

УДК 577.2

Анализ ассоциаций гаплотипов гена *Tgfb1* с болезнями печени у детей

Р. М. Курабекова^{1*}, О. Е. Гичкун^{1,2}, О. М. Цирульникова^{1,2}, И. Е. Пашкова¹, В. А. Фомина²,
О. П. Шевченко^{1,2}, С. В. Готье^{1,2}

¹Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова Минздрава России, Москва, 123182 Россия

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, 119991 Россия

*E-mail: kourabr@yandex.ru

Поступила в редакцию 19.05.2023

Принята к печати 28.07.2023

DOI: 10.32607/actanaturae.19425

РЕФЕРАТ Трансформирующий фактор роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) – цитокин с иммуносупрессивным и профиброгенным действием, является потенциальным маркером инфекционных заболеваний, отторжения и фиброза трансплантата печени. Уровень TGF- $\beta 1$ в крови и тканях зависит от многих факторов, однако не до конца ясно, насколько важен полиморфизм нуклеотидной последовательности самого гена. В работе определена частота распределения трех однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) гена *Tgfb1* – rs1800469, rs1800470, rs1800471 – у детей с терминальной стадией болезней печени. В исследование включено 225 детей-реципиентов печени в возрасте от 1 до 192 (медиана – 8) месяцев, из них 100 мальчиков и 125 девочек, а также 198 здоровых лиц в возрасте 32.7 ± 9.6 лет (78 мужчин и 120 женщин). Показанием к трансплантации печени детям была терминальная стадия болезней печени, в основном врожденных или наследственных. ОНП определяли в ДНК, выделенной из периферической крови, методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с помощью зондов TaqMan. Распределение частот изученных ОНП гена *Tgfb1* соответствовало закону Харди–Вайнберга и не различалось у детей с болезнями печени и у здоровых лиц. Анализ распределения частот ОНП в соответствии с моделями взаимодействия аллельных генов не выявил различий у пациентов и здоровых лиц. Оценка неравновесия по сцеплению показала значимое сцепление между изученными ОНП. В обследованной группе найдены семь гаплотипов – вариантов сочетаний изученных полиморфизмов, три из которых представлены примерно у 80% обследованных, и их частоты не различались у пациентов и здоровых лиц. Выявлены статистически значимые различия в частотах более редких гаплотипов – А-А-С, G-G-С и G-A-G (в положении rs1800469, rs1800470, rs1800471 соответственно). Эти гаплотипы у пациентов встречались до 11 раз чаще, чем у здоровых лиц. Возможно, что наличие таких гаплотипов предрасполагает к развитию терминальной стадии болезней печени, что может влиять также на развитие осложнений после трансплантации печени детям.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА врожденные и наследственные болезни печени, атрезия и гипоплазия желчевыводящих путей, дети-реципиенты печени, трансплантация печени.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ TGF- $\beta 1$ – трансформирующий фактор роста $\beta 1$; *Tgfb1* – ген, кодирующий цитокин TGF- $\beta 1$; ОНП – однонуклеотидный полиморфизм; ОШ – отношение шансов; ПЦР – полимеразная цепная реакция; LD – Linkage Disequilibrium (неравновесие по сцеплению); АЖВП – атрезия желчевыводящих путей; ГЖВП – гипоплазия желчевыводящих путей; ДИ – доверительный интервал; HLA – human leukocyte antigen (лейкоцитарный антиген человека).

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация печени является единственным эффективным методом лечения детей с терминальной стадией печеночной недостаточности [1]. Несмотря на прогресс в трансплантологии и высокие показатели выживаемости таких реципиентов, период после трансплантации может сопровождаться разви-

тием таких осложнений, как инфекции, отторжение или фиброз трансплантата. Для предупреждения осложнений необходимо иметь точные методы их прогнозирования и диагностики на основе молекулярно-генетических маркеров.

Существенную роль в развитии осложнений после трансплантации органов может играть транс-

формирующий фактор роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), важный компонент иммунной системы, обладающий иммуносупрессивным и профиброгенным действием [2, 3].

Исследования ряда авторов, в том числе и наши работы, показали, что у детей-реципиентов печени уровень цитокина TGF- $\beta 1$ коррелирует с функцией трансплантата и может иметь прогностическое и диагностическое значение [4–6]. Содержание TGF- $\beta 1$ в крови и тканях реципиента может зависеть от многих факторов, в том числе быть генетически детерминированным. Учитывая, что заболевания печени у детей, приводящие к терминальной стадии, являются, главным образом, врожденными или наследственными, генетический фактор может играть определенную роль как в развитии заболевания, так и в развитии осложнений после трансплантации.

Ген *Tgfb1* содержит ряд однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП), которые могут быть ассоциированы с различными патологиями [7–9]. Наибольший интерес исследователей в области трансплантации солидных органов вызывают три ОНП в гене *Tgfb1*: rs1800469 – замена цитозина на тимин в промоторной области, C(–509)T; rs1800470 – замена тимина на цитозин в кодоне 10 первого экзона, T(+869)C, что приводит к замене лейцина на пролин в молекуле белка; rs1800471 – замена цитозина на гуанин в кодоне 25 первого экзона, C(+915)G, приводящая к замене аргинина на пролин в белковом продукте. Полиморфизм rs1800469 находится в промоторной области и приводит к изменению связывания с факторами транскрипции, чем нарушает регуляцию транскрипции. ОНП rs1800470 и rs1800471 расположены в первом экзоне и влияют на экспрессию белка. Предполагается, что указанные ОНП могут быть причиной различий в уровне активности TGF- $\beta 1$ в тканях и могут быть ассоциированы с развитием осложнений после трансплантации [10–12]. Роль полиморфизма гена *Tgfb1* в развитии заболеваний печени у детей до настоящего времени не изучали.

Цель настоящего исследования – определение частоты встречаемости трех ОНП гена *Tgfb1* у детей раннего возраста с терминальной стадией болезни печени.

Определение роли полиморфизма генов, определяющих активность про- и противовоспалительных цитокинов, в том числе и TGF- $\beta 1$, в патогенезе различных заболеваний у реципиентов солидных органов позволит, с одной стороны, прогнозировать риск развития патологии и тяжесть ее течения, а с другой – подбирать специфическую терапию для конкретного пациента. Примером использования анализа полиморфизма в клинической практике служит типирование генов главного комплекса гистосовме-

стимости человека и подбор на основе полученных данных совместимого с реципиентом донорского органа для трансплантации. Другим примером является полиморфизм гена *CYP3A5*, кодирующего фермент системы цитохрома P450, который может приводить к нарушению синтеза функционального белка и оказывать существенное влияние на клиренс такролимуса, иммуносупрессивного препарата. Подбор суточной дозы такролимуса с учетом генотипа *CYP3A5* позволяет достичь целевой концентрации этого препарата.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Протокол настоящего исследования одобрен локальным этическим комитетом Центра трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова. Для участия в исследовании пациенты или их опекуны подписали письменное информированное согласие, которое хранится в их истории болезни.

В исследование включено 225 детей-реципиентов печени (100 мальчиков и 125 девочек) в возрасте от 1 до 192 месяцев (16 лет), медиана – 8 месяцев; и 198 здоровых лиц в возрасте 32.7 ± 9.6 лет (78 мужчин и 120 женщин). Данную выборку рассматривали как открытую российскую популяцию, поскольку этническую принадлежность участников исследования не определяли.

Этиология печеночной недостаточности у пациентов включала следующие заболевания: атрезию желчевыводящих путей (АЖВП), синдром Кароли, гипоплазию желчевыводящих путей (ГЖВП), синдром Алажилля, болезнь Байлера и другие редкие заболевания печени, в число которых вошли синдром Криглера–Найяра, синдром Гирке, дефицит альфа1-антитрипсина, тирозинемия, фульминантный и аутоиммунный гепатит, криптогенный цирроз и др. Демографические и клинические характеристики детей-реципиентов печени, включенных в исследование, представлены в *табл. 1*.

Включенным в исследование пациентам была проведена трансплантация фрагмента печени от живого родственного донора. Реципиенты получали 2- или 3-компонентную иммуносупрессивную терапию, в состав которой входили такролимус, кортикостероиды и микофенолаты. Плановое обследование и лечение пациентов проводились в соответствии с клиническими рекомендациями Российского трансплантологического общества и протоколами Центра трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова.

Геномную ДНК выделяли из периферической крови с помощью коммерческого набора QIAamp DNA Blood Mini Kit на автоматическом анализаторе QIAcube™ (Qiagen, Германия) согласно протоколам

Таблица 1. Включенные в исследование пациенты

Характеристика	Значение
Число пациентов, <i>n</i>	225
Возраст, месяцы	8 (1–192)
Пол мужской/женский, число (%)	100 (44)/125(56)
Заболевания, число случаев (%)	
АЖВП	107(48)
ГЖВП	24(11)
Синдром Кароли	11(5)
Синдром Алажилля	12(5)
Болезнь Байлера	10(4)
Другие	61(27)

Примечание: АЖВП – атрезия желчевыводящих путей, ГЖВП – гипоплазия желчевыводящих путей.

производителей. Полиморфные варианты rs1800469, rs1800470, rs1800471 гена *Tgfb1* тестировали методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с помощью зондов TaqMan (Applied Biosystems, США) на амплификаторе CFX96™ (Bio-Rad, США) в соответствии с инструкцией производителя.

Статистические расчеты проводили с помощью программы Microsoft Excel. Частоты распределения генотипов исследованных ОНП, структуру гаплотипов и попарное неравновесное сцепление анализировали с помощью программы SNPstats [13]. Для подтверждения независимого распределения аллелей изучаемых полиморфизмов проверяли их соответствие закону Харди–Вайнберга. Частоту аллелей рассчитывали по следующей формуле: частота аллеля = $((2 \times \text{число гомозигот}) + \text{число гетерозигот}) / 2 \times \text{общее число индивидов}$. Частоты генотипов или отдельных аллелей в различных группах сравнивали, используя критерий χ^2 Пирсона. Для количественного представления силы влияния возможного генотипа на признак рассчитывались отношения шансов (ОШ) и их 95% доверительные интервалы (ДИ). Для оценки неравновесия по сцеплению рассчитывали *D*-статистику и коэффициент корреляции *r*. Критическое значение уровня значимости принимали равным 0.05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведено генотипирование трех полиморфных вариантов гена *Tgfb1* (rs1800469, rs1800470 и rs1800471) в ДНК включенных в исследование пациентов, рассчитаны частоты встречаемости различных генотипов и аллелей. На рис. 1 представлено распределение генотипов и аллелей у детей с болезнями печени и здоровых лиц.

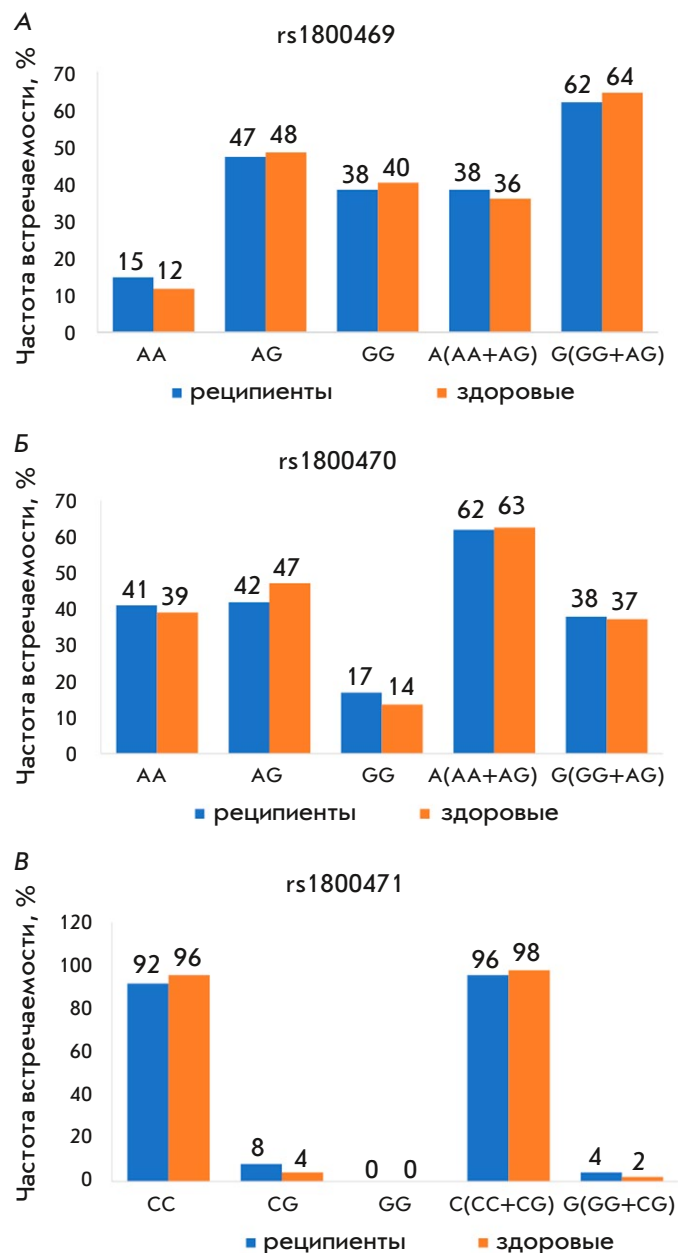


Рис. 1. Частоты встречаемости генотипов и аллелей ОНП гена *Tgfb1* – rs1800469 (А), rs1800470 (Б) и rs1800471 (В), у детей с болезнями печени и здоровых лиц

Сравнительный анализ частот встречаемости изученных генотипов и аллелей у детей с болезнями печени и здоровых лиц не выявил статистически значимых различий.

Не обнаружено также связанных с половой принадлежностью статистически значимых различий в распределении изученных ОНП у пациентов и здоровых лиц. В то же время наблюдались зна-

Таблица 2. Соответствие распределения однонуклеотидных полиморфизмов гена *Tgfb1* у детей с болезнями печени и здоровых лиц закону Харди–Вайнберга

Группа	rs1800469		rs1800470		rs1800471	
	χ^2	<i>p</i>	χ^2	<i>p</i>	χ^2	<i>p</i>
Здоровые лица	0.4779	0.54	0.0166	0.898	0.0842	0.772
Пациенты	0.0013	0.971	2.6579	0.120	0.3925	0.531

Примечание: $p < 0.05$ – не соответствует закону Харди–Вайнберга.

Таблица 3. Сравнение распределения однонуклеотидных полиморфизмов гена *Tgfb1* у детей с болезнями печени и здоровых лиц в разных моделях

Модель	Генотип	Частоты, реципиенты	Частоты, здоровые	ОШ (95% ДИ)	Значение <i>p</i>
rs1800469					
Кодоминантная	G/G	85 (38%)	74 (39.8%)	1.00	0.71
	A/G	106 (47.3%)	90 (48.4%)	1.02 (0.67–1.55)	
	A/A	33 (14.7%)	22 (11.8%)	1.29 (0.69–2.41)	
Доминантная	G/G	85 (38%)	74 (39.8%)	1.00	0.73
	A/G–A/A	139 (62%)	112 (60.2%)	1.07 (0.72–1.60)	
Рецессивная	G/G–A/G	191 (85.3%)	164 (88.2%)	1.00	0.41
	A/A	33 (14.7%)	22 (11.8%)	1.27 (0.71–2.28)	
Сверхдоминантная	G/G–A/A	118 (52.7%)	96 (51.6%)	1.00	0.83
	A/G	106 (47.3%)	90 (48.4%)	0.96 (0.65–1.41)	
rs1800470					
Кодоминантная	A/A	91 (40.8%)	74 (39.8%)	1.00	0.49
	A/G	94 (42.1%)	87 (46.8%)	0.87 (0.57–1.33)	
	G/G	38 (17%)	25 (13.4%)	1.23 (0.68–2.22)	
Доминантная	A/A	91 (40.8%)	74 (39.8%)	1.00	0.81
	A/G–G/G	132 (59.2%)	112 (60.2%)	0.95 (0.64–1.42)	
Рецессивная	A/A–A/G	185 (83%)	161 (86.6%)	1.00	0.32
	G/G	38 (17%)	25 (13.4%)	1.32 (0.76–2.28)	
Сверхдоминантная	A/A–G/G	129 (57.9%)	99 (53.2%)	1.00	0.33
	A/G	94 (42.1%)	87 (46.8%)	0.82 (0.56–1.22)	
rs1800471					
Кодоминантная	C/C	205 (91.9%)	180 (96.3%)	1.00	0.063
	C/G	18 (8.1%)	7 (3.7%)	2.26 (0.92–5.53)	

чимые различия в частоте редкого генотипа C/G rs1800471 между пациентами-девочками и здоровыми женщинами: у девочек этот генотип встречался в 3.96 раза чаще, чем у здоровых женщин – ОШ = 3.96, 95% ДИ 1.09–14.43, $p = 0.01$.

Распределение частот изученных генотипов всех трех полиморфных вариантов соответствовало закону Харди–Вайнберга как в группе пациентов, так и в группе здоровых лиц (табл. 2).

С использованием разных моделей взаимодействия аллелей генов (кодоминантной, доминант-

ной, рецессивной и сверхдоминантной) проведен сравнительный анализ распределения частот генотипов и аллелей трех ОНП гена *Tgfb1* у здоровых лиц и детей-реципиентов печени. В каждой модели рассчитано отношение шансов и величина ошибки при сравнении детей с заболеваниями печени и здоровых лиц (табл. 3).

Не выявлено значимых различий в распределении частот изученных генетических вариантов гена *Tgfb1* у пациентов и здоровых лиц при использовании разных моделей взаимодействия аллельных

Таблица 4. Статистическая оценка неравновесия по сцеплению пар полиморфных вариантов гена *Tgfb1*

Пары ОНП	<i>D</i>	<i>D'</i>	<i>r</i>	Значение <i>p</i>
rs1800469–rs1800470	0.1447	0.6259	0.6184	0
rs1800469–rs1800471	-0.0113	0.9934	-0.136	0.0001
rs1800470–rs1800471	0.0089	0.4628	0.1062	0.0021

генов. Отсутствовали также значимые различия в распределении генотипов, связанные с половой принадлежностью.

В связи с тем, что изучаемые локусы расположены на одной хромосоме, может наблюдаться неравновесие по сцеплению (Linkage Disequilibrium, LD), т.е. совместное наследование локусов и формирование гаплотипов. В *табл. 4* представлены результаты статистической оценки попарного сцепления изученных вариантов гена *Tgfb1* в виде *D*, *D'* и *r*-статистик, а также величины ошибки.

Выявлено статистически значимое сцепление между всеми изученными вариантами и показано, что наибольшее сцепление наблюдается в первой паре локусов rs1800469–rs1800470 и значительно меньшее в двух других парах.

В обследованных группах пациентов и здоровых лиц обнаружены семь сочетаний изученных ОНП. В *табл. 5* представлены выявленные гаплотипы, расположенные в порядке снижения частоты встречаемости, сами частоты различных групп, ОШ между здоровыми и пациентами, а также величина ошибки для ОШ.

Из *табл. 5* видно, что наиболее представлено сочетание аллелей G-A-C (около 50% случаев у пациентов и 60% – у здоровых лиц), распределение которого не различается значимо в этих группах.

Второй по встречаемости гаплотип, A-G-C, представлен примерно у 30% обследованных, его частота также не различалась у пациентов и здоровых лиц, как не различались и частоты пятого по распространенности гаплотипа G-G-G – около 2% случаев в обеих группах. В целом, около 80% обследованных имели три из семи вариантов гаплотипов, частоты которых не различались у реципиентов и здоровых лиц.

Выявлены статистически значимые различия в частотах более редких гаплотипов, более представленных у пациентов, чем у здоровых лиц. Гаплотип № 3 (A-A-C) в 3.12 раза чаще встречался в группе пациентов ($p = 0.0002$), гаплотип № 4 (G-G-C) – в 2.88 раза ($p = 0.0008$), а гаплотип №6 (G-A-G) – в 11.18 раза ($p = 0.025$). В целом, более редкие гаплотипы – № 3, 4 и 6 найдены у 26.84% пациентов и 7.71% здоровых лиц. Самый редкий гаплотип A-G-G (№ 7) практически отсутствовал у здоровых лиц, а у пациентов его частота была менее 1%, что не позволяет проводить сравнение.

ОБСУЖДЕНИЕ

Развитие методов неинвазивной диагностики посттрансплантационных осложнений актуально для детей-реципиентов печени в связи с высоким риском инвазивных вмешательств. Генная диагностика обладает важными преимуществами перед другими методами анализа, такими, как независимость от физиологического состояния, неизменность и однократность выполнения теста. Результаты генетических анализов могут дать информацию о predispositionности пациента и позволить проводить персонализированную терапию, подбирая лекарственные препараты в соответствии с индивидуальными особенностями организма пациента.

В настоящей работе проанализированы частоты встречаемости трех наиболее изученных ОНП гена

Таблица 5. Частоты встречаемости гаплотипов гена *Tgfb1* у детей с болезнями печени и у здоровых лиц

№	Нуклеотид			Частоты встречаемости			Отношение шансов (95% ДИ)	Значение <i>p</i>
	rs1800469	rs1800470	rs1800471	всего	пациенты	здоровые		
1	G	A	C	0.5236	0.4680	0.5864	1.00	
2	A	G	C	0.2841	0.2410	0.3190	1.05 (0.75–1.47)	0.76
3	A	A	C	0.0862	0.1340	0.0374	3.12 (1.72–5.67)	0.0002*
4	G	G	C	0.0754	0.1170	0.0371	2.88 (1.56–5.32)	0.0008*
5	G	G	G	0.0180	0.0154	0.0176	1.54 (0.51–4.65)	0.44
6	G	A	G	0.0127	0.0174	0.0026	11.18 (1.37–91.18)	0.025*
7	A	G	G	0.0038	0.0073	0	-	-

* $p < 0.05$.

Tgfb1 у детей с терминальной стадией заболеваний печени и у здоровых лиц в открытой российской популяции. Показано, что распределение этих ОНП гена *Tgfb1* не различалось у пациентов и здоровых людей и соответствовало равновесию Харди–Вайнберга.

Полученные нами данные не выявили связи отдельных ОНП гена *Tgfb1* с болезнями печени у детей. Нами не найдено публикаций, в которых изучали генетический полиморфизм гена *Tgfb1* у детей раннего возраста с врожденными и наследственными заболеваниями печени в российской или в других популяциях. Роль ОНП гена *Tgfb1* в развитии различных патологий печени изучали у взрослых пациентов, но результаты этих исследований не всегда однозначны [7–12]. С одной стороны, есть данные об ассоциации указанных ОНП с развитием отторжения и хронической дисфункции трансплантата [10–12]. В других же исследованиях не удавалось выявить связь полиморфизма гена *Tgfb1* с отторжением трансплантата или фиброзом донорской печени у взрослых пациентов [14–16].

Частоты встречаемости ОНП rs1800469, rs1800470 и rs1800471 у здоровых лиц, определенные в нашей работе, согласуются с данными других российских авторов [17, 18]. Сравнение распределения частот аллелей, изученных в нашей работе, с данными, депонированными в базу биотехнологической информации США (NCBI), также не выявило значимых отличий от частот аллелей гена *Tgfb1* в европейской популяции: rs1800469 – А(37%)/G(63%); rs1800470 – А(56%)/G(44%); rs1800471 – С(94%)/G(6%).

Цитокин TGF-β1 является жизненно необходимым белком, который участвует в регуляции ряда ключевых процессов в клетке, поэтому значительные нарушения его функций могут быть несовместимыми с жизнью [19]. Возможно, что одиночные однонуклеотидные замены могут практически не влиять на функцию белка, тогда как сочетание нескольких замен может иметь заметный эффект. Поэтому анализ гаплотипов из нескольких ОНП может быть более информативным, чем одиночных однонуклеотидных замен.

В обследованной нами группе пациентов и здоровых лиц выявлено неравновесие по сцеплению ОНП rs1800469, rs1800470 и rs1800471, которые формируют семь вариантов гаплотипов. Встречаемость трех наиболее частых гаплотипов практически не различалась у пациентов и здоровых лиц. Изучение аналогичных гаплотипов гена *Tgfb1*, проведенное другими авторами, показало сходную с нашими результатами частоту встречаемости наиболее распространенного гаплотипа G-A-C у здоровых лиц, которая составляла около 50–60% [17, 20].

Более редкие гаплотипы, обнаруженные в нашем исследовании, встречались у пациентов с терминальной стадией болезней печени достоверно чаще, чем у здоровых лиц, что позволяет предполагать участие таких гаплотипов в формировании предрасположенности к развитию болезней печени. Значительная часть заболеваний у обследованных детей являются врожденными или наследственными, а генетическая природа многих из них до конца не изучена, поэтому поиск ассоциированных с заболеванием гаплотипов может иметь научно-практическое значение при трансплантации. Возможно, что выявленные гаплотипы могут не только предрасполагать к развитию болезней печени у детей, но и определенным образом влиять на развитие осложнений после трансплантации печени. Однако для однозначного определения причинно-следственной связи необходимы дополнительные исследования.

Дизайн настоящего исследования основан на методе «случай–контроль», что накладывает определенные ограничения на предположение о причинно-следственных связях выявленных ассоциаций. Следует отметить, что однозначно определить гаплотип по генотипу методом ПЦР не всегда возможно. Точно определить гаплотип позволяет только секвенирование.

Ограниченность вывода статьи о возможной связи исследованных гаплотипов с предрасположенностью к развитию терминальной стадии болезней печени обусловлена также тем, что некоторые патологические состояния могут находиться под влиянием множества генетических факторов/полиморфизмов, каждый из которых вносит лишь небольшой вклад в общий риск развития патологического состояния и значение которых сложно оценить при анализе небольших групп пациентов. Например, функциональная активность TGF-β1 может определяться не только полиморфизмом самого гена, но и генетическими вариантами других факторов, включенных в клеточные пути цитокина, таких, как связывающие белки и его рецепторы. Показано, что у пациентов после трансплантации печени риск развития гепатита С связан с частотой встречаемости однонуклеотидного полиморфизма rs868, который находится в некодирующей 3'-UTR области гена рецептора TGF-β1 (*Tgfb1*) [21]. Кроме того, клиническую значимость может иметь взаимодействие различных генов. Так, у пациентов с таким многофакторным аутоиммунным заболеванием, как сахарный диабет первого типа, при котором важное значение могут иметь полиморфизмы генов главного комплекса гистосовместимости человека, обнаружена взаимосвязь генов *HLA* и генов различных цитокинов, в том

числе и TGF- β 1 [22]. Показано, что у пациентов с диабетом первого типа некоторые сочетания полиморфных вариантов генов цитокинов TNF- α , IFN- γ , IL-6 и TGF- β 1 встречались значимо реже, чем в контроле, что позволило предположить протективное значение таких гаплотипов [22]. Обнаружено также неравновесное сцепление варианта TNF- α , характерного для протективного гаплотипа, с двумя полиморфными вариантами HLA.

Предрасположенность к различным полигенным заболеваниям может также зависеть от этнической принадлежности индивида, что указывает на необходимость проведения исследований в этнически гомогенных группах. Однако мы не определяли этническую принадлежность включенных в наше исследование лиц, поэтому полученные результаты можно отнести к открытой российской популяции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Уровень многофункционального цитокина TGF- β 1 является потенциальным биомаркером инфекционного заболевания, отторжения и фиброза транс-

плантата. В настоящей работе исследовано распределение трех наиболее значимых полиморфизмов гена *Tgfb1* – rs1800469, rs1800470 и rs1800471, у детей с врожденными и наследственными заболеваниями печени. Показано, что встречаемость каждого отдельного полиморфизма не отличается значимо от встречаемости у здоровых индивидов и соответствует равновесию Харди–Вайнберга.

Однако частота гаплотипов трех изученных полиморфизмов *Tgfb1* статистически значимо различается у пациентов и здоровых лиц. В исследованной группе выявлены семь различных гаплотипов, три из которых встречались от 3 до 11 раз чаще у детей-реципиентов, чем у здоровых лиц. Возможно, что эти гаплотипы – A-A-C, G-G-C и G-A-G, соответствующие rs1800469, rs1800470 и rs1800471, связаны с предрасположенностью к развитию терминальной стадии заболеваний печени у детей. Для понимания роли таких гаплотипов в развитии посттрансплантационных осложнений необходимы дополнительные исследования. ●

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Готье С.В. // Вестн. трансплант. искус. органов. 2017. Т. 19. № 3. С. 10–32.
2. Dudek K., Koziak K., Placha G., Kornaiewicz O., Zieniewicz K., Zurakowski J., Krawczyk M. // *Transplant. Proc.* 2009. V. 41. № 1. P. 240–245.
3. Zhang Y., Wang Y.L., Liu Y.W., Li Q., Yuan Y.H., Niu W.Y., Sun L.Y., Zhu Z.J., Shen Z.Y., Han R.F. // *Transplant. Proc.* 2009. V. 41. № 5. P. 1767–1769.
4. Briem-Richter A., Leuschner A., Krieger T., Grabhorn E., Fischer L., Nashan B., Haag F., Ganschow R. // *Pediatr. Transplant.* 2013. V. 17. № 8. P. 757–764.
5. Hussein M.H., Hashimoto T., Abdel-Hamid Daoud G., Kato T., Hibi M., Tomishige H., Hara F., Suzuki T., Nakajima Y., Goto T., et al. // *Pediatr. Surgery Int.* 2011. V. 27. № 3. P. 263–268.
6. Курабекова Р.М., Цирульникова О.М., Гичкун О.Е., Пашкова И.Е., Олефиренко Г.А., Шевченко О.П. // Вестн. трансплант. искус. органов. 2018. Т. 20. № 4. С. 38–43.
7. Dhaouadi T., Sfar I., Bardi R., Jendoubi-Ayed S., Abdallah T.B., Ayed K., Gorgi Y. // *Transplant. Proc.* 2013. V. 45. № 6. P. 2152–2157.
8. Kim Y.H., Kim T.H., Kang S.W., Kim H.J., Park S.J., Jeong K.H., Kim S.K., Lee S.H., Ihm C.G., Lee T.W., et al. // *Immunol. Invest.* 2013. V. 42. № 4. P. 285–295.
9. Paladino N., Flores A.C., Fainboim H., Schroder T., Cuarterolo M., Lezama C., Ballerga E.G., Levi D., Tanno H., Costanzo G., et al. // *Clin. Immunol.* 2010. V. 134. № 3. P. 305–312.
10. Zhang X.X., Bian R.J., Wang J., Zhang Q.Y. // *Genet. Mol. Res.* 2016. V. 15. № 2. P. 15027599.
11. Arrieta-Bolanos E., Mayor N.P., Marsh S.G., Madrigal J.A., Apperley J.F., Kirkland K., Mackinnon S., Marks D.I., McQuaker G., Perry J., et al. // *Haematologica.* 2016. V. 101. № 3. P. 382–390.
12. Benza R.L., Coffey C.S., Pekarek D.M., Barchue J.P., Tallaj J.A., Passineau M.J., Grenett H.E. // *J. Heart Lung Transplant.* 2009. V. 28. № 10. P. 1057–1062.
13. Solé X., Guinó E., Valls J., Iniesta R., Moreno V. // *Bioinformatics.* 2006. V. 22. № 15. P. 1928–1929.
14. Liu K., Liu X., Gu S., Sun Q., Wang Y., Meng J., Xu Z. // *Oncotarget.* 2017. V. 8. № 37. P. 62463–62469.
15. Eurich D., Bahra M., Boas-Knoop S., Lock J.F., Golembus J., Neuhaus R., Neuhaus P., Neumann U.P. // *Liver Transplant.* 2011. V. 17. № 3. P. 279–288.
16. Ferrarese A., Sartori G., Orrù G., Frigo A.C., Pelizzaro F., Burra P., Senzolo M. // *Transplant. Int.* 2021. V. 34. № 3. P. 398–411.
17. Барсова Р., Титов Б., Матвеева Н., Фаворов А., Рыбалкин И., Власик Т., Тарарак Э., Сухинина Т., Шахнович Р., Руда М. // *Acta Naturae.* 2012. Т. 4. № 2. С. 76–82.
18. Разводовская А.В., Черкашина И.И., Никулина С.Ю., Шестовицкий В.А., Воевода М.И., Максимов В.Н., Аверьянов А.Б. // Бюл. физиол. патол. дыхания. 2014. № 54. С. 23–29.
19. Li M.O., Wan Y.Y., Sanjabi S., Robertson A.K., Flavell R.A. // *Annu. Rev. Immunol.* 2006. V. 24. P. 99–146.
20. Iriyoda T.M.V., Flauzino T., Costa N.T., Lozovoy M.A.B., Reiche E.M.V., Simão A.N.C. // *Clin. Exp. Med.* 2022. V. 22. № 1. P. 37–45.
21. Sajjad E.A., Radkowski M., Perkowska-Ptasińska A., Pacholczyk M., Durlik M., Fedorowicz M., Pietrzak R., Ziarkiewicz-Wróblewska B., Włodarski P., Malejczyk J. // *Annals of Transplantation.* 2017. V. 22. P. 638–645.
22. Kumar R., Goswami R., Agarwal S., Israni N., Singh S.K., Rani R. // *Tissue Antigens.* 2007. V. 69. № 6. P. 557–567.