

Роль тканевых молекулярных патогенов в развитии острой хронической печеночной недостаточности при алкогольном циррозе печени

О. П. Дуданова¹, М. Э. Шубина¹, А. С. Родина¹, И. В. Курбатова², Л. В. Топчиева²

¹Медицинский институт ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», г. Петрозаводск

²Лаборатория генетики Института биологии – обособленного подразделения ФГБУН Федерального исследовательского центра «Карельский научный центр Российской академии наук», г. Петрозаводск

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценка патогенетической, диагностической и клинической роли тканевых молекулярных патогенов – фрагментов цитокератина-18 в развитии острой хронической печеночной недостаточности (ОХПН) при декомпенсированном алкогольном циррозе печени (АЦП).

Материалы и методы. Обследовано 80 пациентов АЦП: 30 – без признаков ОХПН и 50 – с признаками ОХПН, а также 36 здоровых лиц. Определялись печеночные функциональные тесты, маркер апоптоза гепатоцитов – фрагменты цитокератина-18 (ФЦК-18) (Biotech, Швеция) иммуноферментным методом, рассчитывались индексы ОХПН с использованием онлайн-калькулятора (www.efclif.com/scientific-activity/score-calculators/clif-c-aclf).

Результаты. При ОХПН выявлялся высокий уровень ФЦК-18 – $1505,4 \pm 446,9$ Ед/л, более чем в 20 раз превышающий таковой у здоровых лиц – $71,5 \pm 19,6$ Ед/л ($p < 0,05$) и в три раза превышающий уровень ФЦК-18 у пациентов АЦП без ОХПН – $489,4 \pm 490,2$ Ед/л. У пациентов с ОХПН, по сравнению с пациентами без ОХПН, достоверно выше были уровни аминотрансфераз, билирубина, креатинина, МНО, ниже уровень альбумина. Уровень ФЦК-18 прямо коррелировал с активностью АЛТ – $r = 0,61$ ($p < 0,05$), АСТ – $r = 0,68$ ($p < 0,05$), с уровнем билирубина – $r = 0,41$ ($p < 0,05$) и индексом ОХПН – $r = 0,48$ ($p < 0,05$) и обратно коррелировал с уровнем альбумина $r = -0,51$ ($p < 0,05$).

Заключение. Апоптоз гепатоцитов и освобождаемые при нем тканевые молекулярные патогены – фрагменты цитокератина-18 – играют роль в развитии острой хронической печеночной недостаточности при декомпенсированном алкогольном циррозе печени.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Работа выполнена в рамках программы развития опорного университета ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет» на период 2017–2021 годов – проект «Высокие биомедицинские технологии здоровьесбережения населения в арктической и субарктической зонах», проекта «Разработка метода диагностики алкогольной болезни печени с использованием биомаркеров фиброза, апоптоза и иммунного воспаления» № 12467ГУ/2017 от 02.04.2018 и в рамках государственного задания по теме № 0218–2019–0077 на научном оборудовании центра коллективного пользования ФГБУН Федерального исследовательского центра «Карельский научный центр Российской академии наук».

Role of tissue molecular pathogens in development of acute chronic liver failure in alcoholic liver cirrhosis

O. P. Dudanova¹, M. E. Shubina¹, A. S. Rodina¹, I. V. Kurbatova², L. V. Topchieva²

¹Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia

²Institute of Biology – a subdivision of the Federal Research Centre 'Karelian Research Centre of the Russian Academy of Sciences', Petrozavodsk, Russia

SUMMARY

The aim of the study was to assess the pathogenetic, diagnostic and clinical role of tissue molecular pathogens – fragments of cytokeratin-18 in the development of acute chronic liver failure (ACLF) in decompensated alcoholic liver cirrhosis (ALC).

Materials and methods. 80 patients with ALC were examined: 30 without signs of ACLF and 50 with signs of ACLF and 36 healthy individuals. Hepatic functional tests were determined, a marker of hepatocyte apoptosis – fragments of cytokeratin-18 (FCK-18) (Biotech, Sweden) by the enzyme immunoassay, ACLF scores were calculated using an on-line calculator at www.efclif.com/scientific-activity/score-calculators/clif-c-aclf.

Results. With ACLF, a high level of FCK-18 was detected – 1505.4 ± 446.9 U/L, more than 20 times higher than that in healthy individuals – 71.5 ± 19.6 U/L ($p < 0.05$) and three times higher than the level of FCK-18 in patients with ALC without ACLF – 489.4 ± 490.2 U/L. The levels of aminotransferases, bilirubin, creatinine, INR were significantly higher in patients with ACLF compared with patients without ACLF, and the level of albumin was lower. FCK-18 level directly correlated with ALT – $r = 0.61$ ($p < 0.05$), AST – $r = 0.68$ ($p < 0.05$), with bilirubin level – $r = 0.41$ ($p < 0.05$) and the ACLF score – $r = 0.48$ ($p < 0.05$) and inversely correlated with the albumin level $r = -0.51$ ($p < 0.05$).

Conclusion. Apoptosis of hepatocytes and tissue molecular pathogens released during it – fragments of cytokeratin-18 – play a role in the development of acute chronic liver failure in decompensated alcoholic liver cirrhosis.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

The work was carried out within the framework of the development program of the flagship university of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education 'Petrozavodsk State University' for the period 2017–2021 – the project 'High biomedical technologies of health preservation of the population in the Arctic and subarctic zones', the project 'Development of a method for diagnosing alcoholic liver disease using biomarkers of fibrosis, apoptosis and immune inflammation' No. 12467GU / 2017 dated 02.04.2018 and within the framework of the state assignment on the topic No. 0218–2019–0077 on the scientific equipment of the centre for collective use of the Federal State Budgetary Scientific Institution of the Federal Research Centre 'Karelian Scientific Center of the Russian Academy of Sciences'.

Острая хроническая печеночная недостаточность (ОХПН) – синдром, развивающийся при острой декомпенсации цирроза печени, сопровождающийся полиорганной недостаточностью и высоким уровнем ближайшей летальности, превышающей 15 % за 4-недельный срок. Патофизиологические механизмы развития ОХПН, этиологическую структуру, преципитирующие факторы, особенности клинического течения описали исследователи Европейской ассоциации по изучению печени на основании наблюдения за более 1300 пациентами с острой декомпенсацией ЦП, а также они разработали шкалу тяжести и прогноза летальности при ОХПН [1]. ОХПН возникает у 30–40 % пациентов, госпитализированных в стационар по поводу декомпенсации ЦП и в зависимости от тяжести ОХПН уровень летальности возрастает от 22 % при ОХПН-1 до 78 % при ОХПН-3 [1]. Диагностика ОХПН представляет определенные трудности, так как традиционные клиничко-лабораторные показатели обладают низкой чувствительностью в распознавании основных патогенетических механизмов развития ОХПН, к которым относятся печеночно-клеточное и системное воспаление и иммунная дисфункция. Развитие ОХПН начинается с действия какого-либо триггерного фактора, которое инициирует всплеск хронического воспаления, типичного для цирроза печени с портальной гипертензией и микробной кишечной транслокацией. Чаще всего, по данным европейского исследования CANONIC, в качестве триггерного события выступают бактериальная инфекция и тяжелая алкоголизация [1]. В результате у пациентов ЦП с портальной гипертензией, микробной транслокацией, хроническим воспалительным статусом, гиперцитокинемией, циркуляторной дисфункцией происходит дополнительная активация клеток врожденного иммунитета, развивается цитокиновый шторм, на макроциркуляторную дисфункцию наслаивается микроциркуляторная недостаточность и прогрессирует полиорганная недостаточность [2, 3]. Роль цитокинового шторма, особенно таких цитокинов, как ТНФ- α , ИЛ-6, ИЛ-8, сосудистого эндотелиального фактора в формировании ОХПН хорошо изучена и освещена в литературе [4, 5]. Менее ясна роль печеночно-клеточных патогенов в развитии ОХПН, так как традиционные маркеры гепатоцитарного повреждения имеют низкую диагностическую значимость, а другие маркеры клеточной гибели малодоступны в клинической практике. Аминотрансферазы при сформировавшемся ЦП достоверно не отражают выраженность печеночно-клеточной гибели по ряду причин. Во-первых, при алкогольном поражении печени низкий уровень АЛТ обусловлен нарушенным синтезом данного фермента из-за дефицита витамина В₆, характерного для хронической алкоголизации [6]. Другой фермент АСТ освобождается при глубоком митохондриальном повреждении гепатоцитов, а в цитоплазме гепатоцитов его уровень ниже, чем в митохондриях. Кроме того, гибель печеночных клеток может происходить другими путями – посредством апоптоза, некроптоза и пироптоза. Мнения исследователей в отношении роли

различных механизмов печеночно-клеточной гибели в развитии ОХПН неоднозначны. Пироптоз и некроз считаются более иммуногенными способами гибели клеток, чем апоптоз, так как при них происходит повреждение мембран и выход в межклеточное пространство и в кровоток внутриклеточных белков, нуклеиновых кислот, которые выступают в качестве DAMP-структур, активирующих Toll- и NOD-рецепторы иммунных клеток. В то же время известна высокая регенеративная способность печени, и в ответ на гибель печеночных клеток происходит активная пролиферация молодых овальных прогениторных клеток, которые в условиях воспалительного окружения и недостаточного кровотока гибнут посредством апоптоза, так как они, в отличие от зрелых клеток, в большей степени подвержены данному процессу [7]. Апоптотические тельца фагоцитируются купферовскими клетками, при этом происходит их активация и экспрессия генов провоспалительных цитокинов, хемокинов, факторов роста, ответственных за развитие воспаления. При высоком уровне апоптоза возможно развитие не только локального печеночного, но и системного воспаления, поэтому проблема влияния апоптоза печеночных клеток на развитие ОХПН является актуальной как для диагностики, так и разработки новых видов таргетной терапии.

Целью исследования явилась оценка роли тканевых молекулярных патогенов – фрагментов цитокератина-18, освобождаемых во время апоптоза гепатоцитов, в развитии острой хронической печеночной недостаточности (ОХПН) при декомпенсированном алкогольном циррозе печени (АЦП).

Материалы и методы

Обследовано 80 пациентов АЦП: 30 – без признаков ОХПН и 50 – с признаками ОХПН; пациенты были сопоставимы по гендерному составу – мужчин – 60,0 % в обеих группах, возраст пациентов – $58,2 \pm 11,3$ года в первой группе и $59,6 \pm 9,8$ года – во второй. Диагноз АЦП устанавливался на основании общепризнанных клинических, лабораторных, инструментальных методов исследования. Исключались пациенты с вирусной, метаболической (неалкогольная жировая болезнь печени), аутоиммунной этиологией поражения печени, а также пациенты с явными очагами бактериальной инфекции. Число отказов органов (total number failures), индекс органной недостаточности (organ failure score), степень ОХПН (ACLF grade), индекс ОХПН (ACLF score) рассчитывались с помощью онлайн-калькулятора на веб-сайте Европейского фонда изучения хронической печеночной недостаточности (EF-CLIF) www.clifresearch.com/ToolsCalculators.aspx. Поражения органов определялись по методу Моро и соавт. [1]: почечная недостаточность диагностировалась при уровне креатинина ≥ 2 мг/дл (177,0 мкмоль/л), церебральная недостаточность – при наличии признаков печеночной энцефалопатии III–IV по классификации West-Haven; печеночная недостаточность – при уровне билируби-

на ≥ 12 мг/дл (204 мкмоль/л); недостаточность системы коагуляции – при международном нормализованном отношении (МНО) $\geq 2,5$; недостаточность кровообращения – при гемодинамической нестабильности и применении вазопрессоров; легочная недостаточность – при отношении периферической капиллярной насыщенности крови кислородом к фракции вдыхаемого кислорода ≤ 214 . Апоптоз гепатоцитов оценивали по уровню фрагментов цитокератина-18 (ФЦК-18), который определяли иммуноферментным методом с использованием тест-систем (Biotech, Швеция) на аппарате.

Контрольную группу составили 36 здоровых лиц в возрасте $50,5 \pm 9,8$ года, мужчин – 20 (57,5%), женщин – 16 (45,0%), уровень ФЦК-18 у них составил $71,5 \pm 19,6$ Ед/л. Статистическая обработка данных выполнялась с использованием программы Statgraph 2.1 (Statistical Graphics, США). При сравнении групп использовался тест Манна – Уитни, значения $p < 0,05$ рассматривались как статистически значимые.

Результаты

У пациентов с признаками ОХПН отмечался более чем в 20 раз увеличенный уровень ФЦК-18 по сравнению со здоровыми лицами (см. табл.). У пациентов с простой декомпенсацией ЦП без ОХПН данный показатель также был значительно увеличен по сравнению со здоровыми лицами, но был достоверно ниже, чем у пациентов с ОХПН. Рост аминотрансфераз при ЦП с ОХПН был менее значительный по сравнению с референтной нормой: АЛТ увеличивалась в 2,6 и АСТ – почти в 5,0 раза, а при ЦП без ОХПН АЛТ возрастала в 1,7 и АСТ – в 2,2 раза. Уровень АЛТ и АСТ был достоверно выше у пациентов с ОХПН по сравнению с таковыми без ОХПН. У пациентов с признаками ОХПН достоверно выше были показатели уровня билирубина, креатинина, МНО, лейкоцитов и СРП и ниже концентрация альбумина (см. табл.). Среднее число органных отказов составило $2,5 \pm 1,2$, чаще всего определялась печеночная недостаточность – у 26 (52,0%) пациентов в сочетании с коагуляционной (46,0%) и (или) церебральной и почечная недостаточность – у 19 (38,0%). У пациентов без ОХПН определялась только печеночная недостаточность – у 4 (13,3%) пациентов. Уровень ФЦК-18 позитивно коррелировал с активностью АЛТ – $r = 0,61$ ($p < 0,05$), АСТ – $r = 0,68$ ($p < 0,05$), с уровнем билирубина – $r = 0,41$ ($p < 0,05$) и индексом ОХПН – $r = 0,48$ ($p < 0,05$) и обратно коррелировал с уровнем альбумина – $r = -0,51$ ($p < 0,05$).

Обсуждение полученных данных

Нами была выявлена патогенетическая и клинико-диагностическая роль тканевых печеночных антигенов посредством определения маркеров некроза и апоптоза печеночных клеток в развитии ОХПН при декомпенсированном алкогольном циррозе печени. При этом общепринятые маркеры гепатоцитарного некроза, к которым относятся аминотрансферазы, были незначительно увеличены при простой декомпенсации АЦП и достоверно

Таблица
Лабораторные показатели у пациентов
с декомпенсированным алкогольным циррозом печени без ОХПН
и с наличием ОХПН ($M \pm m$)

Показатели	Пациенты без ОХПН, n = 30	Пауиннты с ОХПН, n = 50	Здоровые доноры, n = 36
АЛТ, Ед/л	$68,9 \pm 32,4^*$	$102,75 \pm 56,3^{*,\#}$	$21,3 \pm 7,2$
АСТ, Ед/л	$86,5 \pm 40,3^*$	$193,5 \pm 102,6^{*,\#}$	$17,9 \pm 5,8$
ФЦК-18, Ед/л	$489,4 \pm 490,2^*$	$1505,4 \pm 446,9^{*,\#}$	$71,5 \pm 19,6$
Билирубин общий, мкмоль/л	$138,4 \pm 50,8^*$	$254,7 \pm 91,8^{*,\#}$	$14,3 \pm 2,9$
Альбумин, г/л	$31,2 \pm 4,1^*$	$23,8 \pm 3,9^{*,\#}$	$44,0 \pm 2,2$
МНО	$1,6 \pm 0,4$	$2,3 \pm 0,7^{\#}$	–
Креатинин, мкмоль/л	$91,9 \pm 7,3^*$	$167,5 \pm 51,6^{*,\#}$	$72,5 \pm 15,9$
Лейкоциты	$7,9 \pm 3,1^*$	$12,5 \pm 3,8^{*,\#}$	$5,9 \pm 0,9$
СРП, мг/л	$21,6 \pm 19,8^*$	$56,9 \pm 21,2^{*,\#}$	$1,4 \pm 1,1$
Число отказов	$0,23 \pm 0,4$	$2,5 \pm 1,2^{\#}$	0
Индекс органной недостаточности	$7,0 \pm 0,6$	$11,1 \pm 0,9^{\#}$	0
Степень ОХПН	0	$1,9 \pm 0,8$	0
Индекс ОХПН	–	$57,9 \pm 4,8$	0

Примечание: * – разница достоверна с контрольной группой здоровых лиц; # – разница достоверна с пациентами без ОХПН.

более высоким их уровень был при наличии ОХПН. Нами обнаружен многократный рост уровня ФЦК-18 у обследованных пациентов, более значительный, чем подъем маркеров некроза аминотрансфераз. Особенно высокий уровень гепатоцитарного апоптоза мы обнаружили у пациентов с признаками ОХПН. Мнения исследователей о влиянии апоптоза на ОХПН расходятся. Так, S. MacDonald *et al.* (2018) обнаружили при циррозе печени с ОХПН более выраженный рост маркера некроза печеночных клеток – целого нерасщепленного цитокератина-18 и менее выраженный рост маркера апоптоза – расщепленного цитокератина-18 [8]. Другие исследователи нашли равноценную роль обоих типов цитокератина в качестве прогностических маркеров ОХПН у пациентов ЦП вирусной В-этиологии [9, 10]. Признается роль некроптоза в развитии ОХПН, при котором происходит литическая гибель клетки с повреждением целостности мембраны [11, 12]. Другие исследователи, напротив, отводят преимущественную патофизиологическую роль в развитии ОХПН апоптозу печеночных клеток [13]. В последнее время обсуждается роль нового вида гибели печеночных клеток – пироптоза в развитии печеночной недостаточности [14]. Это вид программируемой некротической гибели клетки, при котором активируется каспаза-1, нарушается целостность мембраны, секретируется ИЛ-1 β и ИЛ-18,

ответственные за развитие воспаления. Некроз, некроптоз и пироптоз являются более иммуногенными типами печеночно-клеточной смерти, чем апоптоз. Нами использовались аминотрансферазы в качестве маркеров некроза, которые имеют ограниченную диагностическую значимость при алкогольном циррозе печени из-за нарушенного синтеза этих ферментов под влиянием алкоголя, особенно это касается АЛТ, поэтому мы не нашли большой зависимости развития ОХПН от данных показателей. Напротив, ФЦК-18 были многократно повышены при ЦП с ОХПН и достоверно коррелировали с аминотрансферазами, уровнем альбумина и индексом ОХПН, что подтверждало роль апоптоза в развитии ОХПН у обследованных нами пациентов.

Заключение

ФЦК-18, образующиеся во время апоптоза печеночных клеток, при острой декомпенсации алкогольного цирроза печени в десятки раз превышали референтный уровень у здоровых лиц и продолжали достоверно увеличиваться при появлении признаков ОХПН, коррелируя с показателями печеночной дисфункции, индексом органной недостаточности и индексом ОХПН. Это подтверждало роль апоптоза гепатоцитов и освобождаемых при нем фрагментов цитокератина-18 в развитии грозного осложнения алкогольного цирроза печени – острой хронической печеночной недостаточности.

Список литературы / References

- Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, Durand F, Gustot Th., Saliba F, Domenicali M, Gerbes A, Wendon J, Alessandria C, Laleman W, Zeuzem S, Trebicka J, Bernardi M, Arroyo V., CANONIC Study Investigators of the EASL-CLIF Consortium. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology*. 2013; 144: 1426–1437. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.02.042.
- Clària J, Stauber RE, Coenraad MJ, et al. Systemic inflammation in decompensated cirrhosis: characterization and role in acute-on-chronic liver failure. *Hepatology*. 2016; 64 (4): 1249–1264. <https://doi.org/10.1002/hep.28740>

- Arab JP, Martin-Mateos RM, Shah VH. Gut-liver axis, cirrhosis and portal hypertension: the chicken and the egg. *Hepatal Int*. 2018; 12 (Suppl 1): 24–33. DOI: 10.1007/s12072-017-9798-x.
- Liu Q. Role of cytokines in the pathophysiology of acute-on-chronic liver failure. *Blood Purif*. 2009; 28 (4): 331–41. DOI: 10.1159/000232940.
- Родина А. С., Шубина М. Э., Курбатова И. В., Дуданова О. П. Роль бактериальной инфекции в развитии острой печеночной недостаточности у больных с декомпенсированным алкогольным циррозом печени. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 202; 171 (3): 302–306. DOI: 10.47056/0365-9615-2021-171-3.
- Rodina A. S., Shubina M. E., Kurbatova I. V., Dudanova O. P. The role of bacterial infection in the development of acute liver failure in patients with decompensated alcoholic cirrhosis of the liver. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 202; 171 (3): 302–306. DOI: 10.47056 / 0365-9615-2021-171-3.
- RE Vanderlinde. Review of pyridoxal phosphate and the transaminases in liver disease. *Ann Clin Lab Sci*. 1986; 16 (2): 79–93.
- Chen Y. F., Tseng Ch. Y., Wang H. W., Kuo H. C., Yang V. W., Lee O. K. Rapid Generation of Mature Hepatocyte-Like Cells from Human Induced Pluripotent Stem Cells by an Efficient Three-Step Protocol. *Hepatology*. 2012. Vol. 55 (4). P. 1193–1203.
- Macdonald S, Andreola F, Bachtiger P, Amoros A, Pavesi M, Mookerjee R, Zheng YB, Gronbaek H, Gerbes AL, Sala E, Caraceni P, Moreau R, Gines P, Arroyo V, and Jalan R. Cell death markers in patients with cirrhosis and acute decompensation. *Hepatology*. 2018; 67 (3): 989–1002. DOI: 10.1002/hep.29581.
- Cao Zh, Li F, Xiang X, Liu K, Liu Y, Tang W, Lin L, Guo Q, Bao Sh, Xie Q, Wang H. Circulating cell death biomarker: good candidates of prognostic indicator for patients with hepatitis B virus related acute-on-chronic liver failure. *Sci Rep*. 2015; 5: 14240. DOI: 10.1038/srep14240.
- Zheng S-J, Liu Sh, Liu M, McCrae MA, Li J-F, Han Y-P, Xu Ch-H, Ren F, Chen Y, Duan Zh-P. Prognostic value of M30/M65 for outcome of hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure. *World J Gastroenterol*. 2014; 20 (9): 2403–11. DOI: 10.3748/wjg.v20.i9.2403.
- Bai L, Kong M, Duan Zh, Liu Sh, Zheng S, Chen Y. M2-like macrophages exert hepatoprotection in acute-on-chronic liver failure through inhibiting necroptosis-S100A9-necroinflammation axis. *Cell Death Dis*. 2021; 12 (1): 93. DOI: 10.1038/s41419-020-03378-w.
- Chen L, Cao Zh, Yan L, Ding Y, Shen X, Liu K, Xiang X, Xie Q, Zhu Ch, Bao Sh, Wang H. Circulating Receptor-Interacting Protein Kinase 3 Are Increased in HBV Patients With Acute-on-Chronic Liver Failure and Are Associated With Clinical Outcome. *Front Physiol*. 2020; 11: 526. DOI: 10.3389/fphys.2020.00526. eCollection 2020.
- Adebayo D, Morabito V, Andreola F, Pieri G, Luong T-V, Dhillon A, Mookerjee R. Mechanism of cell death in acute-on-chronic liver failure: a clinico-pathologic-biomarker study. *Liver Int*. 2015; 35 (12): 2564–74. DOI: 10.1111/liv.12850.
- Wu J, Su Lin S, Wan B, Velani B, Zhu Y. Pyroptosis in Liver Disease: New Insights into Disease Mechanisms. *Aging Dis*. 2019; 10 (5): 1094–1108. DOI: 10.14336/AD.2019.0116.

Статья поступила / Received 12.10.2021
Получена после рецензирования / Revised 05.11.2021
Принята в печать / Accepted 08.11.2021

Сведения об авторах

Дуданова Ольга Петровна, д.м.н., проф., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гигиены¹. E-mail: odudanova@gmail.com. Scopus ID: 6603343207. ORCID: 0000-0003-2613-5694

Шубина Марина Эдуардовна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гигиены¹. E-mail: isu@gmail.com

Родина Алиса Сергеевна, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гигиены¹. E-mail: alisarodina2015@yandex.ru

Курбатова Ирина Валерьевна, к.б.н., с.н.с.¹. E-mail: irina7m@yandex.ru. Scopus ID: 6603406315. ORCID: 0000-0001-7620-7065

Топчиева Людмила Владимировна, к.б.н., в.н.с.¹. E-mail: topchieva67@mail.ru. Scopus ID: 15137309400. ORCID: 0000-0001-8697-2086

¹ Медицинский институт ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», г. Петрозаводск

² Лаборатория генетики Института биологии – обособленного подразделения ФГБУН Федерального исследовательского центра «Карельский научный центр Российской академии наук», г. Петрозаводск

Автор для переписки: Дуданова Ольга Петровна. E-mail: odudanova@gmail.com

About authors

Dudanova Olga P., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Propaedeutics of Internal Diseases and Hygiene, Medical Institute¹. E-mail: odudanova@gmail.com. Scopus ID: 6603343207. ORCID: 0000-0003-2613-5694

Shubina Marina E., PhD Med, associate professor at Dept of Propaedeutics of Internal Diseases and Hygiene, Medical Institute¹. E-mail: isu@gmail.com

Rodina Alisa S., assistant at Dept of Propaedeutics of Internal Diseases and Hygiene, Medical Institute¹. E-mail: alisarodina2015@yandex.ru

Kurbatova Irina V., PhD Bio Sci, senior researcher of Laboratory for Genetics². E-mail: irina7m@yandex.ru. Scopus ID: 6603406315. ORCID: 0000-0001-7620-7065

Topchieva Ludmila V., PhD Bio Sci, leading researcher of Laboratory for Genetics². Scopus ID: 15137309400. ORCID: 0000-0001-8697-2086

¹ Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia

² Institute of Biology – a subdivision of the Federal Research Centre 'Karelian Research Centre of the Russian Academy of Sciences', Petrozavodsk, Russia

Corresponding author: Dudanova Olga P. E-mail: odudanova@gmail.com

Для цитирования: Дуданова О.П., Шубина М.Э., Родина А.С., Курбатова И.В., Топчиева Л.В. Роль тканевых молекулярных патогенов в развитии острой хронической печеночной недостаточности при алкогольном циррозе печени. *Медицинский алфавит*. 2021; (35): 19–22. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-35-19-22>

For citation: Dudanova O.P., Shubina M.E., Rodina A.S., Kurbatova I.V., Topchieva L.V. Role of tissue molecular pathogens in development of acute chronic liver failure in alcoholic liver cirrhosis. *Medical alphabet*. 2021; (35): 19–22. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-35-19-22>

