

DOI: 10.15825/1995-1191-2021-3-180-185

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА $\beta 1$ В РАЗВИТИИ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СОЛИДНЫХ ОРГАНОВ

Р.М. Курабекова¹, О.Е. Гичкун^{1, 2}, С.В. Мещеряков¹, О.П. Шевченко^{1, 2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

Трансформирующий фактор роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) является иммуносупрессивным и профиброгенным цитокином и способен оказывать влияние на развитие отторжения и фиброза трансплантата у реципиентов солидных органов. Ген TGFB1 обладает значительным полиморфизмом, который может служить причиной индивидуального уровня экспрессии белка и быть связан с осложнениями после трансплантации органов. Полагают, что 3 полиморфных варианта в гене TGFB1 (rs1800469, rs1800470 и rs1800471) могут быть ассоциированы с развитием отторжения, фиброза и хронической дисфункции трансплантата сердца, печени или почки. В обзоре данных современной литературы представлены результаты исследований о связи полиморфных вариантов гена TGFB1 с посттрансплантационными осложнениями у реципиентов солидных органов. Выводы различных исследований генетического полиморфизма TGFB1 у реципиентов солидных органов не всегда однозначны, а их результаты зачастую сложно обобщить даже с помощью метаанализа. Включенные в исследования выборки различаются по этнической принадлежности, полу, возрасту и основным заболеваниям, тогда как результат сильно зависит от структуры выборки или скрытого родства. Имеющиеся в настоящее время данные позволяют полагать, что полиморфизм TGFB1 может определять предрасположенность к развитию отторжения, фиброза и дисфункции трансплантата у реципиентов солидных органов, однако не дают возможности сделать однозначное заключение и требуют дальнейших, более масштабных исследований.

Ключевые слова: однонуклеотидный полиморфизм, отторжение, фиброз трансплантата, дисфункции трансплантата.

THE ROLE OF TGF- $\beta 1$ GENE POLYMORPHISMS IN THE DEVELOPMENT OF POST-TRANSPLANT COMPLICATIONS

R.M. Kurabekova¹, O.E. Gichkun^{1, 2}, S.V. Meshcheryakov¹, O.P. Shevchenko^{1, 2}

¹ Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

² Sechenov University, Moscow, Russian Federation

Transforming growth factor beta 1 (TGF- $\beta 1$) is an immunosuppressive and profibrogenic cytokine capable of influencing the development of graft rejection and graft fibrosis in solid organ recipients. The TGF- β gene has a significant polymorphism that may cause individual protein expression levels and be associated with post-organ transplant complications. It is believed that three TGFB1 polymorphic variants (rs1800469, rs1800470 and rs1800471) may be associated with the development of graft rejection, graft fibrosis and chronic dysfunction of a heart, liver or kidney transplant. A review of current literature presents the results of studies on the relationship between TGF- $\beta 1$ gene polymorphisms and post-transplant complications in solid organ recipients. The findings of various studies of TGF- $\beta 1$ gene polymorphism in solid organ recipients are not always unambiguous, and their

Для корреспонденции: Шевченко Ольга Павловна. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1.
Тел. (499) 190-38-77. E-mail: transplant2009@mail.ru

Corresponding author: Olga Shevchenko. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation.
Phone: (499) 190-38-77. E-mail: transplant2009@mail.ru

results are often difficult to generalize even with the help of meta-analysis. Samples included in studies vary in terms of ethnicity, gender, age, and underlying medical conditions, while results are highly dependent on sample structure or latent relatedness. Currently available data suggest that TGFB1 polymorphism may determine a predisposition to the development of graft rejection, graft fibrosis and graft dysfunction in solid organ recipients, but this is not conclusive and requires further, larger studies.

Keywords: single-nucleotide polymorphism, graft rejection, graft fibrosis, graft dysfunction.

Трансплантация жизненно важных органов является единственным эффективным методом лечения пациентов с терминальной стадией хронических заболеваний, приводящих к органной недостаточности/необратимой утрате их функций, и позволяющим достичь длительного выживания и реабилитации. Период после трансплантации может сопровождаться развитием таких осложнений, как отторжение, фиброз и дисфункция трансплантата, предупреждение которых является актуальной задачей трансплантологии [1].

Роль главного комплекса гистосовместимости (ГКГ) в возникновении острого и хронического отторжения после трансплантации солидных органов хорошо изучена, однако, кроме системы ГКГ, на развитие посттрансплантационных осложнений могут влиять и другие факторы. К настоящему времени известен широкий спектр цитокинов, включающий интерлейкины, интерфероны, различные факторы роста, а также их рецепторы, являющиеся важными регуляторами иммунного ответа после трансплантации органов [2].

В отдаленном периоде у пациентов с трансплантированными органами могут развиваться осложнения, в том числе фиброз трансплантата, что может приводить к структурному и функциональному ремоделированию органа и к его последующей дисфункции. Развитию фибротических изменений в трансплантированном органе способствуют острое и хроническое отторжение трансплантата, артериальная гипертензия, метаболический синдром, сахарный диабет, нарушение функции почек и др. [3, 4].

Для верификации патологии трансплантированных органов используют главным образом биопсию, выполнение которой сопряжено со всеми рисками инвазивных вмешательств. Поиск новых молекулярно-генетических маркеров и разработка на их основе малоинвазивных методов выявления осложнений в посттрансплантационном периоде представляется приоритетной задачей, занимающей существенное место в концепции персонифицированной медицины.

Трансформирующий фактор роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), цитокин, важный компонент иммунной системы, обладающий иммуносупрессивным и профиброгенным действием, может оказывать значительное влияние на развитие отторжения, фиброз трансплантата и инфекционные процессы после трансплантации органов [5–8].

Как показывают исследования различных авторов, в том числе работы нашей лаборатории, уровень цитокина коррелирует с функцией трансплантата печени и может иметь прогностическое и диагностическое значение [9–12]. Содержание TGF- $\beta 1$ в крови и тканях реципиента может зависеть от различных факторов – клинических, фармакологических, в том числе и генетических.

В настоящее время известно, что ген TGFB1 обладает значительным генетическим полиморфизмом, который может служить причиной индивидуального уровня экспрессии белка и быть связан с различными заболеваниями [13–17] и осложнениями после трансплантации органов [16, 18–22].

Цитокин TGF- $\beta 1$ кодируется геном TGFB1, имеет порядковый номер 190180 в генетической базе данных Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), ген расположен на длинном плече хромосомы 19 в локусе 19q13.2, состоит из 7 экзонов и 6 интронов общей длиной около 23 тысяч пар нуклеотидов (т. п. н.). Размер регуляторной части гена составляет около 3 т. п. н. и находится в положении –2665 до +423 в 1 экзоне (+1 – это сайт начала трансляции) [23]. В настоящее время в гене TGFB1 выявлено восемь потенциально значимых однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП, англ. SNP, single nucleotide polymorphism) и один делеционный/инсерционный полиморфизм (зарегистрированы в генетических базах данных под номерами rs2317130, rs11466313, rs1800468, rs1800469, rs11466314, rs1800470, rs1800471 и rs11466316), которые влияют на экспрессию TGF- $\beta 1$ и регулируют его транскрипцию [24]. Все исследуемые замены одиночных нуклеотидов связаны с характеристикой иммунного статуса человека и входят в список рекомендованных XXV Международным совещанием по гистосовместимости и иммуногенетике в Бразилии в 2008 г. для изучения в клинико-диагностических целях.

Исследования генетического полиморфизма гена TGFB1 при трансплантации солидных органов проведены главным образом у реципиентов почки и печени [25–28] и значительно меньше – у реципиентов сердца, что обусловлено числом проводимых трансплантаций сердца [29–31]. Как правило, исследуемые исходы включали острое и хроническое отторжение, среднесрочную функцию трансплантата, концентрации такролимуса, впервые возникший диабет после трансплантации, развитие фиброза трансплантата, а также частоту инфекционных заболеваний.

Наибольший интерес исследователей в области трансплантации солидных органов вызывают 3 полиморфных варианта в гене TGFB1: rs1800469, представляющий собой замену цитозина на тимин C(–509)T в промоторной области, локализованный в экзоне 1 в кодоне 10 (T+869C) rs1800470, приводящий к замене лейцина на пролин, и rs1800471 в кодоне 25 (C+915G), приводящий к замене аргинина на пролин в белковом продукте. Предположительно указанные ОНП могут приводить к различному уровню продукции TGF- β 1 и могут быть ассоциированы с развитием отторжения, фиброза и хронической дисфункции трансплантата [20, 27, 30].

У реципиентов сердца исследованы главным образом два полиморфизма в гене TGFB1: rs1800470 и rs1800471. В ряде исследований была обнаружена связь между rs1800471 и острым клеточным отторжением и/или развитием ИБС после трансплантации сердца [32–34]. Однако в других работах не удалось выявить достоверной связи между острым клеточным отторжением и rs1800471 [35, 36], также не обнаружено связи этого полиморфизма с хроническим отторжением [37]. Данные о связи rs1800471 с функцией почек после трансплантации также противоречивы [38, 39]. Для полиморфизма rs1800470 показано, что он может быть связан с ускоренным развитием ИБС [37] и нарушением функции почек после трансплантации сердца [40].

Анализ связи полиморфизма гена TGFB1 у реципиентов печени показал предрасположенность определенного генотипа к развитию фиброза печени и почечной недостаточности после трансплантации [41, 42]. В работе D. Eurich et al. [42] у 192 реципиентов печени исследованы 2 типа полиморфизма и их связь с развитием фиброза печени и показано, что замена на С аллель в кодоне 25 была связана с фиброзом печени. С другой стороны, в исследовании Н. Xie et al. [26] не удалось обнаружить связи полиморфизма TGFB1 с острым отторжением или рецидивами заражения вирусом гепатита В у реципиентов печени.

Результаты и выводы различных исследований генетического полиморфизма TGFB1 у реципиентов солидных органов не всегда однозначны, что может быть связано с недостаточным количеством изучаемых случаев, этнической неоднородностью выборки, а также с различиями в определении исследуемых фенотипов и применением различных методов анализа. Для обобщения разнородных исследований часто используют метаанализ и систематические обзоры, которые проводятся в соответствии с определенными стандартами и позволяют, как полагают, привести к общему знаменателю разобщенные данные [18, 28, 43].

Например, метаанализ 18 исследований, посвященных поиску связи полиморфизма в гене цитокина

TGF- β 1 в позициях +869T/C и +915G/C с развитием острого отторжения у реципиентов почки, показал, что эти факторы не связаны между собой [28].

Метаанализ 23 исследований случай–контроль, суммарно объединивший 795 случаев острого отторжения почки и 1562 контрольных случая без отторжения, также не показал значимой связи между полиморфизмом кодона 10 TGF- β 1 (rs1982073) и повышенным риском развития острого отторжения почки в общей популяции [44]. Более того, стратифицированный анализ не выявил значимой связи между полиморфизмом TGF- β 1 и риском острого отторжения в зависимости от этнической принадлежности реципиента и донора. Исследователи сделали вывод, что полиморфизм TGF- β 1 rs1982073 достоверно не связан с повышенным риском отторжения, однако авторы заключают, что для дальнейшей проверки результатов необходимы исследования с большим количеством субъектов разных этнических групп.

Приведенные выше примеры показывают, что результаты разнородных исследований сложно обобщить даже с помощью метаанализа. Включенные в исследования выборки различаются по этнической принадлежности, полу, возрасту и основным заболеваниям, тогда как получаемые данные могут сильно зависеть от структуры выборки или скрытого родства. Возможно, что более крупные исследования, включающие генетические вариации в масштабе всего генома, позволят обнаружить новые локусы и подтвердить известные генетические вариации, связанные с исходами после трансплантации органов.

Важными преимуществами генной диагностики перед другими лабораторными методами анализа являются независимость от физиологического состояния, неизменность и однократность выполнения теста. Результаты такого исследования дают информацию о слабых сторонах пациента и позволяют проводить прицельную профилактику заболеваний, подбирая лекарственные препараты в соответствии с индивидуальными особенностями организма больного. В то же время такие сложные состояния, как острое и хроническое отторжение или дисфункция пересаженного органа, могут находиться под влиянием множества генетических полиморфизмов, которые индивидуально вносят лишь небольшую долю в общий риск и значение которых сложно оценить при анализе небольших групп. В развитии этих состояний участвуют различные патогенетические пути, и во многих случаях неясно, какие именно процессы задействованы или насколько важен конкретный путь. Поэтому исследования генов-кандидатов, основанные на предварительных знаниях функции гена, не всегда приводят к идентификации генетических вариантов, связанных с клиническими результатами трансплантации органов.

Анализ устойчивых сочетаний нескольких полиморфизмов, составляющих гаплотип (кластер аллелей, наследуемый вместе), может быть более информативным, чем единичные полиморфизмы, и поможет выявить генетическую основу предрасположенности к ассоциированным с геном заболеваниям [24]. Для гена TGFB1 предполагается наличие совместного носительства нескольких полиморфизмов, что может приводить к кумулятивной ассоциации, которая определяется однонаправленным изменением уровня белка [45]. Однако изучение более одного полиморфизма требует проведения многофакторного анализа значительной выборки, иначе исследование может приводить к ложноположительным результатам.

Уровень TGF- β 1 может определяться не только полиморфизмом отдельного гена, но и генетическими вариантами других факторов, включенных в клеточные пути цитокина, таких как связывающие белки и его рецепторы. Например, показано, что у пациентов после трансплантации печени риск развития гепатита С связан с частотой встречаемости однонуклеотидного полиморфизма rs868 в гене рецептора цитокина TGF- β TGFB1, который находится в нетранслируемой области гена [46].

Клиническое значение может также иметь взаимодействие различных генов. Так, у пациентов с диабетом первого типа, являющимся многофакторным аутоиммунным заболеванием, где важно взаимодействие и полиморфизм генов HLA и инсулина, также обнаружена взаимосвязь генов HLA и различных цитокинов, в частности, TGF- β 1 [47].

Кроме того, предрасположенность к различным полигенным заболеваниям может зависеть от этнического происхождения индивида, что вызывает необходимость проведения исследований в генетически гомогенных группах. Следует отметить, что в настоящее время исследований роли полиморфизма генов вне системы ГКГ в развитии посттрансплантационных осложнений у реципиентов солидных органов в российской популяции практически нет.

Наиболее подходящим дизайном исследования полигенных заболеваний считают полногеномные ассоциативные исследования (англ. Genome-wide association study, GWAS), включающие миллионы генетических вариантов. Важно, что в таких исследованиях используется агностический подход, означающий отсутствие предвзятости, в отличие от исследований генов-кандидатов, основанных на предварительных знаниях функции гена. Полногеномные исследования нуждаются в больших размерах выборки, которая необходима для обеспечения статистической мощности и значимости результата, но ограничена количеством выполняемых трансплантаций [29]. Для решения проблемы создана международная сеть генетических и трансляционных исследований в области трансплантации (www.

igenetrain.org), которая в настоящее время проводит около 30 исследований по геномике. Полногеномные исследования в трансплантологии направлены на улучшение результатов трансплантации путем более точного дозирования и индивидуального подбора иммуносупрессивных препаратов и/или возможной стратификации риска неблагоприятных исходов после трансплантации органов. Было показано, что использование в прогностических моделях данных генетического типирования полиморфизмов реципиента и донора может повышать точность расчета риска развития фиброза трансплантата после трансплантации печени [48].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные данные позволяют полагать, что при трансплантации органов величина уровня TGF- β 1 в крови может быть обусловлена генетически и может определять предрасположенность к развитию фиброза, дисфункции трансплантата и инфекционных заболеваний у реципиентов солидных органов. Однако имеющиеся в настоящее время данные о роли полиморфизма TGFB1 в развитии посттрансплантационных осложнений не позволяют сделать однозначного заключения и требуют дальнейших, более масштабных исследований [18, 42].

Выяснение роли полиморфизма генов, кодирующих активность про- и противовоспалительных цитокинов, в том числе и TGF- β , в патогенезе посттрансплантационных осложнений является важной задачей, решение которой позволит, с одной стороны, прогнозировать риск развития патологии или тяжесть ее течения, а с другой – индивидуально подбирать специфическую терапию для конкретного пациента.

Исследование проведено при частичной поддержке гранта Президента Российской Федерации НШ-2598-2020.7 для государственной поддержки ведущих научных школ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Гомье СВ. Трансплантология: итоги и перспективы. Том VI. 2014 год. М.–Тверь: Триада, 2015. 448 с. Gautier SV. Transplantologiya: itogi i perspektivy. Tom VI. 2014 god. M.–Tver: Triada, 2015. 448. (in Rus.).
2. Akdis M, Aab A, Altunbulakli C, Azkur K, Costa RA, Crameri R et al. Interleukins (from IL-1 to IL-38), interferons, transforming growth factor β , and TNF- α : Receptors, functions, and roles in diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 138 (4): 984–1010. doi: 10.1016/j.jaci.2016.06.033.

3. Park S, Nguyen NB, Pezhouman A, Ardehali R. Cardiac fibrosis: potential therapeutic targets. *Transl Res*. 2019; 209: 121–137. doi: 10.1016/j.trsl.2019.03.001.
4. Hughes A, Okasha O, Farzaneh-Far A, Kazmirczak F, Nijjar PS, Velangi P et al. Myocardial Fibrosis and Prognosis in Heart Transplant Recipients. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2019; 12 (10): e009060. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.119.009060.
5. Blobel GC, Schiemann WP, Lodish HF. Role of transforming growth factor beta in human disease. *N Engl J Med*. 2000; 342 (18): 1350–1358. doi: 10.1056/NEJM200005043421807.
6. Wynn TA. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J Pathol*. 2008; 214 (2): 199–210. doi: 10.1002/path.2277.
7. Dudek K, Koziak K, Placha G, Kornasiewicz O, Zieniewicz K, Zurkowski J et al. Early expression of hepatocyte growth factor, interleukin-6, and transforming growth factor-beta1 and -beta2 in symptomatic infection in patients who have undergone liver transplantation. *Transplant Proc*. 2009; 41 (1): 240–245. doi: 10.1016/j.transproceed.2008.10.021.
8. Zhang Y, Wang YL, Liu YW, Li Q, Yuan YH, Niu WY et al. Change of peripheral blood mononuclear cells IFN-gamma, IL-10, and TGF-beta1 mRNA expression levels with active human cytomegalovirus infection in orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc*. 2009; 41 (5): 1767–1769. doi: 10.1016/j.transproceed.2009.03.064.
9. Briem-Richter A, Leuschner A, Krieger T, Grabhorn E, Fischer L, Nashan B et al. Peripheral blood biomarkers for the characterization of alloimmune reactivity after pediatric liver transplantation. *Pediatr Transplant*. 2013; 17 (8): 757–764. doi: 10.1111/ptr.12161.
10. Hussein MH, Hashimoto T, AbdEl-Hamid Daoud G, Kato T, Hibi M, Tomishige H et al. Pediatric patients receiving ABO-incompatible living related liver transplantation exhibit higher serum transforming growth factor-beta1, interferon-gamma and interleukin-2 levels. *Pediatr Surg Int*. 2011; 27 (3): 263–268. doi: 10.1007/s00383-010-2784-1.
11. Bennett J, Cassidy H, Slattery C, Ryan MP, Mc Morrow T. Tacrolimus Modulates TGF-beta Signaling to Induce Epithelial-Mesenchymal Transition in Human Renal Proximal Tubule Epithelial Cells. *J Clin Med*. 2016; 5 (5). doi: 10.3390/jcm5050050.
12. Kurabekova R, Tsiurlikova O, Pashkova I, Gichkun O, Mozheyko N, Gautier S et al. Transforming growth factor beta 1 levels in the blood of pediatric liver recipients: Clinical and biochemical correlations. *Pediatr Transplant*. 2020; 20 (10): e13693. doi: 1111/ptr.
13. Dhaouadi T, Sfar I, Bardi R, Jendoubi-Ayed S, Abdallah TB, Ayed K et al. Cytokine gene polymorphisms in kidney transplantation. *Transplant Proc*. 2013; 45 (6): 2152–2157. doi: 10.1016/j.transproceed.2012.12.006.
14. Javor J, Ferencik S, Bucova M, Stuchlikova M, Martinaka E, Barak L et al. Polymorphisms in the genes encoding TGF-beta1, TNF-alpha, and IL-6 show association with type 1 diabetes mellitus in the Slovak population. *Arch Immunol Ther Exp*. 2010; 58 (5): 385–393. doi: 10.1007/s00005-010-0092-z.
15. Kim YH, Kim TH, Kang SW, Kim HJ, Park SJ, Jeong KH et al. Association between a TGFB2 gene polymorphism (rs2228048, Asn389Asn) and acute rejection in Korean kidney transplantation recipients. *Immunol Invest*. 2013; 42 (4): 285–295. doi: 10.3109/08820139.2013.777073.
16. Mu HJ, Xie P, Chen JY, Gao F, Zou J, Zhang J et al. Association of TNF-alpha, TGF-beta1, IL-10, IL-6 And IFN-gamma Gene Polymorphism with Acute Rejection and Infection in Lung Transplant Recipients. *Clin Transplant*. 2014; 28 (9): 1016–1024. doi: 1111/ctr.
17. Paladino N, Flores AC, Fainboim H, Schroder T, Cuartero M, Lezama C et al. The most severe forms of type I autoimmune hepatitis are associated with genetically determined levels of TGF-beta1. *Clin Immunol*. 2010; 134 (3): 305–312. doi: 10.1016/j.clim.2009.11.004.
18. Liu K, Liu X, Gu S, Sun Q, Wang Y, Meng J et al. Association between TGFB1 genetic polymorphisms and chronic allograft dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017; 8 (37): 62463–62469. doi: 10.18632/oncotarget.19516.
19. Berro M, Palau Nagore MV, Rivas MM, Longo P, Foncuberta C, Vitriu A et al. Transforming growth factor-beta1 functional polymorphisms in myeloablative sibling hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2017; 52 (5): 739–744. doi: 10.1038/bmt.2016.355.
20. Arrieta-Bolanos E, Mayor NP, Marsh SG, Madrigal JA, Apperley JF, Kirkland K et al. Polymorphism in TGFB1 is associated with worse non-relapse mortality and overall survival after stem cell transplantation with unrelated donors. *Haematologica*. 2016; 101 (3): 382–390. doi: 10.3324/haematol.2015.134999.
21. Seyhun Y, Ciftci HS, Kekik C, Karadeniz MS, Tefik T, Nane I et al. Genetic association of interleukin-2, interleukin-4, interleukin-6, transforming growth factor-beta, tumour necrosis factor-alpha and blood concentrations of calcineurin inhibitors in Turkish renal transplant patients. *Int J Immunogenet*. 2015; 42 (3): 147–160. doi: 10.1111/iji.12192.
22. Arrieta-Bolanos E, Madrigal JA, Shaw BE. Novel alleles of the transforming growth factor beta-1 regulatory region and exon 1. *Tissue Antigens*. 2015; 85 (6): 484–491. doi: 10.1111/tan.12555.
23. Shah R, Selby ST, Yokley B, Slack RS, Hurley CK, Posch PE. TNF, LTA and TGFB1 genotype distributions among acute graft-vs-host disease subsets after HLA-matched unrelated hematopoietic stem cell transplantation: a pilot study. *Tissue Antigens*. 2009; 74 (1): 50–56. doi: 10.1111/j.1399-0039.2009.01257.x.
24. Martelossi Cebinelli GC, Paiva Trugilo K, Badaró Garcia S, Brajão de Oliveira K. TGF-β1 functional polymorphisms: a review. *Eur Cytokine Netw*. 2016; 27 (4): 81–89.
25. Nikolova PN, Ivanova MI, Mihailova SM, Myhailova AP, Baltadjieva DN, Simeonov PL et al. Cytokine gene polymorphism in kidney transplantation – impact of TGF-beta 1, TNF-alpha and IL-6 on graft outcome. *Transpl Immunol*. 2008; 18 (4): 344–348.
26. Xie HY, Wang WL, Yao MY, Yu SF, Feng XN, Jin J et al. Polymorphisms in cytokine genes and their association with acute rejection and recurrence of hepatitis B in Chinese liver transplant recipients. *Arch Med Res*. 2008; 39 (4): 420–428. doi: 10.1016/j.arcmed.2008.01.003.

27. Zhang XX, Bian RJ, Wang J, Zhang QY. Relationship between cytokine gene polymorphisms and acute rejection following liver transplantation. *Genet Mol Res*. 2016; 15 (2): 15027599. doi: 10.4238/gmr.
28. Li HY, Zhou T, Lin S, Lin W. Relationship between TGF- β 1 +869T/C and +915G/C gene polymorphism and risk of acute rejection in renal transplantation recipients. *BMC Med Genet*. 2019; 20 (1): 019–0847. doi: 10.1186/s12881-2.
29. van Setten J, Warmerdam EG, Groot OQ, de Jonge N, Keating B, Asselbergs FW. Non-HLA Genetic Factors and Their Influence on Heart Transplant Outcomes: A Systematic Review. *Transplant Direct*. 2019; 5 (2): e422. doi: 10.1097/TXD.0000000000000859.
30. Benza RL, Coffey CS, Pekarek DM, Barchue JP, Tallaj JA, Passineau MJ et al. Transforming growth factor-beta polymorphisms and cardiac allograft rejection. *J Heart Lung Transplant*. 2009; 28 (10): 1057–1062. doi: 10.1016/j.healun.2009.06.001.
31. Ge YZ, Wu R, Lu TZ, Jia RP, Li MH, Gao XF et al. Combined effects of TGFB1 +869T/C and +915G/C polymorphisms on acute rejection risk in solid organ transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014; 9 (4): e93938. doi: 10.1371/journal.pone.0093938.
32. Di Filippo S, Zeevi A, McDade KK, Bastien O, Webber SA. Impact of TGFbeta1 gene polymorphisms on acute and chronic rejection in pediatric heart transplant allografts. *Transplantation*. 2006; 81 (6): 934–939.
33. Densem CG, Hutchinson IV, Cooper A, Yonan N, Brooks NH. Polymorphism of the transforming growth factor-beta 1 gene correlates with the development of coronary vasculopathy following cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2000; 19 (6): 551–556. doi: 10.1016/s1053-2498(00)00114-5.
34. Aziz T, Hasleton P, Hann AW, Yonan N, Deiraniya A, Hutchinson IV. Transforming growth factor beta in relation to cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2000; 119 (4 Pt 1): 700–708. doi: 10.1016/s0022-5223(00)70004-3.
35. Bijlsma FJ, van der Horst AA, Tilanus MG, Rozemuller E, de Jonge N, Gmelig-Meyling FH et al. No association between transforming growth factor beta gene polymorphism and acute allograft rejection after cardiac transplantation. *Transpl Immunol*. 2002; 10 (1): 43–47. doi: 10.1016/s0966-3274(02)00021-7.
36. Webber SA, Boyle GJ, Gripar S, Law Y, Bowman P, Miller SA et al. Polymorphisms in cytokine genes do not predict progression to end-stage heart failure in children. *Cardiol Young*. 2002; 12 (5): 461–464.
37. Holweg CT, Baan CC, Balk AH, Niesters HG, Maat AP, Mulder PM et al. The transforming growth factor-beta1 codon 10 gene polymorphism and accelerated graft vascular disease after clinical heart transplantation. *Transplantation*. 2001; 71 (10): 1463–1467. doi: 10.1097/00007890-200105270-00018.
38. Tambur AR, Pamboukian S, Costanzo MR, Heroux A. Genetic polymorphism in platelet-derived growth factor and vascular endothelial growth factor are significantly associated with cardiac allograft vasculopathy. *J Heart Lung Transplant*. 2006; 25 (6): 690–698. doi: 10.1016/j.healun.2006.02.006.
39. Van de Wetering J, Weimar CH, Balk AH, Roodnat JJ, Holweg CT, Baan CC et al. The impact of transforming growth factor-beta1 gene polymorphism on end-stage renal failure after heart transplantation. *Transplantation*. 2006; 82 (12): 1744–1748. doi: 10.1097/01.tp.0000250360.78553.5e.
40. Baan CC, Balk AH, Holweg CT, van Riemsdijk IC, Maat LP, Vantrimont PJ et al. Renal failure after clinical heart transplantation is associated with the TGF-beta 1 codon 10 gene polymorphism. *J Heart Lung Transplant*. 2000; 19 (9): 866–872. doi: 10.1016/s1053-2498(00)00155-8.
41. Eurich D, Neumann UP, Boas-Knoop S, Neuhaus R, Bahra M, Neuhaus P et al. Transforming growth factor-beta1-gene polymorphism in the development of kidney disease after liver transplantation. *Transplantation*. 2012; 93 (5): 555–560. doi: 10.1097/TP.0b013e318242be0b.
42. Eurich D, Bahra M, Boas-Knoop S, Lock JF, Golembus J, Neuhaus R et al. Transforming growth factor beta1 polymorphisms and progression of graft fibrosis after liver transplantation for hepatitis C virus – induced liver disease. *Liver Transpl*. 2011; 17 (3): 279–288. doi: 10.1002/lt.22190.
43. Wang K, Wang Z, Si S, Liu X, Han Z, Tao J et al. Lack of Association Between TGF-beta1 and MDR1 Genetic Polymorphisms and Cyclosporine-Induced Gingival Overgrowth in Kidney Transplant Recipients: A Meta-analysis. *Transplant Proc*. 2017; 49 (6): 1336–1343. doi: 10.1016/j.transproceed.2017.01.080.
44. Najafi F, Dastgheib SA, Jafari-Nedooshan J, Moghimi M, Heiranizadeh N, Zare M et al. Association of Transforming Growth Factor- β 1 rs1982073 Polymorphism with Susceptibility to Acute Renal Rejection: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Urol J*. 2020; 18 (1): 1–10. doi: 10.22037/uj.v0i0.5437.
45. Барсова Р, Титов Б, Матвеева Н, Фаворов А, Рыбалкин И, Власик Т и др. Участие гена TGFB1 в формировании предрасположенности к инфаркту миокарда. *Acta Naturae (русскоязычная версия)*. 2012; 4 (2): 76–82. Barsova R, Titov B, Matveeva N, Favorov A, Rybalkin I, Vlasik T et al. Participation of the TGFB1 gene in the formation of a predisposition to myocardial infarction. *Acta Naturae*. 2012; 4 (2): 76–82. (in Rus.).
46. Niel O, Bastard P. Artificial intelligence improves estimation of tacrolimus area under the concentration over time curve in renal transplant recipients. *Transpl Int*. 2018; 31 (8): 940–941. doi: 10.1111/tri.13271.
47. Kumar R, Goswami R, Agarwal S, Israni N, Singh SK, Rani R. Association and interaction of the TNF-alpha gene with other pro- and anti-inflammatory cytokine genes and HLA genes in patients with type 1 diabetes from North India. *Tissue Antigens*. 2007; 69 (6): 557–567. doi: 10.1111/j.1399-0039.2007.00817.x.
48. Wang C, Zhang X, Ling Q, Zheng S, Xu X. A model integrating donor gene polymorphisms predicts fibrosis after liver transplantation. *Aging*. 2020; 13 (1): 1264–1275. doi: 10.18632/aging.202302.

Статья поступила в редакцию 30.06.2021 г.
The article was submitted to the journal on 30.06.2021