, *ang*, *vegfa*, *cxcl12*, *mmp-9* genes - $r=0,560-0,999$ ($p<0,05$). *Cxcl12* level correlated with most of the targets. The next most important gene was *ang*. Its expression in the normal liver was the highest (copies/reaction) and dominated at all stages of cirrhosis. The *mmp-9* gene is one of the poles of the gene network. The negative correlation between the mRNA expression levels of the *fn14* and *mmp-9* genes may indirectly indicate the important role of the *tweak/fn14* pathway in the processes accompanying the progression of cirrhosis. Simultaneous study of mRNA expression of *tweak*, *fn14*, *ang*, *vegfa*, *cxcl12*, *mmp-9* genes is a necessary additional parameter for fundamental and preclinical studies. **Keywords:** rats, cirrhosis of the liver, *tweak*, *fn14*, *ang*, *vegfa*, *cxcl12*, *mmp-9* genes, correlations.

Введение. Молекулярные механизмы инициации и развития фиброза с последующей трансформацией в цирроз печени в настоящее время до конца не изучены [1-3]. Установлена роль в этих процессах как отдельных генов, так и сигнальных путей в целом. Высказаны предположения о ключевом значении эпигенетических факторов, вовлечении микроРНК и др. малых молекул [4-6]. Известно, что эти параметры не функционируют независимо. В современной литературе сведения об их взаимосвязи не многочисленны [2, 7-9].

Существует несколько проблем, которые многократно усложняют изучение молекулярных механизмов возникновения фиброза и цирроза. Среди них стоит отметить корректный выбор молекулярных мишеней для анализа; детальное изучение отдельных стадий фиброза и цирроза; системный анализ с учетом данных на уровне ДНК, белка, мРНК и механизмов регуляции экспрессии потенциальных генов-мишеней. Поскольку морфологически цирроз печени проявляется потерей пластинчатого строения паренхимы, формированием ложных печеночных долек, разрастанием соединительной фиброзной ткани, лимфоидно-гистиоцитарной инфильтрацией и нарушением кровообращения – совокупностью конкретных фиксируемых признаков [10-11], представляется логичным выбор в качестве молекулярных мишеней исследования ключевых генов, отвечающих за эти процессы в совокупности. В силу ряда обстоятельств, а именно, финансовых, технических и порой этических трудностей при изучении клеточно-молекулярных механизмов фиброза большинство авторов не рассматривают стадии фиброза подробно. Часто при этом страдают такие ключевые точки, как инициация фиброза и переход из стадии фиброза в цирроз [1, 10-11].

В настоящей работе мы выбрали гены-мишени на основании их связи с развитием цирроза, учитывая ряд критериев. Во-первых, увеличение площади фиброзной соединительной ткани, во-вторых, развитие воспаления, изменение качественных и количественных характеристик сосудистой системы в органе. На основании данных литературы приведенным выше критериям соответствовали шесть генов: *tweak* (*tnfsf12*), *fn14* (*tnfrsf12a*), *ang*, *vegfa*, *cxcl12* (*sdf*) и *mmp-9* [13-17]. Анализ литературных источников показал, эти гены редко исследуют совместно. До сих пор не известно, взаимосвязаны ли они между собой и как они функционируют вместе на стадиях цирроза печени. Вероятно, это связано с тем, что гены принадлежат к разным молекулярным путям и процессам.

Целью настоящего исследования явилось изучение корреляции уровней мРНК генов *tweak*, *fn14*, *ang*, *vegfa*, *cxcl12*, *mmp-9* на трех стадиях токсического цирроза печени крыс.

Материалы и методы исследований. Экспериментальное исследование. Дизайн исследования был одобрен на заседании Комиссии по биоэтике и гуманному обращению с лабораторными животными при учреждении образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» (протокол № 6 от 03.01.2019). Фиброз и цирроз печени у крыс-самцов Wistar индуцировали свежеприготовленным раствором тиацетамида (ТАА), который вводили в желудок с помощью зонда (интрагастрально) в дозе 200 мг/кг массы тела животного 2 раза в нед. в течение 17 нед. Крысы контрольной группы получали аналогичный объем воды без ТАА. Животные случайным образом были разделены на 4 групп по 12 особей в каждой: m0 – контрольная,

m1 – длительность воздействия ТАА 13 нед., m2 – длительность воздействия ТАА 15 нед., m3 – длительность воздействия ТАА 17 нед.

Метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ). Забор биологического материала и пробоподготовка. После декапитации из большой левой доли печени крыс забирали фрагменты органа диаметром не более 5 мм, помещали в криобирки и далее в жидкий азот для транспортировки и хранения непосредственно до начала процедуры выделения суммарной РНК.

Выделение суммарной РНК. Выделение суммарной РНК из исследуемых образцов печени проводили с помощью набора реагентов «АртРНК MiniSpin» (АртБиоТех, Беларусь) согласно протоколу производителя. Контроль качественных характеристик образцов выполняли с помощью электрофореза в агарозном геле (выборочно) без денатурирующих условий. Количество суммарной РНК после выделения определяли с помощью спектрофотометрии при длине волны 260 нм на приборе Specord 250 Analytic Jena, Германия.

Обратная транскрипция. Синтез кДНК проводили с использованием олиго-dТ праймеров и набора реагентов ArtMMLV Total (АртБиоТех, Беларусь) в соответствии с инструкцией производителя. Для одной реакции применяли одинаковое стартовое количество суммарной РНК – 200 нг/реакцию. При выполнении ПЦР-РВ использовали реагенты производства компании «Праймтех», Беларусь. Конечный объем реакционной смеси составлял 25 мкл и содержал все необходимые компоненты (2 мМ хлорида магния, 0,1 мМ смеси дезоксинуклеотидтрифосфатов, 500 нМ олигонуклеотидов, включая зонд для ПЦР-РВ, 1,25 ед. термостабильной Taq-ДНК-полимеразы с соответствующим буферным раствором). Режим термоциклирования: +95°C – 2 мин., затем 40 циклов: +95°C – 5 сек., +60°C – 45 сек. В работе использовали прибор CFX96touch (BioRad, США). Эффективность реакций определяли с помощью метода стандартной кривой и серий разведений, концентрированных образцов кДНК с шагом в 5 раз. Критерием удовлетворительной эффективности считали не менее 95%. Все реакции проводили в трех повторностях. Для оценки относительного уровня мРНК генов использовали метод $2^{-\Delta\Delta Ct}$.

Олигонуклеотиды. Выбор олигонуклеотидных праймеров и зондов проводили с помощью бесплатного онлайн-приложения Primer3 v. 0.4.0 (<http://bioinfo.ut.ee/primer3-0.4.0/>). Уникальность и специфичность полученных олигонуклеотидов проверяли с помощью онлайн-сервиса Blast (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>). Перечень выбранных генов-мишеней, кандидатов в референсные гены, последовательности выбранных олигонуклеотидных праймеров и зондов представлен в таблице 1.

Таблица 1 - Последовательности генов-мишеней, кандидатов в референсные гены, специфических олигонуклеотидных праймеров и флуоресцентно-меченых зондов

Ген	Последовательность олигонуклеотида, 5' → 3'	Референсная последовательность мРНК
tnfsf12-мишень (tweak)	CCCATTATGAGGTTTCATCCAC TCTCTTCCCAGCCACTCACT FAM-GACAGGATGGAGCACAGGCA-BHQ1	NM_001001513.2
tnfrsf12a-мишень (fn14)	GGATGCGCAGCAGCAC CAAAACCAGGGCCAGACTAA FAM-CCTGCCCACTTCAGGATGCT-BHQ1	NM_181086.3
ang-мишень	TGCGAAAGTATGATGAGGAGAA TGTTGCCATGGATAAAGGTG FAM-ACCTCGCCCTGCAAAGAGGT-BHQ1	NM_001006992.1
vegfa-мишень	GCAGATCATGCGGATCAAA ATGCTGCAGGAAGCTCATCT FAM-CCTCACCAAGCCAGCACAT-BHQ1	NM_031836.3
cxcl12-мишень (sdf1a)	CAGATTGTTGCAAGGCTGAA TCCACTTTAATTTCCGGTCAA FAM-AAGCAACAACAGACAAGTGTGCA-BHQ1	NM_001033883.1
mmp9-мишень	CTACTCGAGCCGACGTCAC AGAGTACTGCTTGCCAGGA FAM-GATGTGCGTCTTCCCCTTCG-BHQ1	NM_001001513.2
hprt1- референсный	GGACAGGACTGAAAGACTTGCT ACAGAGGGCCACAATGTGAT FAM-CATGAAGGAGATGGGAGGCC-BHQ1	NM_012583.2
sdha- референсный	CCCACAGGTATCTATGGTGCT TTGGCTGTTGATGAGAATGC FAM-CATCACAGAAGGGTGCCGTG-BHQ1	NM_130428.1
hes1- референсный	GAAAGATAGCTCCCAGCAT CGGAGGTGCTTCACTGTCAT FAM-CCAAGCTGGAGAAGGCAGACA-BHQ1	NM_024360.4

Нормализация данных ПЦР-РВ. В качестве референсного гена для нормализации данных ПЦР-РВ использовали *hes1*, характеризующийся наименьшим разбросом значений во всех экспериментальных группах. Использование *sdha* и *hprt1*, а также их комбинации не повышало точность оценки и не вносило принципиальных изменений в конечные расчеты.

Гистологическое и морфометрическое исследования. Образцы печени диаметром 5-10 мм помещали в 10 %-ный раствор нейтрального формалина на фосфатном буфере и фиксировали в течение 24 ч. Методы изготовления и изучения гистологических препаратов подробно описаны в статье Лебедевой Е.И. и соавт, 2021 [18].

Статистический анализ. Результаты количественных измерений оценивали с использованием программ Statistica 10.0 («StatSoft Inc.», США), IBM SPSS Statistics 23.0 (An IBM Company, 28.0.1, США), Microsoft Office Excel («Microsoft Corp.», США). В выборках по каждой неделе эксперимента определяли нормальность частотного распределения признака по критерию Лиллиефорса. Об уровне статистической значимости различий изучаемых признаков в группах с нормальным частотным распределением данных судили по t-критерию Стьюдента; в случае отличия выборок от нормального частотного распределения использовали U-критерий Манна-Уитни. Для выявления наличия зависимости и ее силы между изучаемыми признаками использовали непараметрическую ранговую корреляцию Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследований. Морфологические изменения печени крыс. В печени контрольных крыс соединительная ткань выявлялась в виде тонких коллагеновых волокон вокруг междольковых сосудов и желчных протоков порталных зон, центральных и собирательных вен (рисунок 1А).

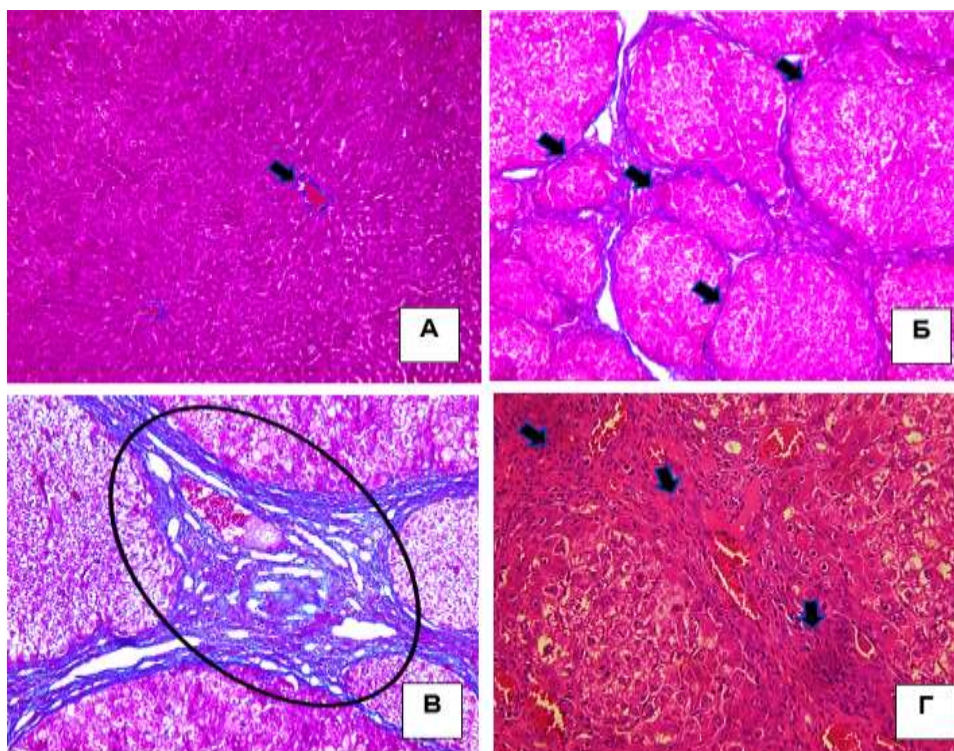


Рисунок 1 - Фрагменты печени крыс

- А – фрагмент печени крысы контрольной группы, незначительное количество соединительной ткани в области центральной вены отмечено стрелкой;
 Б – фрагмент печени крысы с индуцированным циррозом через 13 нед. после начала эксперимента, ложные печеночные дольки разного диаметра и формы отмечены стрелками;
 В – фрагмент печени крысы с индуцированным циррозом через 15 нед. после начала эксперимента, значительное нарушение гистоархитектоники паренхимы, выраженный ангиогенез выделен рамкой овальной формы;
 Г – фрагмент печени крысы с индуцированным циррозом через 17 нед. после начала эксперимента, лимфоидно-гистиоцитарный инфильтрат в соединительнотканной септе отмечен стрелками;
 Окраска: А, Б, В - по методу Маллори. Г - гематоксилином-эозином. Ув.: x200

По истечении 13 нед. интоксикации крыс ТАА в паренхиме печени отмечали морфологические признаки достоверного цирроза. На гистологических препаратах наблюдали крупноочаговый некроз гепатоцитов, очаговые кровоизлияния в паренхиме, серозный отек, нарушение пластинчатого строения и образование ложных печеночных долек разного диаметра и формы (рисунок 1Б). Соединительная ткань выявлялась в порталных зонах и в виде соединительнотканной септы вокруг ложных печеночных долек. В отдельных участках септы были толстые, с более зрелыми коллагено-

выми волокнами, окрашенными по методу Маллори в темно-синий цвет. В портальных зонах и соединительнотканых септах определялись интенсивные лимфоидно-гистиоцитарные инфильтраты.

По окончании 15 нед. опыта на срезах наблюдали выраженный крупноочаговый некроз гепатоцитов со значительным нарушением гистоархитектоники печени (рисунок 1В). Ложные печеночные дольки были разной формы и размера. Соединительная ткань вокруг отдельных долек местами имела темно-синий цвет, местами с интенсивными лимфоидно-гистиоцитарными инфильтратами. Вокруг отдельных портальных зон отмечали обширное разрастание соединительной ткани.

К концу эксперимента (17 нед.) в печени выявили крупноочаговый некроз гепатоцитов, в отдельных гистологических препаратах – тотальный с дисконкомплексацией пластинчатого строения долек. На срезах отмечали очаговые кровоизлияния в паренхиме и серозный отек. Соединительнотканые септы содержали очаговые лимфоидно-гистиоцитарные инфильтраты (рисунок 1Г). Местами в крупных ложных печеночных дольках выявлялось выраженное воспаление.

Значительные изменения установили в сосудистом русле печени. В портальных зонах и соединительнотканых септах наблюдали выраженный ангиогенез (рисунок 1В). Он проявлялся формированием множества новых сосудов венозного типа: венул и мелких вен. Следует отметить, что наряду с венозным ангиогенезом в большинстве гистологических препаратов междольковые вены приобретали гигантский размер и неправильную форму с формированием множества лакун. Часто площадь междольковых вен превышала площадь ложных печеночных долек.

Экспрессия мРНК исследуемых генов. Выбранные гены-мишени реагировали на прогрессирование цирроза не одинаково. Мы зафиксировали два варианта изменения уровня их мРНК с 13 по 17 нед. эксперимента. Даже на фоне выраженного токсического поражения и изменений морфологии органа уровень мРНК генов *fn14* и *mmp-9* был выше, чем у животных контрольной группы (рисунок 2). Несмотря на то, что различия между уровнем мРНК *mmp-9* в контрольной точке и на стадии развитого цирроза не были статистически значимыми и составили всего 7-11 %, не было отмечено и падения уровня мРНК. В отношении мРНК *fn14* по мере прогрессирования цирроза отметили тенденцию к снижению уровня мРНК, но относительный уровень мРНК этого гена даже к концу 17 нед. превышал стартовый в контрольной точке примерно в 2,8 раза.

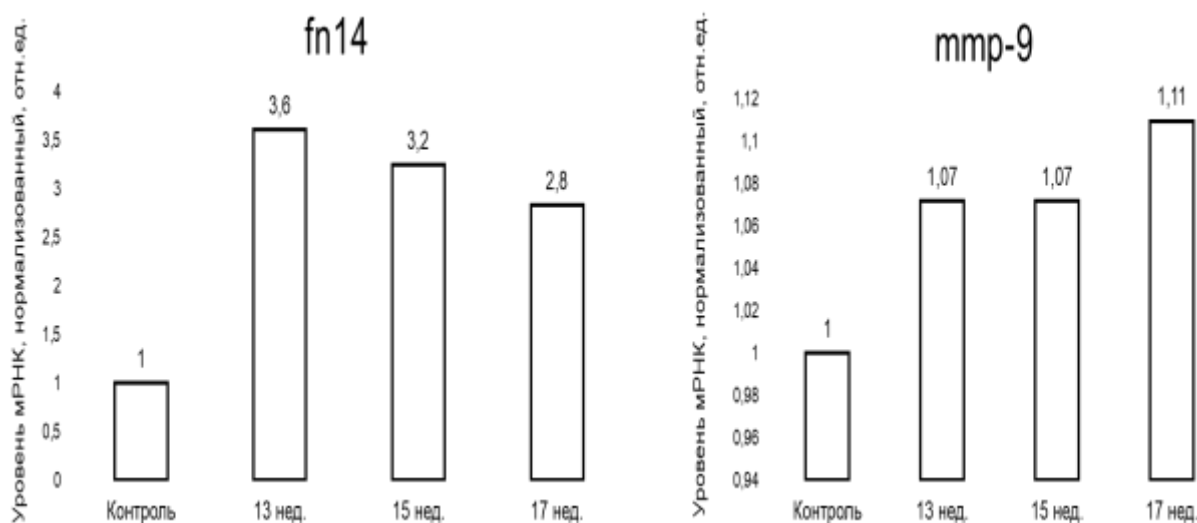


Рисунок 2 - Динамика уровня мРНК генов-мишеней: *fn14* и *mmp-9*.
Повышение уровней

С другой стороны, процентный вклад уровня мРНК *mmp-9* с момента начала эксперимента увеличился практически в 20 раз (таблица 2), *fn14* в конце исследования в 60 раз.

Таблица 2 - Процентное соотношение абсолютного, ненормализованного уровня мРНК (копий/образец, на основании данных стандартной кривой)

Недели эксперимента	Уровень мРНК, соотношение, %					
	<i>vegf</i>	<i>ang</i>	<i>sdfa</i>	<i>fn14</i>	<i>tweak</i>	<i>mmp-9</i>
Контрольная точка	2,27	95,98	1,50	0,03	0,16	0,06
13	22,84	66,88	3,52	4,33	0,27	2,16
15	17,63	72,99	2,28	4,41	0,25	2,44
17	11,48	82,79	2,68	1,77	0,11	1,17

При рассмотрении процентного вклада уровня мРНК *fn14* (рецептор) и *tweak* (лиганд) заметна сильная индукция рецептора, которая выражается равно как в усилении экспрессии мРНК, так и в % соотношении по сравнению со всеми генами-мишенями, включенными в исследование. Вероятно, это реакция на снижение количества активных молекул лиганда в окружении клеток, экспрессирующих мРНК *fn14*. Увеличение числа копий рецептора, по-видимому, направлено на повышение вероятности образования активных комплексов *tweak/fn14* с целью реализации ряда требуемых молекулярных процессов на стадии развитого цирроза.

В отношении остальных мишеней ситуация оказалась противоположной – уровень мРНК генов снизился, однако неоднородно для всех членов группы (рисунок 3). В случае мРНК *vegf* падение не было драматическим – порядка 3-5 раз, что при относительно высоком базовом уровне экспрессии гена позволяет считать, что его продукт – белок *vegf* – способен накапливаться в необходимом для осуществления функций количестве. Более того % соотношение мРНК *vegf* в сравнении с остальными генами-мишенями увеличилось и к концу 17 нед. эксперимента составило 5 раз от показателя контрольной точки (таблица 2). Интересно, что уровень мРНК генов *ang*, *tweak* и *sxcl12* упал в среднем в 35, 24 и 15 раз соответственно, т.е. более чем на порядок. На фоне сильно уменьшившего свой вклад *ang*, процентный вклад *tweak* к концу 17 нед. все равно был ниже, чем в контрольной точке исследования, а вклад *sxcl12* вырос на 78 %.

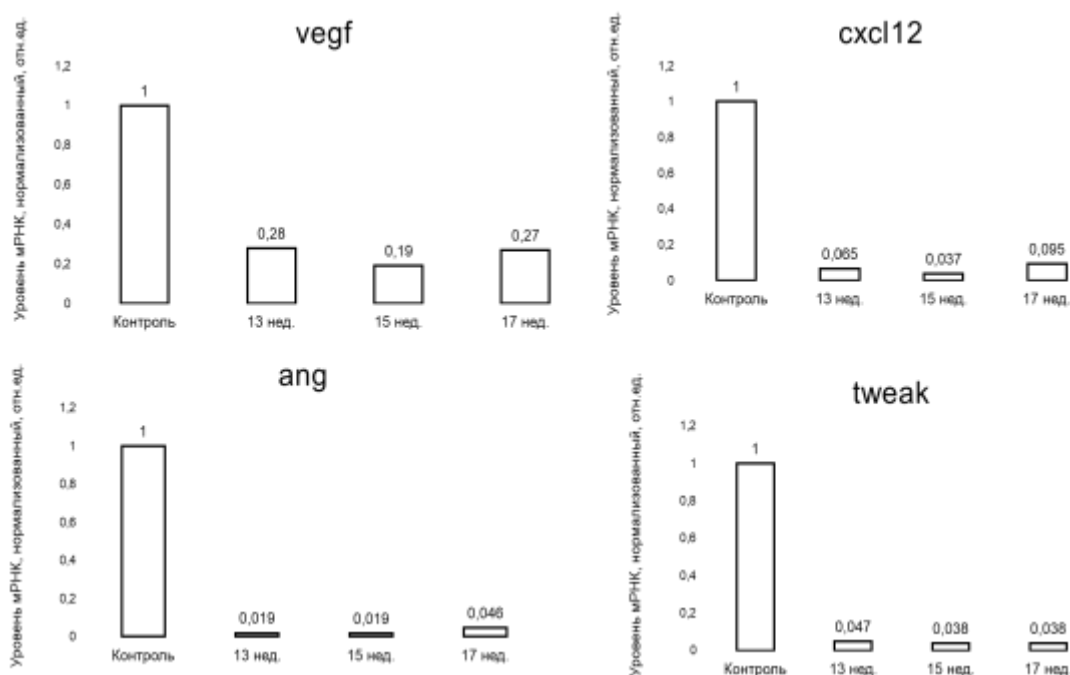


Рисунок 3 - Динамика уровня мРНК генов-мишеней: *vegf*, *sxcl12*, *ang* и *tweak*. Снижение уровней

Обсуждение. Между исследуемыми генами-мишенями на стадий развитого цирроза выявили ряд статистически значимых ($p < 0,05$) сильных или умеренной силы корреляций рисунок 4.

Ожидается, что ген *sxcl12* был связан с наибольшим количеством генов-мишеней. В работе Dewan M.Z. et al. отметили, что продукт гена отвечает за ряд важных функций, среди которых: хемотаксис, миграция клеток и их адгезия, пролиферация и др. [19].

Вторым важным узлом оказался ген *ang*. Уровень его экспрессии в норме оказался самым высоким в абсолютном выражении (копий/реакцию) и продолжал доминировать на всех этапах цирроза. В работе Ding Q. et al. отмечают, что основной функцией продукта гена *ang* является стимуляция ангиогенеза, однако на уровне мРНК существует связь с гораздо большим числом молекулярных процессов [20].

Ген *tnfr-9* представляет собой один из полюсов генной сети. Известно, что продукт этого гена играет ключевую роль в процессах обновления соединительной ткани, а также контролирует ее накопление в норме [13]. В работе Quintero-Fabián S. et al. сообщают о том, что уровень мРНК *tnfr-9* растет при инициации и прогрессировании фиброза [13]. Полученные нами подробные данные об отдельных стадиях фиброгенеза [21] показали, что уровень мРНК *tnfr-9* обратно коррелирует с темпами роста соединительной ткани лишь до стадии перестройки органа и развития цирроза. Вероятно, обратная корреляция, полученная нами в настоящем исследовании для уровня мРНК генов *fn14* и *tnfr-9*, может косвенно свидетельствовать о роли каскада *tweak/fn14* в процессах, сопутствующих развитию цирроза.

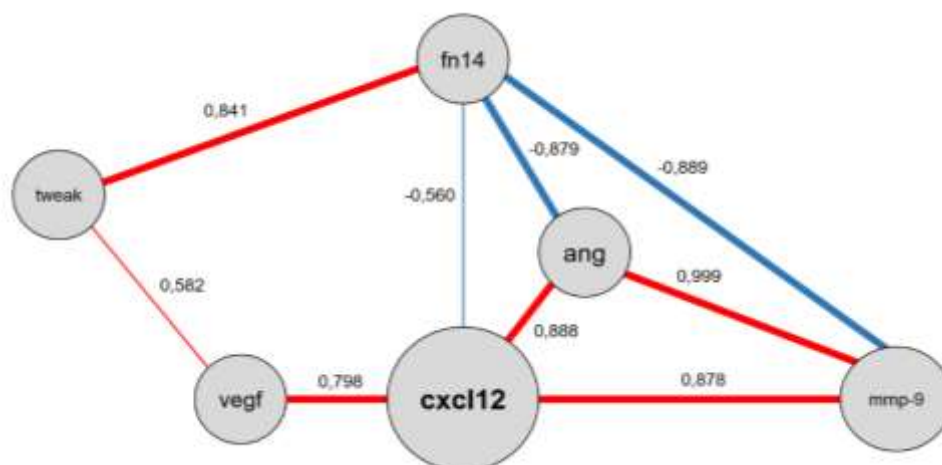


Рисунок 4 - Корреляционные связи между генами-мишенями на стадии развитого цирроза.

Прямая корреляция – красные линии. Обратная корреляция – синие линии. Толщина линий соответствует силе корреляции

Заключение. Между генами-мишенями *tweak*, *fn14*, *ang*, *vegfa*, *cxcl12*, *mmp-9* выявлены значимые корреляционные связи $r=0,560-0,999$ ($p<0,05$). Совместное относительно друг друга изучение генов является необходимым дополнительным параметром при проведении фундаментальных и доклинических исследований.

Литература. 1. Roehlen, N. Liver fibrosis: mechanistic concepts and therapeutic perspectives / N. Roehlen, E. Crouchet, T. F. Baumert // *Cells*. – 2020. – Vol. 9, № 4. – P. 875. [https://doi: 10.3390/cells9040875](https://doi.org/10.3390/cells9040875). 2. Zhang, D. The molecular mechanisms of liver fibrosis and its potential therapy in application / D. Zhang, Y. Zhang, B. Sun // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022. – Vol. 23, № 20. – P. 12572. [https://doi: 10.3390/ijms232012572](https://doi.org/10.3390/ijms232012572). 3. Histone acetylation of bile acid transporter genes plays a critical role in cirrhosis / A. Garrido [et al.] // *J. Hepatol.* – 2022. – Vol. 76, № 4. – P. 850–861. [https://doi: 10.1016/j.jhep.2021.12.019](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.12.019). 4. New advances of DNA/RNA methylation modification in liver fibrosis / L. Yang [et al.] // *Cell Signal.* – 2022. – Vol. 92 – P. 110224. [https://doi: 10.1016/j.cellsig.2021.110224](https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2021.110224). 5. Proangiogenic role of circRNA-007371 in liver fibrosis / C. Zhao [et al.] // *Cell Prolif.* – 2023. – P. e13432. [https://doi: 10.1111/cpr.13432](https://doi.org/10.1111/cpr.13432). 6. Diagnostic Significance of hsa-miR-21-5p, hsa-miR-192-5p, hsa-miR-155-5p, hsa-miR-199a-5p Panel and Ratios in Hepatocellular Carcinoma on Top of Liver Cirrhosis in HCV-Infected Patients / M. A. Eldosoky [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2023. – Vol. 24, № 4. – P. 3157. [https://doi: 10.3390/ijms24043157](https://doi.org/10.3390/ijms24043157). 7. Zhang, G. Screening of the key genes for the progression of liver cirrhosis to hepatocellular carcinoma based on bioinformatics / G. Zhang, Y. Hou // *World. J. Surg. Oncol.* – 2022. – Vol. 20, № 1. – P. 364. [https://doi: 10.1186/s12957-022-02828-3](https://doi.org/10.1186/s12957-022-02828-3). 8. Ai, L. Key genes in the liver fibrosis process are mined based on single-cell transcriptomics / L. Ai, Q. Wang, K. Cheng // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2022. – Vol. 598. – P. 131–137. [https://doi: 10.1016/j.bbrc.2022.01.094](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2022.01.094). 9. Identification of key genes associated with the progression of liver fibrosis to hepatocellular carcinoma based on iTRAQ proteomics and GEO database / J. Yan [et al.] // *Ann Hepatol.* – 2022. – Vol. 27, № 3. – P. 100681. [https://doi: 10.1016/j.aohep.2022.100681](https://doi.org/10.1016/j.aohep.2022.100681). 10. Parola, M. Liver fibrosis: Pathophysiology, pathogenetic targets and clinical issues / M. Parola, M. Pinzani // *Mol Aspects Med.* – 2019. – Vol. 65. – P. 37-55. [https://doi: 10.1016/j.mam.2018.09.002](https://doi.org/10.1016/j.mam.2018.09.002). 11. Li, H. Angiogenesis in the progression from liver fibrosis to cirrhosis and hepatocellular carcinoma / H. Li // *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* – 2021. – Vol. 15, № 3. – P. 217–233. [https://doi: 10.1080/17474124.2021.1842732](https://doi.org/10.1080/17474124.2021.1842732). 12. CXCL12 enhances angiogenesis through CXCR7 activation in human umbilical vein endothelial cells / M. Zhang [et al.] // *Sci Rep.* – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 8289. [https://doi: 10.1038/s41598-017-08840-y](https://doi.org/10.1038/s41598-017-08840-y). 13. Role of matrix metalloproteinases in angiogenesis and cancer / S. Quintero-Fabián [et al.] // *Front Oncol.* – 2019. – Vol. 9. – P. 1370. [https://doi: 10.3389/fonc.2019.01370](https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01370). 14. Vascular endothelial growth factor and angiogenesis / A. Hoeben [et al.] // *Pharmacol. Rev.* – 2004. – Vol. 56, № 4. – P. 549–80. [https://doi: 10.1124/pr.56.4.3](https://doi.org/10.1124/pr.56.4.3). 15. Prostate cancer-derived angiogenin stimulates the invasion of prostate fibroblasts / M. L. Jones [et al.] // *J. Cell. Mol. Med.* – 2012. – Vol. 16, № 1. – P. 193–201. [https://doi: 10.1111/j.1582-4934.2011.01283.x](https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2011.01283.x). 16. TWEAK/Fn14 axis in respiratory diseases / M. Wang [et al.] // *Clin. Chim. Acta.* – 2020. – Vol. 509. – P. 139–148. [https://doi: 10.1016/j.cca.2020.06.007](https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.06.007). 17. TWEAK/Fn14 signalling promotes cholangiocarcinoma niche formation and progression / B. J. Dwyer [et al.] // *J. Hepatol.* – 2021. – Vol. 74, № 4. – P. 860–872. [https://doi: 10.1016/j.jhep.2020.11.018](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.11.018). 18. Lebedeva, E. I. CXCL12 mRNA Expression as an independent marker of liver fibrogenesis in rats / E. I. Lebedeva, A. S. Babenka, A. T. Shchastny // *Moscow University Biological Sciences Bulletin.* – 2022. – Vol. 77, № 4. – P. 223–230. 19. Stromal cell-derived factor-1 and CXCR4 receptor interaction in tumor growth and metastasis of breast cancer / M. Z. Dewan [et al.] // *Biomed Pharmacother.* – 2006. – Vol. 60, № 6. – P. 273–6. [https://doi: 10.1016/j.biopha.2006.06.004](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2006.06.004). 20. Carvedilol may attenuate liver cirrhosis by inhibiting angiogenesis through the VEGF-Src-ERK signaling pathway / Q. Ding [et al.] // *World. J. Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 21, № 32. – P. 9566–76. [https://doi: 10.3748/wjg.v21.i32.9566](https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i32.9566). 21. Лебедева, Е. И. Анализ уровня экспрессии мРНК гена *mmp9* и морфологических изменений в печени крыс при индуцированном фиброгенезе / Е. И. Лебедева, А. Т. Щастный, А. С. Бабенко // *Материалы науч.-практ. конф. (69-ой годичной) с междунар. участием, посвященной 30-летию Государственной независимости Республики Таджикистан и «Годам развития села, туризма инородных ремесел (2019-2021)»*, 17 ноября 2021 г. ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали Ибни Сино. – Душанбе 2021., Т. 2. – С. 414-416.

Поступила в редакцию 10.03.2023.