

DOI: 10.15825/1995-1191-2024-3-168-175

## У ДЕТЕЙ С БИЛИАРНОЙ АТРЕЗИЕЙ ВЫСОКАЯ ВСТРЕЧАЕМОСТЬ РЕДКИХ ГАПЛОТИПОВ ГЕНА ПРОФИБРОГЕННОГО ЦИТОКИНА *TGFBI*

*Р.М. Курабекова<sup>1</sup>, О.Е. Гичкун<sup>1, 2</sup>, О.М. Цирульникова<sup>1, 2</sup>, И.Е. Пашкова<sup>1</sup>, Е.А. Вакурова<sup>2</sup>, О.П. Шевченко<sup>1, 2</sup>, С.В. Готье<sup>1, 2</sup>*

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

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

**Цель:** оценить встречаемость однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) гена *TGFBI* – rs1800469, rs1800470, rs1800471 и их гаплотипов у детей с атрезией желчевыводящих путей (АЖВП). **Материалы и методы.** Исследовано 106 детей – реципиентов печени в возрасте от 4 до 150 месяцев (медиана – 8), из них 44 мальчика, и 199 здоровых лиц в возрасте  $32,7 \pm 9,6$  года, из них 79 мужчин. Показанием к трансплантации печени детям была АЖВП. Геномную ДНК выделяли из периферической крови с помощью коммерческого набора QIAamp DNA Blood Mini Kit на автоматическом анализаторе QIAcube. ОНП rs1800469, rs1800470, rs1800471 гена *TGFBI* определяли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с помощью зондов TaqMan на амплификаторе CFX96. **Результаты.** У детей с АЖВП встречаемость изученных ОНП гена *TGFBI* составила: для rs1800469 – 38% гомозигот GG, 50% гетерозигот AG и 12% гомозигот AA; rs1800470 – 39% AA, 44% AG, 17% GG; rs1800471 – 88% CC, 12% GC, 0% GG. Распределение всех 3 ОНП соответствовало закону Харди–Вайнберга. Для rs1800469 и rs1800470 частоты генотипов и аллелей у детей с АЖВП не отличались от такового у здоровых лиц, тогда как для rs1800471 гетерозиготный генотип GC встречался в 3 раза чаще у детей с АЖВП, чем у здоровых. Анализ гаплотипов показал наличие 6 основных сочетаний; 2 наиболее частых суммарно имели около 66% пациентов и 91% здоровых лиц, каждая из частот практически не различалась в группах сравнения. Достоверные различия выявлены в частоте 3 более редких гаплотипов – A-A-C, G-G-C и G-A-G в положении rs1800469, rs1800470, rs1800471, которые у пациентов с АЖВП наблюдались чаще, соответственно в 3,10 (ДИ 1,59–6,04;  $p = 0,001$ ), 3,10 (ДИ 1,55–6,17;  $p = 0,0015$ ) и 17,02 (ДИ 1,94–149,30;  $p = 0,011$ ) раза, чем у здоровых лиц. **Заключение.** У детей с АЖВП встречаемость гетерозиготного варианта CG rs1800471, а также распределение трех редких гаплотипов A-A-C, G-G-C и G-A-G ОНП rs1800469, rs1800470 и rs1800471 гена *TGFBI* значительно отличается от такового у здоровых лиц. Возможно, что носительство редких генотипов и гаплотипов гена *TGFBI* может предрасполагать к развитию билиарной атрезии у детей.

**Ключевые слова:** врожденные и наследственные болезни печени, АЖВП, дети – реципиенты печени, трансплантация печени, rs1800469, rs1800470, rs1800471, полиморфизм.

**Для корреспонденции:** Курабекова Ривада Мусабековна. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (499) 190-53-41. E-mail: kourabr@yandex.ru

**Corresponding author:** Rivada Kurabekova. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (499) 190-53-41. E-mail: kourabr@yandex.ru

# HIGH INCIDENCE OF RARE *TGFB1* HAPLOTYPES IN CHILDREN WITH BILIARY ATRESIA

R.M. Kurabekova<sup>1</sup>, O.E. Gichkun<sup>1, 2</sup>, O.M. Tsirulnikova<sup>1, 2</sup>, I.E. Pashkova<sup>1</sup>, E.A. Vakurova<sup>2</sup>, O.P. Shevchenko<sup>1, 2</sup>, S.V. Gautier<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Sechenov University, Moscow, Russian Federation

**Objective:** to evaluate the occurrence of single nucleotide polymorphisms (SNPs) in transforming growth factor beta 1 (*TGFB1*) – rs1800469, rs1800470, rs1800471 – and their haplotypes in children with biliary atresia (BA). **Materials and methods.** We studied 106 pediatric liver recipients aged 4 to 150 (median 8) months, of whom 44 were boys, and 199 healthy individuals aged  $32.7 \pm 9.6$  years, of whom 79 were boys. The indication for pediatric liver transplantation was BA. Genomic DNA was isolated from peripheral blood using a commercial QIAamp DNA Blood Mini Kit on a QIAcube automated analyzer. SNPs rs1800469, rs1800470, and rs1800471 in the *TGFB1* gene were determined by real-time polymerase chain reaction using TaqMan probes on a CFX96 amplifier. **Results.** In children with BA, the occurrence of the investigated SNPs in *TGFB1* was as follows: rs1800469 – 38% GG homozygotes, 50% AG heterozygotes and 12% AA homozygotes; rs1800470 – 39% AA, 44% AG, 17% GG; rs1800471 – 88% CC, 12% GC, 0% GG. The distributions of all the three SNPs followed the Hardy–Weinberg principle. For rs1800469 and rs1800470, the genotype and allele frequencies in children with BA did not differ from those in healthy individuals, whereas for rs1800471, the heterozygous GC genotype was three-fold more frequent in children with BA than in healthy individuals. Haplotype analysis showed the presence of 6 major combinations: 2 most frequent were present in a total of about 66% of patients and 91% of healthy individuals, each of the frequencies practically did not differ between the comparison groups. Significant differences were found in the frequency of 3 rarer haplotypes, A-A-C, G-G-C and G-A-G at position rs1800469, rs1800470, rs1800471, which were observed more frequently in patients with BA by 3.10 (CI 1.59 to 6.04) ( $p = 0.001$ ), 3.10 (CI 1.55 to 6.17) ( $p = 0.0015$ ), and 17.02 (CI 1.94 to 149.30) ( $p = 0.011$ ) times, respectively, than in healthy individuals. **Conclusion.** In children with BA, the occurrence of CG heterozygotes in rs1800471 and the distribution of three rare haplotypes A-A-C, G-G-C and G-A-G of the rs1800469, rs1800470 and rs1800471 SNPs in the *TGFB1* gene significantly differs from that in healthy individuals. It is possible that carriage of rare genotypes and haplotypes of *TGFB1* may predispose to BA in children.

**Keywords:** congenital and hereditary liver diseases, biliary atresia, pediatric liver recipients, liver transplantation, rs1800469, rs1800470, rs1800471, polymorphism.

## ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация печени детям является единственным эффективным методом лечения пациентов с терминальной стадией печеночной недостаточности. Наиболее частой причиной печеночной недостаточности у детей раннего возраста (до 50% случаев) является атрезия желчевыводящих путей (АЖВП) [1–3].

АЖВП, или билиарная атрезия – редкая врожденная патология печени, частота встречаемости АЖВП колеблется в зависимости от страны и составляет от 5 до 11 детей на 100 000 новорожденных. Заболеваемость АЖВП выше в Японии и Китае по сравнению с Европой, у девочек болезнь встречается чаще, чем у мальчиков [4, 5].

Причины развития АЖВП до конца не ясны: в настоящее время рассматривают как генетический компонент, так и средовые воздействия, такие как вирусная инфекция, токсические факторы или дефекты кровообращения в фетальном и/или пренатальном

периодах. Действие факторов риска на печень ведет к воспалительной облитерации внепеченочных желчных протоков и вызывает характерное поражение внутрипеченочного билиарного дерева. Повреждение общего желчного протока приводит к холестазу, который запускает каскад других патологических процессов: воспаление паренхимы, накопление и токсическое воздействие желчных кислот, активацию цитокинов, итогом чего является повреждение и дисфункция гепатоцитов, развитие фиброза, переходящего затем в цирроз печени [6–8].

Известно, что ключевую роль в процессах воспаления и фиброзировании играет противовоспалительный и профиброгенный цитокин – трансформирующий фактор роста бета-1 (TGF- $\beta$ 1), уровень которого у детей с АЖВП значительно отличается от нормального. Механизм регуляции содержания TGF- $\beta$ 1 при билиарной атрезии не исследован: одним из важных факторов может быть генетическая детерминированность уровня цитокина, обусловленная полиморфизмом гена самого белка [9–11].

Ген *TGFB1* отличается заметной вариабельностью, которая может приводить к различному уровню экспрессии и активности цитокина TGF- $\beta$ 1 в тканях. В настоящее время наиболее значимыми считают 3 однонуклеотидных полиморфизма (ОНП) гена *TGFB1*: rs1800469 или C(–509)T – замена цитозина на тимин в промоторной области, приводящая к изменению связывания с факторами транскрипции; rs1800470 или T(+869)C – замена тимина на цитозин в кодоне 10, ведущая к замене лейцина на пролин в самом цитокине; и rs1800471 или C(+915)G – замена цитозина на гуанин в кодоне 25, ведет к замене аргинина на пролин в белке [12, 13].

Ранее нами было показано, что у детей с терминальной стадией печеночной недостаточности частота встречаемости редких гаплотипов ОНП rs1800469, rs1800470 и rs1800471 гена *TGFB1* значительно выше, чем у здоровых лиц. В исследованной группе причинами терминальной болезни печени были различные врожденные холестатические или метаболические заболевания, а также приобретенные циррозы печени или гепатиты, что не позволило оценить вклад генетического полиморфизма *TGFB1* в развитие отдельного заболевания и вызвало необходимость изучения более гомогенных с точки зрения причин развития болезни групп пациентов [14].

Цель настоящей работы – оценить встречаемость 3 ОНП гена *TGFB1* – rs1800469, rs1800470, rs1800471 и их гаплотипов у детей – реципиентов печени с АЖВП.

Оценка роли генетического полиморфизма *TGFB1* в развитии билиарной атрезии поможет глубже понять патогенез заболевания и позволит развивать новые персонифицированные прогностические и терапевтические подходы к лечению реципиентов печени с таким диагнозом.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 106 детей – реципиентов печени в возрасте от 4 до 150 (медиана – 8) месяцев (44 мальчика и 62 девочки) и 199 здоровых лиц в возрасте  $32,7 \pm 9,6$  года (79 мужчин и 120 женщин). Показанием к трансплантации печени детям была АЖВП.

Диагноз АЖВП устанавливали на основании данных клинико-лабораторных и инструментальных исследований. Обследование включало в себя лабораторную диагностику, ультразвуковое исследование органов брюшной полости (УЗИ) и МРТ-холангиографию (магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ)). Проводили определение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ), содержания билирубина, альбумина, общего белка. Биохимические показатели выявляли признаки хо-

лестазы – повышение уровня трансаминаз, прямого билирубина, щелочной фосфатазы. При УЗИ оценивали состояние внутрипеченочных желчных протоков. МРТ-холангиография позволяла верифицировать диагноз и уточнить анатомию желчевыводящих протоков. Морфологические методы исследования проводились в патологоанатомическом отделении НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова (заведующая отделением – д. м. н. Н.П. Можейко) и включали макроскопическое описание и гистологическое исследование образцов печени пациентов.

Все включенные в исследование пациенты перенесли трансплантацию фрагмента печени от живого родственного донора, после которой получали 2- или 3-компонентную иммуносупрессивную терапию в составе такролимуса, кортикостероидов и микофенолатов. Плановое обследование и лечение пациентов проводилось 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 производителей. Полиморфные варианты rs1800469 (G>A), rs1800470 (A>G), rs1800471 (G>C) 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.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программы Microsoft Excel. Анализ частот распределения генотипов исследованных ОНП, структуры гаплотипов проводили с помощью программы SNPstats [15]. Для подтверждения независимого распределения аллелей в изучаемых полиморфизмах проверяли их соответствие закону Харди–Вайнберга. Частоту аллелей рассчитывали в процентах по формуле: Частота аллели =  $[(2 \times \text{количество гомозигот}) + \text{количество гетерозигот}] / (2 \times \text{общее количество индивидов})$ . Для сравнения частот генотипов или отдельных аллелей в различных группах использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона. Для количественного представления силы влияния возможного генотипа на признак рассчитывались отношения шансов (ОШ) и их 95% доверительные интервалы (ДИ). Критическое значение уровня значимости принимали равным 0,05.

Протокол настоящего исследования был одобрен локальным этическим комитетом НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова. Для участия в исследовании пациенты или их опекуны подписали письменное информированное согласие, которое хранится в их истории болезни.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

У детей – реципиентов печени с диагнозом АЖВП (далее обозначены как группа «АЖВП») и у взрослых здоровых лиц (контрольная группа, далее обозначенная как «Здоровые») проведено генотипирование и проанализирована встречаемость 3 наиболее значимых ОНП гена *TGFBI*: rs1800469, rs1800470 и rs1800471 (рис.).

Частоты встречаемости генотипов и аллелей двух ОНП – rs1800469 (рис., а) и rs1800470 (рис., б) у детей с АЖВП и здоровых лиц практически не различаются.

В то же время достоверные отличия выявлены в распределении генотипов rs1800471 (рис., в): у детей с АЖВП гетерозиготный генотип CG встречался более чем в 3 раза чаще, чем у здоровых лиц ( $p = 0,014$ ).

Анализ на равновесность распределения аллелей в соответствии с законом Харди–Вайнберга не выявил достоверных отклонений ни для одного из изучаемых ОНП как у детей с АЖВП, так и у здоровых лиц.

Для оценки различий в распределении генотипов у детей с АЖВП и здоровых лиц в различных

моделях взаимодействия аллельных генов – кодоминантной, доминантной, рецессивной и сверхдоминантной – для каждого ОНП были рассчитаны частоты генотипов, отношения шансов и величина ошибки (табл. 1).

Представленные в табл. 1 результаты показывают, что для ОНП rs1800469 и rs1800470 нет значимых различий в распределении частот генетических вариантов у детей с АЖВП и здоровых лиц ни в одной из моделей взаимодействия аллельных генов.

Для ОНП rs1800471 выявлены достоверные различия в распределении генотипов в единственно возможной кодоминантной модели: у детей с АЖВП генотип CG встречался чаще, чем у здоровых лиц, ОШ – 3,15 (ДИ 1,24–7,97),  $p = 0,014$ .

Изучаемые полиморфные участки расположены в одном гене, могут наследоваться сцепленно [14] и формировать устойчивые при наследовании сочетания – гаплотипы.

С помощью программы SNPstats было проанализировано распределение гаплотипов rs1800469, rs1800470 и rs1800471 в исследуемой выборке. В табл. 2 представлены наблюдаемые гаплотипы в

Таблица 1

**Распределение полиморфизма *TGFBI* у детей с АЖВП и здоровых лиц в разных моделях взаимодействия аллельных генов**

**Distribution of *TGFBI* polymorphism in children with biliary atresia and in healthy individuals in different allelic gene interaction models**

| ОНП/Модель       | Генотип | Частоты, % |          | ОШ (95% ДИ)      | Значение p |
|------------------|---------|------------|----------|------------------|------------|
|                  |         | АЖВП       | Здоровые |                  |            |
| rs1800469        |         |            |          |                  |            |
| Кодоминантная    | GG      | 38,5       | 40,4     | 1,00             | 0,94       |
|                  | AG      | 50,0       | 48       | 1,09 (0,66–1,82) |            |
|                  | AA      | 11,5       | 11,6     | 1,04 (0,47–2,31) |            |
| Доминантная      | GG      | 38,5       | 40,4     | 1,00             | 0,74       |
|                  | AG-AA   | 61,5       | 59,6     | 1,08 (0,67–1,76) |            |
| Рецессивная      | GG-AG   | 88,5       | 88,4     | 1,00             | 0,98       |
|                  | AA      | 11,5       | 11,6     | 0,99 (0,47–2,08) |            |
| Сверхдоминантная | GG-AA   | 50,0       | 52,0     | 1,00             | 0,74       |
|                  | AG      | 50,0       | 48,0     | 1,08 (0,67–1,74) |            |
| rs1800470        |         |            |          |                  |            |
| Кодоминантная    | AA      | 38,8       | 39,4     | 1,00             | 0,66       |
|                  | AG      | 43,7       | 47,0     | 0,94 (0,56–1,59) |            |
|                  | GG      | 17,5       | 13,6     | 1,30 (0,64–2,64) |            |
| Доминантная      | AA      | 38,8       | 39,4     | 1,00             | 0,92       |
|                  | AG-GG   | 61,2       | 60,6     | 1,02 (0,63–1,67) |            |
| Рецессивная      | AA-AG   | 82,5       | 86,4     | 1,00             | 0,38       |
|                  | GG      | 17,5       | 13,6     | 1,34 (0,70–2,57) |            |
| Сверхдоминантная | AA-GG   | 56,3       | 53,0     | 1,00             | 0,59       |
|                  | AG      | 43,7       | 47,0     | 0,88 (0,54–1,41) |            |
| rs1800471        |         |            |          |                  |            |
| Кодоминантная    | CC      | 88,3       | 96,0     | 1,00             | 0,014*     |
|                  | CG      | 11,7       | 4,0      | 3,15 (1,24–7,97) |            |

\* –  $p < 0,05$ .

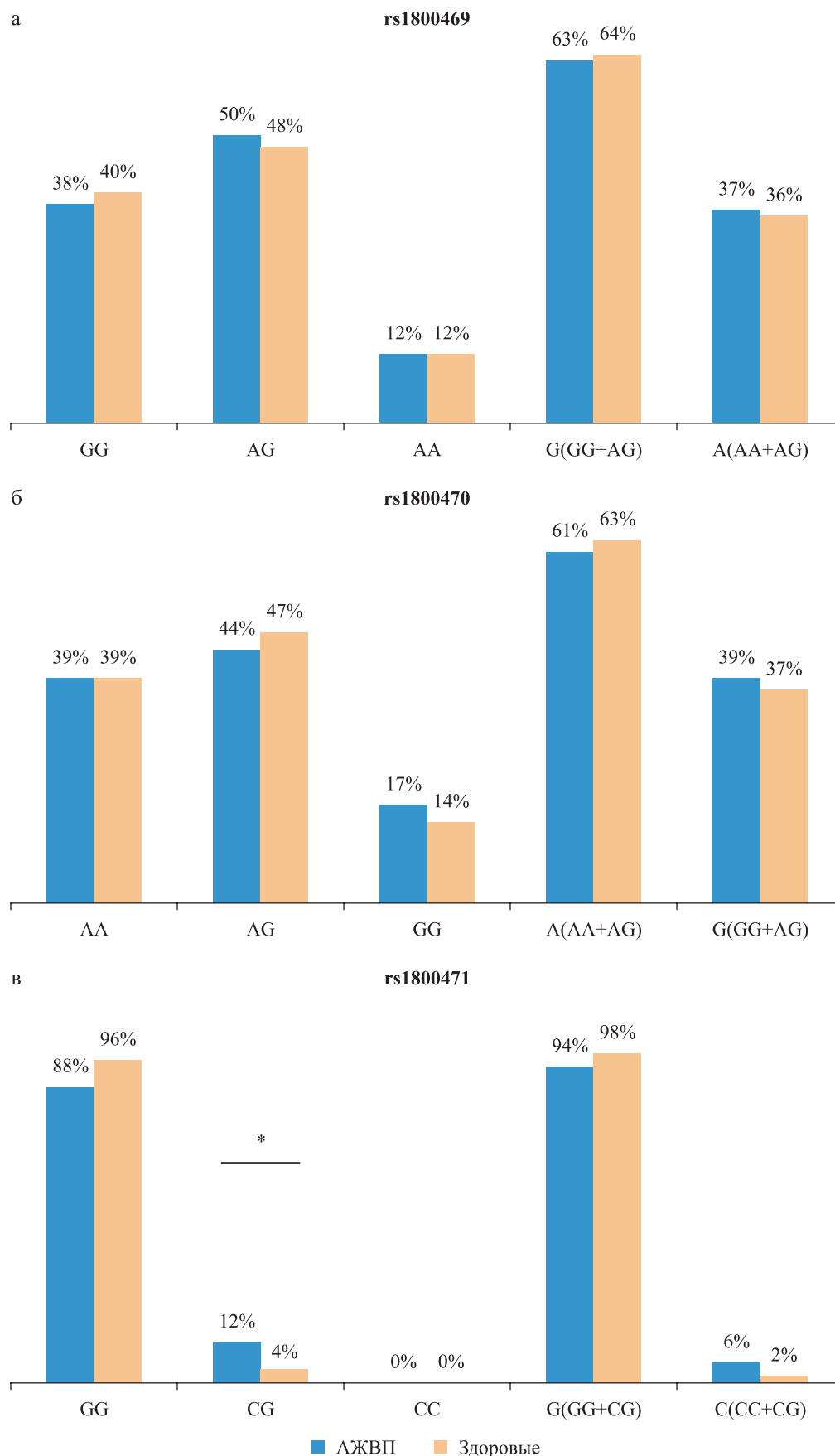


Рис. Встречаемость генотипов и аллелей ОНП гена *TGFBI* – rs1800469 (а), rs1800470 (б) и rs1800471 (в) у детей с АЖВП и здоровых лиц. \* –  $p < 0,05$

Fig. Occurrence of genotypes and alleles of the *TGFBI* gene SNPs – rs1800469 (a), rs1800470 (б) and rs1800471 (в) – in children with biliary atresia and in healthy individuals. \* –  $p < 0.05$

Таблица 2

**Встречаемость гаплотипов гена *TGFBI* у детей с АЖВП и здоровых лиц**  
**Occurrence of *TGFBI* haplotypes in children with BA and in healthy individuals**

| № | Нуклеотид в положении |           |           | Частоты, % |          | Отношение шансов<br>(95% ДИ) | Значение <i>p</i> |
|---|-----------------------|-----------|-----------|------------|----------|------------------------------|-------------------|
|   | rs1800469             | rs1800470 | rs1800471 | АЖВП       | Здоровые |                              |                   |
| 1 | G                     | A         | C         | 45,94      | 58,85    | 1,00                         | —                 |
| 2 | A                     | G         | C         | 19,63      | 31,74    | 1,02 (0,67–1,57)             | 0,92              |
| 3 | G                     | G         | C         | 15,79      | 3,69     | <b>3,10 (1,59–6,04)</b>      | 0,001*            |
| 4 | A                     | A         | C         | 12,76      | 3,72     | <b>3,10 (1,55–6,17)</b>      | 0,0015*           |
| 5 | G                     | G         | G         | 4,15       | 1,75     | 2,31 (0,73–7,36)             | 0,16              |
| 6 | G                     | A         | G         | 1,73       | 0,25     | <b>17,02 (1,94–149,30)</b>   | 0,011*            |

\* –  $p < 0,05$ .

порядке снижения частоты встречаемости, частоты для групп сравнения, ОШ между пациентами и здоровыми, а также величина ошибки.

Полученный результат показывает, что в исследованных группах наблюдалось 6 основных сочетаний, 2 из которых были наиболее частыми и суммарно имелись у 66% детей с АЖВП и 91% здоровых лиц. Каждая из этих частот значимо не различалась у детей и здоровых лиц. Встречаемость гаплотипа № 5, G-G-G, также практически не различалась в группах сравнения.

В то же время распределение 3 более редких гаплотипов – №№ 3, 4 и 6 (G-G-C, A-A-C, и G-A-G) – достоверно различалось в исследованных группах. У пациентов с АЖВП гаплотипы № 3 и № 4 наблюдались в 3 раза чаще, чем у здоровых лиц, а гаплотип № 6 – в 17 раз чаще.

## ОБСУЖДЕНИЕ

АЖВП – сложное заболевание, генез которого до конца не исследован, предположительно его причинами могут быть экологические и/или генетические факторы риска. Возможно, что одним из таких факторов является генетический полиморфизм ключевого противовоспалительного и профиброгенного цитокина – TGF- $\beta$ 1.

В настоящей работе показано, что у детей – реципиентов печени с диагностированной билиарной атрезией частота встречаемости полиморфных вариантов гена *TGFBI* и его гаплотипов значительно отличается от такового у здоровых лиц.

В нашей работе встречаемость ОНП rs1800469, rs1800470 и rs1800471 гена *TGFBI* у здоровых лиц соответствует закону Харди–Вайнберга и согласуется с данными других авторов, а также с данными, представленными в базе NCBI (база биотехнологической информации США) для европейской популяции [16–18].

У детей с АЖВП распределение 3 ОНП гена *TGFBI* также соответствует равновесию Харди–Вайнберга, встречаемость генотипов и аллелей

rs1800469 и rs1800470 не отличается от такового у здоровых людей, тогда как в случае с rs1800471 гетерозиготный генотип CG встречается в 3 раза чаще при билиарной атрезии. У детей с АЖВП в кодоминантной модели взаимодействия аллельных генов ОШ для гетерозиготного генотипа CG rs1800471 по сравнению со здоровыми лицами составляет в среднем 3,15 (ДИ 1,24–7,97), что может свидетельствовать о предрасположенности к развитию билиарной атрезии у обладателей такого генотипа. Следует отметить, что в исследованной группе число пациентов с генотипом CG было незначительным, поэтому необходимы дальнейшие исследования с большим числом участников.

Цитокин TGF- $\beta$ 1 участвует в регуляции многих ключевых клеточных процессов, таких как иммунный ответ, заживление, апоптоз и другие, поэтому значительные нарушения его функций могут быть несовместимы с жизнью [19]. Возможно, что отдельные однонуклеотидные замены могут слабо влиять на функцию белка, тогда как сочетание нескольких ОНП может иметь клиническое значение. Поэтому был проведен сравнительный анализ частот встречаемости гаплотипов 3 исследованных ОНП у детей с АЖВП и здоровых лиц.

Два наиболее частых гаплотипа (G-A-C и A-G-C) наблюдались у 66% детей с АЖВП и у 91% здоровых лиц, причем встречаемость каждого из них достоверно не отличалась в сравниваемых группах. Статистически значимые различия выявлены в распределении 3 редких гаплотипов (G-G-C, A-A-C и G-A-G), которые в целом встречались у 30% детей с АЖВП и у 8% здоровых лиц. Редкие гаплотипы наблюдались в среднем от 3 до 17 раз чаще у детей с билиарной атрезией, чем у здоровых лиц, что может говорить о предрасположенности к развитию АЖВП у носителей таких гаплотипов.

До настоящего времени исследований генетического полиморфизма гена *TGFBI* у детей раннего возраста с АЖВП в российской или в другой популяции не опубликовано. В нашей предыдущей работе был

проведен анализ распределения полиморфизма гена *TGFBI* у 225 детей в терминальной стадии печеночной недостаточности в исходе различных болезней печени, в число которых входила и АЖВП [14]. В общей группе детей не удалось выявить достоверных отличий от здорового контроля для ОНП rs1800471, что могло быть обусловлено гетерогенностью причин развития печеночной недостаточности. Тем не менее у детей с печеночной недостаточностью так же, как и у детей с АЖВП, наблюдались значимые различия в частоте встречаемости тех же редких гаплотипов *TGFBI*.

Суммируя полученные в настоящей работе результаты о встречаемости полиморфных вариантов гена *TGFBI* и его гаплотипов у детей с АЖВП и здоровых лиц, можно полагать, что полиморфизм гена *TGFBI* играет определенную роль в развитии АЖВП у детей. Таким образом, наши данные поддерживают гипотезу о вкладе генетических факторов риска в развитие билиарной атрезии.

В пользу генетической гипотезы свидетельствует ряд таких фактов, как семейные случаи билиарной атрезии или данные о сосуществовании других аномалий внутренних органов у 10–20% детей с билиарной атрезией. Кроме того, в полногеномных исследованиях у китайских и европейских пациентов с АЖВП были идентифицированы гены *XPNPEP1*, *ADD3* и *PKDILI*, предположительно имеющие функциональное значение для развития билиарной атрезии. Большой интерес в последнее десятилетие вызывают данные о множественных мутациях в генах, отвечающих за работу ресничкового аппарата (ворсинок) холангиоцитов, у пациентов с билиарной атрезией, что позволяет рассматривать АЖВП и как цилиопатию [7, 20, 21].

В то же время, учитывая множество данных об ассоциации билиарной атрезии с цитомегаловирусной инфекцией или вирусом папилломы человека, а также с токсическим воздействием экологических факторов в период беременности, можно говорить, что билиарная атрезия представляет собой сложное гетерогенное заболевание, которое является общим исходом различных нарушений [22].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Причинами развития билиарной атрезии, редкой врожденной патологии печени, предположительно могут быть средовые и/или генетические факторы. В настоящем исследовании проведен сравнительный анализ распределения 3 наиболее значимых полиморфизмов гена *TGFBI* – rs1800469, rs1800470 и rs1800471 – и его гаплотипов у детей с АЖВП и здоровых лиц. Показано, что у детей с АЖВП встречаемость гетерозиготного варианта CG rs1800471 в 3 раза выше, а гаплотипов G-G-C, A-A-C и G-A-G (соответствующие rs1800469, rs1800470 и rs1800471) –

от 3 до 17 раз выше, чем у здоровых лиц. Полученный результат позволяет полагать, что носительство генотипа CG rs1800471 и гаплотипов G-G-C, A-A-C или G-A-G, соответствующих rs1800469, rs1800470 и rs1800471 гена *TGFBI*, могут предрасполагать к развитию АЖВП у детей.

*Авторы заявляют об отсутствии*

*конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Готье СВ. Трансплантология XXI века: высокие технологии в медицине и инновации в биомедицинской науке. *Вестник трансплантологии и искусственных органов* 2017; 19 (3): 10–32. Gautier SV. Transplantology of the 21st century: High technologies in medicine and innovations in biomedical science. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2017; 19 (3): 10–32. (In Russ.) doi: 10.15825/1995-1191-2017-3-10-32.
2. Elisofon SA, Magee JC, Ng VL, Horslen SP, Fioravanti V, Economides J et al. Society of pediatric liver transplantation: Current registry status 2011–2018. *Pediatr Transplant*. 2020; 24 (1): 3. doi: 10.1111/petr.13605.
3. Baumann U, Karam V, Adam R, Fondevila C, Dhawan A, Sokal E et al. Prognosis of Children Undergoing Liver Transplantation: A 30-Year European Study. *Pediatrics*. 2022; 150 (4): e2022057424. doi: 10.1542/peds.2022-057424.
4. Tu CG, Khurana S, Couper R, Ford AW. Kasai hepatoportoenterostomy in South Australia: a case for ‘centralized decentralization’. *ANZ J Surg*. 2015; 85 (11): 865–868. doi: 10.1111/ans.12522.
5. Davenport M, Muntean A, Hadzic N. Biliary Atresia: Clinical Phenotypes and Aetiological Heterogeneity. *J Clin Med*. 2021; 10 (23): 5675. doi: 10.3390/jcm10235675.
6. Hellen DJ, Karpen SJ. Genetic Contributions to Biliary Atresia: A Developmental Cholangiopathy. *Semin Liver Dis*. 2023; 43 (3): 323–335. doi: 10.1055/a-2153-8927.
7. Sutton H, Karpen SJ, Kamath BM. Pediatric Cholestatic Diseases: Common and Unique Pathogenic Mechanisms. *Annu Rev Pathol*. 2024; 19: 319–344. doi: 10.1146/annurev-pathmechdis-031521-025623.
8. Ирышкин ОЕ, Ильинский ИМ, Цирульников ОМ, Готье СВ. Патоморфология билиарной атрезии у детей – реципиентов донорской печени. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2013; 15 (4): 47–54. Iryshkin OE, Iljinsky IM, Tsurulnikova OM, Gautier SV. Pathomorphology of biliary atresia in children – recipient of liver. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2013; 15 (4): 47–54. doi: 10.15825/1995-1191-2013-4-47-54.
9. Grainger DJ, Heathcote K, Chiano M, Snieder H, Kemp PR, Metcalfe JC et al. Genetic control of the circulating concentration of transforming growth factor type beta1. *Hum Mol Genet*. 1999; 8 (1): 93–97. doi: 10.1093/hmg/8.1.93.
10. Jian ZH, Wang LC, Lin CC, Wang J. The correlation between plasma cytokine levels in jaundice-free child-

- ren with biliary atresia. *World J Pediatr.* 2015; 11 (4): 352–357. doi: 10.1007/s12519-015-0023-5.
11. Kurabekova R, Tsurulnikova 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; 24 (3): e13693. doi: 1111/petr.13693.
12. Shah R, Rahaman B, Hurley CK, Posch PE. Allelic diversity in the TGFB1 regulatory region: characterization of novel functional single nucleotide polymorphisms. *Hum Genet.* 2006; 119 (1–2): 61–74. doi: 10.1007/s00439-005-0112-y.
13. 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.
14. Kurabekova RM, Gichkun OE, Tsurulnikova OM, Pashkova IE, Fomina VA, Shevchenko OP et al. Analysis of the Association between the TGFB1 Gene Haplotype and Liver Diseases in Children. *Acta Naturae.* 2023; 15 (3): 75–81. doi: 10.32607/actanaturae.
15. Solé X, Guinó E, Valls J, Iniesta R, Moreno V. SNPS-tats: a web tool for the analysis of association studies. *Bioinformatics.* 2006; 22 (15): 1928–1929. doi: 10.1093/bioinformatics/btl268.
16. 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. Involvement of the TGFB1 gene in the formation of predisposition to myocardial infarction. *Acta Naturae (Russian version).* 2012; 4 (2): 76–82.
17. Iriyoda TMV, Flauzino T, Costa NT, Lozovoy MAB, Reiche EMV, Simão ANC. TGFB1 (rs1800470 and rs1800469) variants are independently associated with disease activity and autoantibodies in rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Med.* 2022; 22 (1): 37–45. doi: 10.1007/s10238-021-00725-9.
18. Ncbi.nlm.nih.gov [Internet]. The National Center for Biotechnology Information. Bethesda: National Library of Medicine; [cited 2024 June 17]. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=TGFB1].
19. Li MO, Wan YY, Sanjabi S, Robertson AK, Flavell RA. Transforming growth factor-beta regulation of immune responses. *Annu Rev Immunol.* 2006; 24: 99–146.
20. Lam WY, Tang CS, So MT, Yue H, Hsu JS, Chung PH et al. Identification of a wide spectrum of ciliary gene mutations in nonsyndromic biliary atresia patients implicates ciliary dysfunction as a novel disease mechanism. *EBioMedicine.* 2021; 71 (103530): 27. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.
21. Tsai EA, Grochowski CM, Loomes KM, Bessho K, Hakonarson H, Bezerra JA et al. Replication of a GWAS signal in a Caucasian population implicates ADD3 in susceptibility to biliary atresia. *Hum Genet.* 2014; 133 (2): 235–243. doi: 10.1007/s00439-013-1368-2.
22. Verkade HJ, Bezerra JA, Davenport M, Schreiber RA, Mieli-Vergani G, Hulscher JB et al. Biliary atresia and other cholestatic childhood diseases: Advances and future challenges. *J Hepatol.* 2016; 65 (3): 631–642. doi: 10.1016/j.jhep.2016.04.032.

Статья поступила в редакцию 28.06.2024 г.

The article was submitted to the journal on 28.06.2024