

DOI: 10.15825/1995-1191-2024-4-166-170

## ФИБРОЗ НАТИВНОЙ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ – РЕЦИПИЕНТОВ ПЕЧЕНИ: СВЯЗЬ С ГЕНЕТИЧЕСКИМ ПОЛИМОРФИЗМОМ ГЕНА *TGFB1*

О.М. Цирульникова<sup>1, 2</sup>, О.Е. Гичкун<sup>1, 2</sup>, Р.М. Курабекова<sup>1</sup>, Е.А. Стаханова<sup>1</sup>,  
И.Е. Пашикова<sup>1</sup>, Е.А. Вакурова<sup>2</sup>, О.П. Шевченко<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:** анализ связи фиброза нативной печени с полиморфизмом гена *TGFB1* у детей – реципиентов печени. **Материалы и методы.** На основании гистологического анализа нативной печени детей (45 мальчиков и 62 девочки в возрасте от 3 до 73 месяцев) диагностирован фиброз различной степени тяжести (шкала METAVIR). Генотипирование проводили в геномной ДНК методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с помощью зондов TaqMan. **Результаты.** Проанализировали частоту встречаемости однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) rs1800469, rs1800470, rs1800471 гена *TGFB1* у детей с фиброзом печени различной степени тяжести и здоровых лиц. Распределение rs1800470 у детей с фиброзом составило 50% гомозигот мажорного аллеля, 29% гетерозигот и 21% гомозигот минорного аллеля, что отличалось от такового у здоровых лиц и не соответствовало закону Харди–Вайнберга ( $p = 0,00026$ ). **Заключение.** Фиброз печени у детей – реципиентов печени ассоциирован с полиморфизмом rs1800470 гена *TGFB1*. Носительство гетерозиготного генотипа rs1800470 может быть протективным фактором в отношении фиброза печени у детей с печеночной недостаточностью.

**Ключевые слова:** фиброз печени, атрезия и гипоплазия желчевыводящих путей, дети – реципиенты печени, rs1800469, rs1800470, rs1800471.

## NATIVE LIVER FIBROSIS IN PEDIATRIC LIVER RECIPIENTS: ASSOCIATION WITH GENETIC POLYMORPHISM IN THE *TGFB1* GENE

О.М. Tsirulnikova<sup>1, 2</sup>, О.Е. Gichkun<sup>1, 2</sup>, R.M. Kurabekova<sup>1</sup>, E.A. Stakhanova<sup>1</sup>, I.E. Pashkova<sup>1</sup>,  
E.A. Vakurova<sup>2</sup>, O.P. Shevchenko<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 examine the relationship between native liver fibrosis and *TGFB1* gene polymorphism in pediatric liver recipients. **Materials and methods.** Fibrosis of varying severity was diagnosed (METAVIR scale) based on histological analysis of the native liver of children (45 boys and 62 girls aged 3 to 73 months). Genomic DNA was genotyped by real-time polymerase chain reaction using TaqMan probes. **Results.** The prevalence of the *TGFB1* single nucleotide polymorphisms (SNPs) rs1800469, rs1800470, and rs1800471 was examined in both children with liver fibrosis of varying severity and in healthy individuals. The distribution of rs1800470 in children with fibrosis was 50% homozygotes of major allele, 29% heterozygotes and 21% homozygotes of minor allele. This distribution was not consistent with the Hardy–Weinberg principle ( $p = 0.00026$ ). **Conclusion.** Liver

**Для корреспонденции:** Курабекова Ривада Мусабековна. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, 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

fibrosis in pediatric liver recipients is linked to the rs1800470 polymorphism of the *TGFBI* gene. Carriage of the heterozygous rs1800470 genotype may be a protective factor against liver fibrosis in children with liver failure.

**Keywords:** liver fibrosis, biliary atresia and hypoplasia, pediatric liver recipients, rs1800469, rs1800470, rs1800471.

## ВВЕДЕНИЕ

В последние годы достигнуты значимые успехи в реализации высокоэффективной системы лечения детей, страдающих врожденными заболеваниями гепатобилиарной системы. Разработаны трансплантационные хирургические технологии, значимая часть которых имеет мировой приоритет; технологии трансплантации печени от доноров, не совместимых по группе крови; увеличилось число операций, в том числе детям самого раннего возраста. Пожалуй, наиболее значимым достижением в этой области в нашей стране является полное удовлетворение потребности в трансплантации печени детям, с полным излечиванием исходно обреченных маленьких пациентов [1, 2].

Актуальными задачами являются выявление закономерностей генетической предрасположенности, путей прогнозирования развития заболевания и предотвращение осложнений после трансплантации печени.

К числу направлений, имеющих перспективы реализации в клинической педиатрической практике, относится исследование полиморфизмов генов, определяющих экспрессию факторов, значимых для регуляции процессов формирования, развития и функционирования гепатобилиарной системы ребенка до и после рождения.

Ранее было установлено, что у детей с печеночной недостаточностью различной этиологии встречается редких гаплотипов гена *TGFBI* (трансформирующий фактор роста *BI*), определяющего уровень экспрессии ключевого профиброгенного цитокина  $TGF-\beta 1$ , отличается от такового у здоровых лиц. Для гена *TGFBI* показана клиническая значимость трех однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП): rs1800469, rs1800470 и rs1800471, в том числе в развитии осложнений после трансплантации, таких как отторжение или инфекции [3, 4].

Разнообразие заболеваний печени у исследованных пациентов, включавшее как врожденные холестатические или метаболические заболевания, так и приобретенные циррозы и гепатиты, не позволяет оценить вклад генетического полиморфизма *TGFBI* и требует изучения более гомогенных групп. Цирроз – терминальная стадия фиброза печени, проявляющаяся в избыточной секреции и отложении экстрацеллюлярного матрикса, в результате чего функция ткани может частично или полностью нарушаться. В процесс фиброобразования включены клетки печени,

лимфоциты, провоспалительные и профиброгенные цитокины [5, 6].

В настоящей работе цель исследования состояла в анализе связи фиброза нативной печени с ОНП гена *TGFBI* – rs1800469, rs1800470, rs1800471 – у реципиентов печени раннего возраста.

Результаты исследования позволят определить роль генетического полиморфизма гена *TGFBI* в развитии фиброза печени и оценить клиническое значение для прогнозирования риска фиброза у детей – реципиентов печени.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 107 детей – реципиентов печени (45 мальчиков и 62 девочки) в возрасте от 3 до 73 месяцев (медиана – 8) и 199 здоровых лиц (контрольная группа), 79 мужчин и 120 женщин, в возрасте  $32,7 \pm 9,6$  года.

Показанием к трансплантации была терминальная стадия болезней печени в исходе: атрезии ( $n = 61$ ) и гипоплазии желчевыводящих путей ( $n = 8$ ), синдрома Алажилля ( $n = 8$ ), болезни Кароли ( $n = 8$ ), болезни Байлера ( $n = 6$ ) и других редких заболеваний печени ( $n = 16$ ), в число которых вошли синдром Криглера–Найяра, синдром Гирке, дефицит альфа 1 антитрипсина, тирозинемия, фульминантный и аутоиммунный гепатит, криптогенный цирроз.

У реципиентов фиброз печени различной степени тяжести: 5 случаев – F1 (звездчатое расширение портальных трактов без образования септ), 9 – F2 (расширение портальных трактов с единичными портопортальными септами), 14 – F3 (многочисленные портоцентральные септы без цирроза) и 79 – F4 (цирроз) был диагностирован при морфологическом исследовании, включавшем макроскопическое описание и гистологический анализ образцов удаленной перед трансплантацией печени (шкала METAVIR).

Всем пациентам лечение и комплексное клинко-лабораторное, инструментальное обследование проводились в соответствии с протоколами НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова. Трансплантация печени выполнялась от живого родственного донора. Реципиенты печени получали 2- или 3-компонентную иммуносупрессивную терапию.

Описание методик работы и статистические расчеты описаны в нашей статье «Анализ ассоциаций гаплотипов гена *Tgfb1* с болезнями печени у детей» [7].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На рис. 1 представлена частота встречаемости трех полиморфных вариантов гена *TGFBI* – rs1800469, rs1800470 и rs1800471 – у детей-реципиентов с фиброзом печени.

Сравнительный анализ частот встречаемости генотипов исследованных ОНП у детей с фиброзом и здоровых лиц не показал значимых различий для rs1800469 и rs1800471. У детей с фиброзом печени распределение генотипов rs1800470 отличалось от такового у здоровых лиц (рис. 2).

Статистически достоверные различия выявлены в распределении гетерозиготного генотипа rs1800470 – у детей с фиброзом печени генотип AG встречался в 1,6 раза реже, чем у здоровых лиц ( $\chi^2 = 9,4778$ ,  $p = 0,0236$ ).

У здоровых лиц распределение трех ОНП было равновесным, а у детей с фиброзом печени равнове-

сию Харди–Вайнберга соответствовали rs1800469 и rs1800471 ( $\chi^2 = 1,7648$ ,  $p = 0,23$ ;  $\chi^2 = 0,1236$ ,  $p = 0,99$  соответственно). Частота встречаемости полиморфного сайта rs1800470 у детей с фиброзом печени не соответствовала закону Харди–Вайнберга:  $\chi^2 = 13,7673$ ,  $p = 0,00026$ .

Таким образом, анализ частот встречаемости трех наиболее значимых ОНП гена *TGFBI* показал отклонение от равновесия Харди–Вайнберга ОНП rs1800470 у детей с фиброзом печени, что может быть важным показателем медицинской значимости изучаемого локуса.

Проведен сравнительный анализ частоты встречаемости генотипов у детей с фиброзом печени и здоровых лиц в различных моделях взаимодействия аллельных генов: кодоминантной, доминантной, рецессивной и сверхдоминантной (табл.).

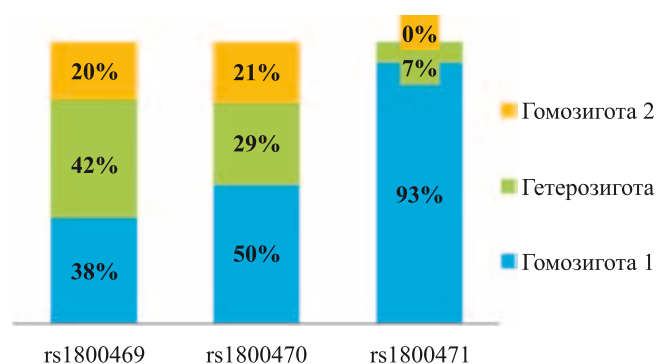


Рис. 1. Встречаемость генотипов rs1800469, rs1800470 и rs1800471 гена *TGFBI* у детей-реципиентов с фиброзом печени

Fig. 1. Distribution of genotypes rs1800469, rs1800470 and rs1800471 of the *TGFBI* gene in pediatric liver recipients with liver fibrosis

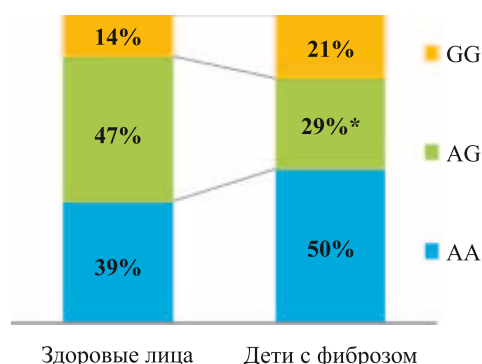


Рис. 2. Распределение генотипов rs1800470 гена *TGFBI* у здоровых лиц и детей – реципиентов печени с фиброзом печени; \* –  $p < 0,05$  в сравнении со здоровыми лицами

Fig. 2. Distribution of rs1800470 genotypes of the *TGFBI* gene in healthy individuals and in pediatric liver recipients with liver fibrosis; \* –  $p < 0.05$  vs. healthy individuals

Таблица

Распределение полиморфизма rs1800470 гена *TGFBI* у детей с фиброзом печени и здоровых лиц в разных моделях

Distribution of the *TGFBI* polymorphism rs1800470 in children with liver fibrosis and in healthy individuals in different models

| ОНП / Модель     | Генотип | Частоты, %      |               | ОШ (95% ДИ)             | Значение p |
|------------------|---------|-----------------|---------------|-------------------------|------------|
|                  |         | Дети с фиброзом | Здоровые лица |                         |            |
| Кодоминантная    | AA      | 50,0            | 39,4          | 1,00                    | 0,0088*    |
|                  | AG      | 29,2            | 47,0          | <b>0,49 (0,29–0,84)</b> |            |
|                  | GG      | 20,8            | 13,6          | 1,20 (0,62–2,33)        |            |
| Доминантная      | AA      | 50,0            | 39,4          | 1,00                    | 0,076      |
|                  | AG-GG   | 50,0            | 60,6          | 0,65 (0,40–1,05)        |            |
| Рецессивная      | AA-AG   | 79,2            | 86,4          | 1,00                    | 0,11       |
|                  | GG      | 20,8            | 13,6          | 1,66 (0,89–3,09)        |            |
| Сверхдоминантная | AA-GG   | 70,8            | 53,0          | 1,00                    | 0,0024*    |
|                  | AG      | 29,2            | 47,0          | <b>0,47 (0,28–0,77)</b> |            |

\* –  $p < 0,05$ .

Из таблицы видно, что достоверные различия в распределении генотипов ОНП rs1800470 выявлены в кодоминантной (ОШ = 0,49, ДИ 0,29–0,84,  $p = 0,0088$ ) и сверхдоминантной (ОШ = 0,47, ДИ 0,28–0,77,  $p = 0,0024$ ) моделях. Представленный результат показывает, что в обеих моделях гетерозиготный генотип AG значительно реже встречается при фиброзе печени и может являться протективным фактором в отношении развития фиброза печени. В остальных моделях значимых различий в распределении частот генетических вариантов у детей с фиброзом и здоровых лиц не выявлено.

Следует отметить, что в нашей предыдущей работе анализ распределения полиморфизма rs1800470 у 225 детей в терминальной стадии печеночной недостаточности не выявил достоверных отличий от здоровых лиц, что можно объяснить отсутствием фиброза печени у части реципиентов, показанием к трансплантации которых в числе прочих были различные гепатиты и метаболические заболевания печени [7].

Таким образом, полученные нами данные показывают достоверные различия в частоте встречаемости полиморфизма гена *TGFB1* у детей с фиброзом и здоровых лиц, что свидетельствует о возможной связи полиморфных вариантов гена *TGFB1* с предрасположенностью к развитию фиброза печени.

У взрослых пациентов роль полиморфизма гена *TGFB1* в развитии фиброза печени исследована в нескольких работах, однако их результаты не всегда однозначны, что, как полагают авторы, может быть связано с этническим происхождением исследуемых пациентов [8–10]. В европейской популяции выявлены ассоциации между фиброзом печени и полиморфизмом гена *TGFB1*, тогда как в ряде азиатских популяций такой связи не обнаружено. Кроме того, в ряде исследований показано, что полиморфизм гена *TGFB1* может играть определенную роль в развитии миокардиального фиброза и инфаркта миокарда [11–13].

Полученные в нашей работе данные могут иметь как научное, так и практическое значение: улучшить понимание роли генетического полиморфизма гена *TGFB1* в развитии фиброза тканей, использовать при оценке риска развития фиброза или поиске новых мишеней для терапии фиброза. Кроме того, носительство генотипов с потенциальным риском фиброза может иметь значение при прогнозировании посттрансплантационных осложнений или ответа на иммуносупрессивную терапию, что является темой дальнейших исследований.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фиброз печени является важнейшей клинической проблемой, его причины и механизмы продолжают широко изучаться. В настоящей работе показана

связь фиброза печени с полиморфизмом гена *TGFB1*: у детей – реципиентов печени с верифицированным фиброзом нативной печени гетерозиготный вариант локуса rs1800470 гена *TGFB1* встречался в 1,6 раза реже, чем у здоровых лиц. Полученный результат позволяет предполагать протективное действие гетерозиготного варианта rs1800470 гена *TGFB1* на развитие фиброза печени. Дальнейшее изучение полиморфизмов гена *TGFB1* позволит прогнозировать риск развития посттрансплантационных осложнений для каждого пациента.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Готье СВ, Хомяков СМ. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2023 году. XVI сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2024; 26 (3): 8–31. Gauthier SV, Khomyakov SM. Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2023. 16th Report from the Registry of the Russian Transplant Society. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2024; 26 (3): 8–31. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2024-3-8-31>.
2. Курабекова РМ, Гичкун ОЕ, Цирульников ОМ, Паукова ИЕ, Вакурова ЕА, Шевченко ОП, Готье СВ. У детей с билиарной атрезией высокая встречаемость редких гаплотипов гена профиброгенного цитокина *TGFB1*. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2024; 26 (3): 168–175. Kurabekova RM, Gichkun OE, Tsiurulnikova OM, Pashkova IE, Vakurova EA, Shevchenko OP, Gautier SV. High incidence of rare *TGFB1* haplotypes in children with biliary atresia. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2024; 26 (3): 168–175. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2024-3-168-175>.
3. Ge YZ, Wu R, Lu TZ, Jia RP, Li MH, Gao XF et al. Combined effects of *TGFB1* +869 T/C and +915 G/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.
4. Liu K, Liu X, Gu S, Sun Q, Wang Y, Meng J, Xu Z. Association between *TGFB1* genetic polymorphisms and chronic allograft dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017; 8 (37): 62463–62469.
5. Leask A, Abraham DJ. TGF-beta signaling and the fibrotic response. *FASEB J*. 2004; 18 (7): 816–827.
6. de Brito WB, Queiroz MAF, da Silva Graça Amorás E, Lima SS, da Silva Conde SRS, Dos Santos EJM et al. The *TGFB1* -509C/T polymorphism and elevated TGF-β1 levels are associated with chronic hepatitis C and cirrhosis. *Immunobiology*. 2020; 225 (5): 152002. doi: 10.1016/j.imbio.2020.152002.

7. Kurabekova RM, Gichkun OE, Tsiulnikova OM, Pashkova IE, Fomina VA, Shevchenko OP, Gautier SV. 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.19425.
8. 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.
9. 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.
10. Guo P, Sun X, Feng X, Zhang C. Transforming growth factor- $\beta$ 1 gene polymorphisms with liver cirrhosis risk: A meta-analysis. *Infect Genet Evol*. 2018; 58: 164–170. doi: 10.1016/j.meegid.2017.12.019.
11. Судомоина МА, Сухинина ТС, Барсова РМ, Фаворов АВ, Шахнович РМ, Титов БВ и др. Комплексный анализ ассоциации полиморфизма генов воспаления с инфарктом миокарда. *Молекулярная биология*. 2010; 44 (3): 463–471. Sudomoina MA, Sukhinina TS, Barsova RM, Favorov AV, Sakhnovich RM, Titov BV et al. Comprehensive analysis of the association of inflammatory gene polymorphisms with myocardial infarction. *Molecular biology*. 2010; 44 (3): 463–471.
12. Барсова РМ, Титов БВ, Матвеева НА, Фаворов АВ, Рыбалкин ИИ, Власик ТН и др. Участие гена TGFB1 в формировании предрасположенности к инфаркту миокарда. *Acta Naturae*. 2012; 4 (2): 74–79. Barsova RM, Titov BV, Matveeva NA, Favorov AV, Rybalkin IN, Vlasik TN et al. Contribution of the TGFB1 Gene to Myocardial Infarction Susceptibility. *Acta Naturae*. 2012; 4 (2): 74–79.
13. Gichkun OE, Shevchenko OP, Kurabekova RM, Mozheiko NP, Shevchenko AO. The rs1800470 Polymorphism of the TGFB1 Gene Is Associated with Myocardial Fibrosis in Heart Transplant Recipients. *Acta Naturae*. 2021; 13 (4): 42–46. doi: 10.32607/actanaturae.11469.

Статья поступила в редакцию 22.10.2024 г.  
The article was submitted to the journal on 22.10.2024