

DOI: 10.15825/1995-1191-2025-4-138-145

СВЯЗЬ РАЗВИТИЯ ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ С НОСИТЕЛЬСТВОМ ПОЛИМОРФНОГО ЛОКУСА RS1800469 ГЕНА *TGFB1* У ДЕТЕЙ – РЕЦИПИЕНТОВ ПЕЧЕНИ

Р.М. Курабекова¹, О.Е. Гичкун^{1, 2}, О.М. Цирульникова^{1, 2}, И.Е. Паикова¹, М.С. Власов¹, С.В. Мещеряков¹, О.П. Шевченко^{1, 2}, С.В. Готье^{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

Цель исследования: определить риск развития осложнений, эпизодов отторжения и инфекционных заболеваний с носительством полиморфных вариантов rs1800469 гена *TGFB1* у детей – реципиентов печени. **Материалы и методы.** В работе обследовано 219 детей – реципиентов печени в возрасте от 2,4 до 204 месяцев, медиана – 8 месяцев, 92 мальчика и 127 девочек. Показанием для проведения трансплантации печени детям была терминальная стадия печеночной недостаточности, наступившая в исходе врожденных и приобретенных заболеваний печени. Полиморфные варианты локуса rs1800469 гена *TGFB1* тестировали методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с помощью зондов TaqMan. **Результаты.** Сравнительный анализ распределения частот аллелей rs1800469 гена *TGFB1* был проведен в 3 группах реципиентов: 1 – с осложненным течением посттрансплантационного периода в сравнении с группой без серьезных осложнений, 2 – с эпизодами отторжения и без таковых, 3 – с инфекционными осложнениями и без таковых. Во всех обследованных группах детей распределение частот аллелей rs1800469 гена *TGFB1* соответствовало закону Харди–Вайнберга ($p > 0,05$). Было показано, что частота встречаемости вариантов локуса rs1800469 гена *TGFB1* не различалась в группах детей – реципиентов печени с осложнениями и без них, с эпизодами отторжения трансплантата и без такового. Достоверные различия во встречаемости различных вариантов rs1800469 наблюдались в группах реципиентов с инфекционными осложнениями и без таковых: генотип C/C встречался в 1,9 раза реже ($p = 0,0102$), аллель C – в 1,3 раза реже ($p = 0,0175$), а аллель T встречался в 1,4 раза чаще ($p = 0,0175$). Для доминантной модели наследования отношение шансов носительства аллеля T ($C/T + T/T$) было в 2,53 раза выше, чем гомозиготного варианта C/C в группе реципиентов с инфекциями, чем без таковых ($p = 0,0077$). **Выводы.** У детей – реципиентов печени осложненное течение посттрансплантационного периода или развитие эпизодов отторжения трансплантата не связано с вариантами rs1800469 гена *TGFB1*, тогда как риск развития инфекционных осложнений может быть выше у носителей аллеля T, чем у носителей варианта C/C. Результаты исследования позволяют предполагать, что носительство аллеля T rs1800469 может увеличивать восприимчивость к инфекционным заболеваниям, и рассматривать данный локус как маркер для профилактики осложнений и подбора дозы иммуносупрессанта.

Ключевые слова: врожденные болезни печени, трансплантация печени, rs1800469, инфекционные осложнения.

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

ASSOCIATION BETWEEN *TGFB1* RS1800469 POLYMORPHISM AND POST-TRANSPLANT COMPLICATIONS IN PEDIATRIC LIVER RECIPIENTS

R.M. Kourabekova¹, O.E. Gichkun^{1, 2}, O.M. Tsirulnikova^{1, 2}, I.E. Pashkova¹, M.S. Vlasov¹, S.V. Meshcheryakov¹, O.P. Shevchenko^{1, 2}, S.V. Gautier^{1, 2}

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

² Sechenov University, Moscow, Russian Federation

Objective: to evaluate the association between carriage of the rs1800469 polymorphism of the *TGFB1* gene and the risk of post-transplant complications, rejection episodes, and infectious diseases in pediatric liver recipients. **Materials and methods.** The study included 219 pediatric liver recipients (92 boys, 127 girls), aged 2.4 to 204 months (median 8 months). Indications for liver transplantation (LT) were end-stage liver failure resulting from congenital or acquired liver diseases. Genotyping of the *TGFB1* rs1800469 polymorphism was performed using real-time polymerase chain reaction (PCR) with TaqMan probes. **Results.** A comparative analysis of the allele frequency of rs1800469 of the *TGFB1* gene was performed in three groups of pediatric liver recipients: (1) with versus without post-transplant complications, (2) with versus without rejection episodes, and (3) with versus without infectious complications. In all groups, allele frequencies conformed to Hardy–Weinberg equilibrium ($p > 0.05$). No significant differences in rs1800469 variant distribution were observed between recipients with and without overall complications or between those with and without rejection episodes. However, marked differences emerged between recipients with and without infectious complications: the C/C genotype was 1.9 times less frequent ($p = 0.0102$), the C allele was 1.3 times less frequent ($p = 0.0175$), and the T allele was 1.4 times more frequent ($p = 0.0175$) in the infection group. Under a dominant inheritance model, carriers of the T allele (C/T + T/T) had 2.53-fold higher odds of infection compared with those with the homozygous C/C genotype in the group of recipients with infections than in those without ($p = 0.0077$). **Conclusion.** In pediatric liver transplant recipients, the *TGFB1* polymorphic variant rs1800469 is not associated with either a complicated post-transplant course or the occurrence of graft rejection episodes. However, carriers of the T allele appear to have an increased risk of infectious complications compared with those with the homozygous C/C genotype. These findings suggest that the rs1800469 T allele may serve as a genetic marker for increased susceptibility to infections and could be considered in strategies for prevention of complications and individualized adjustment of immunosuppressive therapy.

Keywords: congenital liver diseases, liver transplantation, *TGFB1* rs1800469, infectious complications.

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация печени детям раннего возраста с терминальной печеночной недостаточностью в исходе врожденных или приобретенных заболеваний печени является единственным радикальным видом их лечения. После трансплантации могут развиваться различные виды осложнений, связанные как с иммуносупрессивной терапией, так и с предшествующим заболеванием, развитие которых зачастую может зависеть от генетических особенностей организма реципиента. Идентификация генетических маркеров, отражающих индивидуальные особенности пациента, может помочь в прогнозировании, профилактике и терапии посттрансплантационных осложнений.

В ряде исследований, включая наши работы, показано, что у детей – реципиентов печени уровень в крови трансформирующего фактора роста- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), плейотропного цитокина с профиброгенным и иммуносупрессивным действием, может быть связан с состоянием трансплантата, в частности, с

развитием отторжения или дисфункции трансплантата [1–3]. Данные факты позволяют рассматривать TGF- $\beta 1$ в качестве потенциального прогностического маркера развития посттрансплантационных осложнений. Однако причинно-следственная связь между уровнем белка и осложнением не всегда ясна: например, высокое содержание цитокина может быть как причиной, так и следствием развития фиброза [4, 5]. Возможно, что в условиях многофакторной регуляции уровня TGF- $\beta 1$ определенную роль в патогенезе осложнений может играть индивидуальная генетическая детерминированность экспрессии цитокина [6, 7].

У пациентов с различными заболеваниями, в том числе и с болезнями печени, выявлена связь уровня цитокина TGF- $\beta 1$ в крови с носительством полиморфного варианта самого гена *TGFB1* – rs1800469 [8, 9]. Однонуклеотидный полиморфизм (ОНП) rs1800469, также обозначаемый как C(–509)T, – это замена цитозина на тимин в промоторной области гена. Предполагается, что такая замена может вли-

ять на связывание с факторами транскрипции [10]. С помощью репортерного гена показано, что активность промотора, содержащего цитозин в положении –509, значительно выше, чем при замене на тимин [8]. Есть исследования, позволяющие полагать, что развитие осложнений после трансплантации солидных органов, таких как острое отторжение, фиброз трансплантата или дисфункция почек, может быть связано с носительством полиморфных аллелей гена *TGFBI* [11–13].

Роль полиморфных вариантов гена *TGFBI* в развитии инфекционных заболеваний была исследована у пациентов, инфицированных вирусами гепатита В, С, папилломы человека (HPV) и COVID-19 [14–16]. У взрослых пациентов с циррозом печени в исходе инфицирования вирусами гепатита В или С наблюдались значительные различия во встречаемости вариантов rs1800469 и rs1800470 в сравнении со здоровыми лицами, что может говорить как о предрасположенности к развитию цирроза, так и о восприимчивости к вирусам гепатитов [17–19]. Следует отметить, что данные об ассоциированных с риском аллелях, полученные в разных исследованиях, не всегда однозначны: чаще всего это аллель Т в положении –509 (rs1800469) [18–20], но также есть работы, в которых риск был связан с аллелем С [8, 17] или же таких ассоциаций совсем не было [21].

Исследований о роли полиморфизма *TGFBI* в развитии осложнений после трансплантации печени детям в доступных базах обнаружить не удалось. Наши предыдущие исследования показали, что у детей – реципиентов печени, показанием к трансплантации которых были различные врожденные и приобретенные болезни печени, частота встречаемости отдельных вариантов rs1800469, rs1800470 и rs1800471 не отличалась от таковой у здоровых людей, тогда как их редкие гаплотипы значительно чаще наблюдались у реципиентов [22]. Анализ встречаемости полиморфных локусов *TGFBI* и их гаплотипов в отдельных группах реципиентов, таких как пациенты с билиарной атрезией или с верифицированным фиброзом удаленной печени, также выявил достоверные различия со здоровыми лицами [23, 24]. Большая распространенность редких вариантов и гаплотипов полиморфных локусов гена *TGFBI* у детей с заболеваниями печени позволяет предполагать их связь не только с печеночной недостаточностью, но и с возможным развитием осложнений после трансплантации печени.

Цель настоящей работы – оценить риск развития осложнений, эпизодов отторжения и инфекционных заболеваний с носительством полиморфных вариантов rs1800469 гена *TGFBI* у детей – реципиентов печени.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе исследовано 219 детей – реципиентов печени в возрасте от 2,4 до 204 месяцев, медиана – 8 месяцев, 92 мальчика и 127 девочек. Настоящее исследование проведено в соответствии с протоколом, одобренным локальным этическим комитетом НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова.

Показанием для проведения трансплантации печени детям была терминальная стадия печеночной недостаточности, наступившая в исходе таких заболеваний печени, как атрезия желчевыводящих путей (АЖВП), гипоплазия желчевыводящих путей (ГЖВП), синдром Алажилля, синдром Кароли, болезнь Байлера и других более редких заболеваний печени, в число которых вошли синдром Криглера–Найяра, синдром Гирке, дефицит альфа 1 антитрипсина, тирозинемия, фульминантный и аутоиммунный гепатит, криптогенный цирроз и другие.

После трансплантации печени дети получали 2- или 3-компонентную иммуносупрессивную терапию, в состав которой входили такролимус, кортикостероиды и микофенолата мофетил. Плановое обследование и лечение реципиентов проводилось в соответствии с клиническими рекомендациями Российского трансплантологического общества и протоколами НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова.

В течение первого года после трансплантации у реципиентов регистрировали различные осложнения: иммунные, инфекционные, сосудистые, билиарные, хирургические и другие. Иммунные осложнения включали эпизоды острого клеточного и гуморального отторжения, которые диагностировали на основании лабораторных (повышение уровня печеночных трансаминаз и/или сывороточного билирубина) и клинических данных (иктеричность кожи и склер, ахолия/гипохолия стула, иногда кожный зуд). Инфекционные осложнения включали бактериальную кишечную инфекцию с развитием холангита, бактериальную пневмонию, генерализованную системную инфекцию с синдромом системной воспалительной реакции (ССВР), развитие перитонита на фоне перфорации/непроходимости кишечника и ЦМВ-инфекцию.

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 гена *TGFBI* 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. Используемые в работе зонды TaqMan (№ C_8708473_10) опреде-

ляют нуклеотиды в G/A локусе rs1800469, которые, соответственно, комплементарны нуклеотидам C/T на другой цепи ДНК.

Сбор данных и статистическую оценку выборки проводили с помощью программы Microsoft Excel. Анализ частот встречаемости генотипов и аллелей исследованного ОНП, силу возможного влияния генотипа на признак (отношение шансов – ОШ, его 95% доверительный интервал – ДИ) проводили с помощью программы SNPstats [22]. Частоту генотипов рассчитывали в процентах по отношению к числу людей в выборке, а частоту аллелей – к числу хромосом, по формуле: $[(2 \times \text{количество гомозигот}) + \text{количество гетерозигот}] / (2 \times \text{общее количество людей})$. Критическое значение уровня значимости принимали менее 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1 представлены демографические и клинические характеристики детей – реципиентов печени, включенных в исследование.

В исследованной группе пациентов большую часть составляли дети с врожденными холестатическими заболеваниями печени, из которых наиболее частым диагнозом была АЖВП, встречающаяся у 48% всех пациентов. Проанализированы 3 группы реципиентов: 1-я – с осложнениями (все виды) в сравнении с группой без осложнений, 2-я – с иммунными осложнениями и без, 3-я – с инфекционными осложнениями и без таковых. Во всех обследованных группах детей распределение частот аллелей rs1800469 гена *TGFBI* соответствовало закону Харди–Вайнберга ($p > 0,05$).

Для оценки возможной связи риска развития посттрансплантационных осложнений с носительством полиморфных вариантов rs1800469 гена *TGFBI* проведен сравнительный анализ частот встречаемости генотипов и аллелей указанного локуса у детей – реципиентов печени с осложненным и благоприятным течением послеоперационного периода (рис. 1).

Результаты анализа, представленные на рис. 1, не выявили статистически достоверных различий в частотах встречаемости генотипов и аллелей локуса rs1800469 между группой детей-реципиентов с различными осложнениями и без таковых в течение года после трансплантации печени.

На рис. 2 представлены результаты сравнительного анализа частоты встречаемости генотипов, аллелей изучаемых локусов в группах реципиентов с иммунными осложнениями и без таковых (на рисунке обозначены как «С отторжением» и «Без отторжения») в течение первого года после трансплантации печени.

Таблица 1

Характеристика детей – реципиентов печени

Clinical and demographic characteristics of pediatric liver recipients

Характеристика	Значение
Число реципиентов, n	219
Возраст, медиана (разброс), месяцы	8,4 (2,4–204)
Пол мужской/женский, число (%)	92 (42) / 127 (58)
Заболевания, число случаев (%)	219 (100)
АЖВП	105 (48)
ГЖВП	24 (11)
Синдром Кароли	11 (5)
Синдром Алажилля	10 (4,5)
Болезнь Байлера	10 (4,5)
Другие	59 (27)
Осложнения после ТП, число случаев (%)	
Все виды / без осложнений	131 (60) / 88 (40)
Отторжение / без такового	28 (13) / 191 (87)
Инфекции / без таковых	52 (24) / 167 (76)

Примечание. АЖВП – атрезия желчевыводящих путей; ГЖВП – гипоплазия желчевыводящих путей; ТП – трансплантация печени.

Note. АЖВП – biliary atresia; ГЖВП – biliary hypoplasia; ТП – liver transplant.

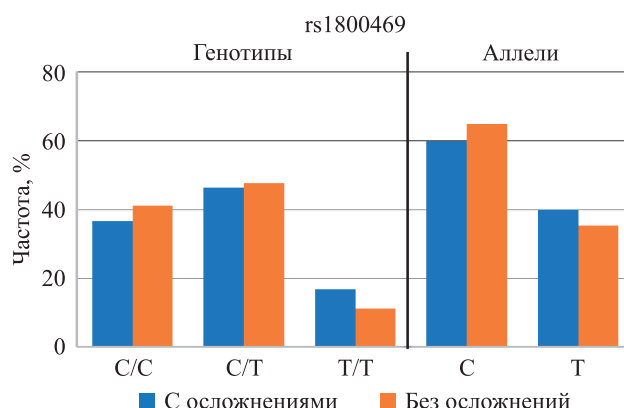


Рис. 1. Частота встречаемости генотипов и аллелей rs1800469 в группах реципиентов с осложнениями и без таковых

Fig. 1. Frequency of rs1800469 genotypes and alleles among recipients with and without complications

Представленные на рис. 2 результаты также не показали достоверных различий в частоте встречаемости генотипов и аллелей по локусу rs1800469 между группой реципиентов с эпизодами отторжения и без таковых.

Сравнение частот генотипов и аллелей полиморфного локуса rs1800469 также было проведено между группами реципиентов с инфекционными осложнениями, развившимися в течение первого года после трансплантации печени, и без таковых (рис. 3).

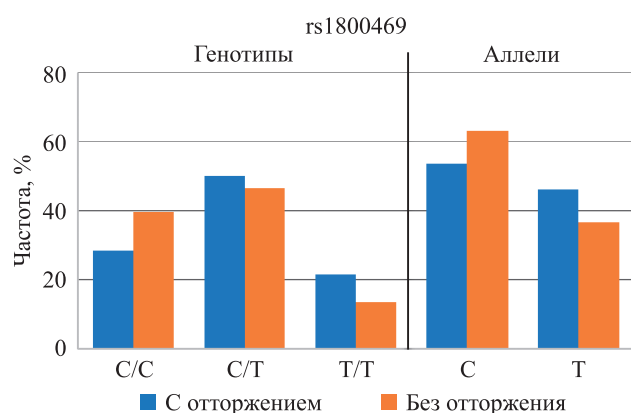


Рис. 2. Частота встречаемости генотипов и аллелей rs1800469 *TGFB1* в группах реципиентов с отторжением и без такового

Fig. 2. Frequency of *TGFB1* rs1800469 genotypes and alleles among recipients with and without graft rejection

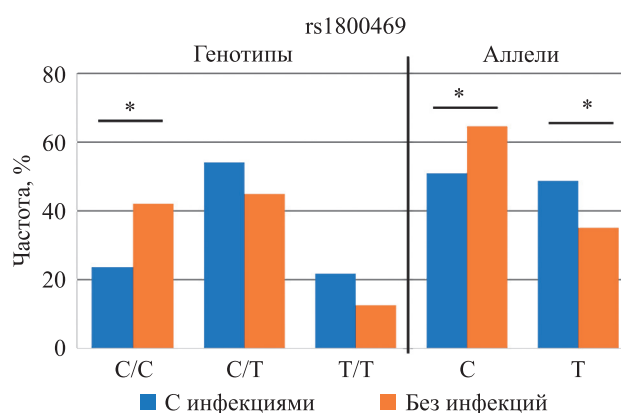


Рис. 3. Частота встречаемости генотипов и аллелей rs1800469 в группах реципиентов с инфекционными осложнениями и без таковых, * – $p < 0,05$

Fig. 3. Frequency of rs1800469 genotypes and alleles among recipients with and without infectious complications, * – $p < 0.05$

Таблица 2

Распределение генотипов rs1800469 *TGFB1* в моделях взаимодействия генов у реципиентов с инфекционными осложнениями

Distribution of *TGFB1* rs1800469 genotypes in gene–gene interaction models among liver recipients with infectious complications

Модель	Генотип	Частота, %		ОШ (95% ДИ)	Значение p
		С инфекциями	Без инфекций		
Кодоминантная	C/C	23	43	Группа сравнения	0,028*
	C/T	58	44	2,47 (1,17–5,19)	
	T/T	19	13	2,73 (1,04–7,16)	
Доминантная	C/C	23	43	Группа сравнения	0,0077*
	C/T + T/T	77	57	2,53 (1,24–5,16)	
Рецессивная	C/C + C/T	81	87	Группа сравнения	0,29
	T/T	19	13	1,57 (0,69–3,57)	
Сверхдоминантная	C/C + T/T	42	56	Группа сравнения	0,078
	C/T	58	44	1,76 (0,94–3,29)	

* – $p < 0,05$.

Между группами реципиентов с инфекционными осложнениями и без таковых наблюдались статистически достоверные различия в частоте встречаемости гомозиготного генотипа C/C и аллелей локуса rs1800469. В группе реципиентов с инфекционными осложнениями по сравнению с таковыми без данного вида осложнений носители гомозиготного генотипа C/C встречались в 1,9 раза реже ($p = 0,0102$), аллель C – в 1,3 раза реже ($p = 0,0175$), а аллель T встречался в 1,4 раза чаще ($p = 0,0175$).

Для статистической оценки распределения полиморфных генотипов rs1800469 у реципиентов с инфекционными осложнениями и без них в различных моделях взаимодействия аллельных генов (кодминантной, доминантной, рецессивной и сверх-

доминантной) были рассчитаны частоты генотипов, отношения шансов и величина ошибки (табл. 2).

В двух моделях наблюдались статистически достоверные различия между группами с инфекционным осложнением и без него: в случае модели кодминирования ОШ носительства гетерозиготного генотипа C/T выше в 2,47, а гомозиготного генотипа T/T – в 2,73 раза, чем гомозиготного варианта C/C. Для доминантной модели наследования ОШ носительства аллеля T (C/T + T/T) в 2,53 раза выше, чем гомозиготного варианта C/C в сравниваемых группах реципиентов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Развитие посттрансплантационных осложнений в определенной степени зависит от индивидуаль-

ных характеристик иммунной системы реципиента. Возможно, что полиморфный локус rs1800469 гена *TGFB1* может служить генетическим маркером, отражающим предрасположенность к развитию таких осложнений. В настоящем исследовании определены частоты встречаемости генотипов по ОНП rs1800469 у реципиентов печени с различными видами посттрансплантационных осложнений, выявлена связь с инфекционными осложнениями и рассчитан относительный шанс их развития при носительстве различных вариантов гена *TGFB1*.

В группе детей – реципиентов печени, у которых развились какие-либо серьезные осложнения в течение первого года после трансплантации, частота встречаемости генотипов и аллелей вариантов rs1800469 гена *TGFB1* статистически не отличалась от таковой у реципиентов с благоприятным течением послеоперационного периода. Часть осложнений у реципиентов были хирургическими, билиарными или сосудистыми, которые, с большой вероятностью, не связаны с иммунным ответом и цитокином TGF- β 1. Хотя отсутствие связи всех видов осложнений в целом с носительством полиморфных вариантов гена *TGFB1* выглядит вполне закономерно, в ряде исследований наблюдали ассоциацию полиморфных вариантов гена *TGFB1* с такими общими показателями, как клинические результаты трансплантации сердца [25] или выживаемость у реципиентов стволовых клеток [26]. Возможно, что в описанных случаях исследованные характеристики могут быть в некоторой степени связаны с уровнем цитокина TGF- β 1.

В группе детей – реципиентов печени, у которых развились эпизоды отторжения после трансплантации, не удалось выявить статистически достоверных различий в распределении полиморфных аллелей гена *TGFB1* по сравнению с группой без отторжения. Как указано во введении, данные о роли полиморфизма *TGFB1* в развитии отторжения после трансплантации печени детям отсутствуют, но у взрослых реципиентов солидных органов наблюдалась ассоциация полиморфных вариантов гена цитокина с отторжением [11, 25]. Следует отметить, что в нашем предыдущем исследовании также не обнаружено достоверной связи между уровнем TGF- β 1 в крови детей – реципиентов печени с эпизодами отторжения [3]. Известно, что у детей – реципиентов печени отторжение трансплантата развивается значительно реже, чем у взрослых реципиентов, поэтому количество реципиентов с эпизодами отторжения в нашем исследовании было небольшим (28 случаев), что может быть статистически недостаточным для обнаружения генетических различий. Возможно также, что роль полиморфных локусов *TGFB1* в развитии отторжения может зависеть от вида пересаживаемого

органа, возраста реципиента и его этнической принадлежности.

В настоящем исследовании выявлена связь риска развития инфекционных осложнений после трансплантации печени детям с полиморфизмом *TGFB1*: показано, что инфекционные осложнения развиваются у носителей аллеля Т (С/Т + Т/Т) rs1800469 в 2,5 раза чаще в сравнении с генотипом С/С. Следует отметить, что в нашем предыдущем исследовании не было достоверной связи между содержанием цитокина TGF- β 1 в крови детей – реципиентов печени до трансплантации, через месяц и год после нее и частотой развития посттрансплантационных инфекционных осложнений [3]. Возможно, что этот факт говорит о более высокой чувствительности генетического маркера по сравнению с белковым, определение и уровень которого может зависеть от большого числа средовых факторов.

Других публикаций, посвященных роли генетического полиморфизма *TGFB1* в развитии инфекционных осложнений после трансплантации печени у детей или взрослых реципиентов, в общедоступных базах найти не удалось. Однако исследования полиморфизма *TGFB1* у взрослых пациентов с циррозом печени в исходе инфицирования вирусами гепатита В и С показывают, что встречаемость Т-аллеля rs1800469 ассоциирована с высоким риском инфекции гепатитами в ряде популяций [8, 18, 19]. Кроме того, в этих работах показано, что у инфицированных пациентов наблюдался более высокий уровень цитокина в крови. Таким образом, полученные в нашей работе данные об ассоциации носительства Т-аллеля rs1800469 с более высокой чувствительностью к инфекционным заболеваниям в некоторой степени согласуются с результатами приведенных исследований. В то же время, как уже отмечалось, в ряде исследований не удавалось найти различий в распределении локуса rs1800469 *TGFB1* у пациентов с инфекционным гепатитом и здоровых лиц [21, 27], что может быть связано как с различиями в дизайне исследования, так и с этническим происхождением пациентов.

Суммируя полученные в настоящем исследовании результаты, можно заключить, что носительство вариантов rs1800469 гена *TGFB1* у детей – реципиентов печени не связано с неблагоприятным течением посттрансплантационного периода или риском отторжения трансплантата, но может быть связано с риском развития инфекционных осложнений после трансплантации печени. Полученный результат позволяет также рассматривать исследованный локус как потенциальный генетический маркер для прогнозирования инфекционных осложнений после трансплантации печени детям и подбора дозы иммуносуп-

рессанта для профилактики развития инфекционного заболевания.

Необходимы дальнейшие исследования для оценки прогностической эффективности определения полиморфных вариантов rs1800469 *TGFBI* в качестве маркера предрасположенности к инфекционным осложнениям после трансплантации печени детям, а также о возможной связи носительства этого локуса с потребностью в дозе иммуносупрессантов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Риск развития посттрансплантационных осложнений может быть связан с уровнем цитокина TGF-β1 и его генетическим полиморфизмом. Анализ распределения вариантов локуса rs1800469 гена *TGFBI* показал, что у детей – реципиентов печени осложненное течение посттрансплантационного периода или развитие эпизодов отторжения трансплантата не ассоциировано с исследованным локусом. Отношение шансов носительства аллеля T (C/T + T/T) в 2,5 раза выше, чем носительства гомозиготного варианта C/C в группе реципиентов с инфекционными осложнениями по сравнению с реципиентами без инфекций в посттрансплантационном периоде. Результаты исследования позволяют предполагать, что носительство аллеля T rs1800469 может увеличивать восприимчивость к инфекционным заболеваниям, и рассматривать данный локус как маркер для профилактики осложнений и подбора дозы иммуносупрессанта.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. 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 Dec; 17 (8): 757–764. doi: 10.1111/ptr.12161.
2. 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 Mar; 27 (3): 263–268. doi: 10.1007/s00383-010-2784-1.
3. Kurabekova R, Tsurulnikova O, Pashkova I, Gichkun O, Mozheyko N, Gautier S, Shevchenko O. Transforming growth factor beta 1 levels in the blood of pediatric liver recipients: Clinical and biochemical correlations. *Pediatr Transplant*. 2020 May; 24 (3): e13693. doi: 10.1111/ptr.13693.
4. 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. doi: 10.1146/annurev.immunol.24.021605.090737.
5. Valva P, Casciato P, Diaz Carrasco JM, Gadano A, Galdame O, Galoppo MC et al. The role of serum biomarkers in predicting fibrosis progression in pediatric and adult hepatitis C virus chronic infection. *PloS One*. 2011; 6 (8): e23218. doi: 10.1371/journal.pone.0023218.
6. 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 Jan; 8 (1): 93–97. doi: 10.1093/hmg/8.1.93.
7. Awad MR, El-Gamel A, Hasleton P, Turner DM, Sinnott PJ, Hutchinson IV. Genotypic variation in the transforming growth factor-beta1 gene: association with transforming growth factor-beta1 production, fibrotic lung disease, and graft fibrosis after lung transplantation. *Transplantation*. 1998 Oct 27; 66 (8): 1014–1020. doi: 10.1097/00007890-199810270-00009.
8. Wang H, Zhao Y-P, Gao C-F, Ji Q, Gressner AM, Yang Z-X, Weiskirchen R. Transforming growth factor β1 gene variants increase transcription and are associated with liver cirrhosis in Chinese. *Cytokine*. 2008 Jul; 43 (1): 20–25. doi: 10.1016/j.cyto.2008.04.013.
9. Punia V, Agrawal N, Bharti A, Mittal S, Chaudhary D, Mathur A et al. Association of TGF-β1 Polymorphism and TGF-β1 Levels With Chronic Hepatitis C and Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*. 2023 Jun 29; 15 (6): e41157. doi: 10.7759/cureus.41157. eCollection 2023 Jun.
10. Shah R, Rahaman B, Hurley CK, Posch PE. Allelic diversity in the *TGFBI* regulatory region: characterization of novel functional single nucleotide polymorphisms. *Hum Genet*. 2006 Mar; 119 (1–2): 61–74. doi: 10.1007/s00439-005-0112-y.
11. Zhang XX, Bian RJ, Wang J, Zhang QY. Relationship between cytokine gene polymorphisms and acute rejection following liver transplantation. *Genet Mol Res*. 2016 Apr 26; 15 (2): gmr.15027599. doi: 10.4238/gmr.15027599.
12. Gichkun OE, Shevchenko OP, Kurabekova RM, Mozheyko NP, Shevchenko AO. The rs1800470 Polymorphism of the *TGFBI* Gene Is Associated with Myocardial Fibrosis in Heart Transplant Recipients. *Acta Naturae*. 2021 Oct-Dec; 13 (4): 42–46. doi: 10.32607/actanaturae.11469.
13. López-Ibor JV, Citores MJ, Portoles J, Gómez-Bueno M, Sánchez-Sobrino B, Muñoz A et al. Role of TGF-β1 +869T>C polymorphism in renal dysfunction one year after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2022 Dec; 41 (12): 1672–1678. doi: 10.1016/j.healun.2022.09.004.
14. Guo P, Sun X, Feng X, Zhang C. Transforming growth factor-β1 gene polymorphisms with liver cirrhosis risk: A meta-analysis. *Infect Genet Evol*. 2018 Mar; 58: 164–170. doi: 10.1016/j.meegid.2017.12.019.
15. Trugilo KP, Cebinelli GCM, Pereira ÉR, Okuyama NCM, Cezar-Dos-Santos F, Castilha EP et al. Haplotype Structures and Protein Levels of *TGFBI* in HPV Infection and

- Cervical Lesion: A Case-Control Study. *Cells*. 2022 Dec 25; 12 (1): 84. doi: 10.3390/cells12010084.
16. Jahromi M, Al Otaibi T, Othman N, Mahmoud T, Nair P, Halim MA, Gheith O. Transforming Growth Factor- β 1 C (+869) T Codon 10 Gene Polymorphism Significantly Associated with Rates of SARS-CoV-2 in Kidney Transplant Recipients in Kuwait. *Exp Clin Transplant*. 2024 Jan; 22 (Suppl 1): 299–309. doi: 10.6002/ect.ME-SOT2023.P100.
 17. Wang H, Mengsteab S, Tag CG, Gao CF, Hellerbrand C, Lammert F et al. Transforming growth factor-beta1 gene polymorphisms are associated with progression of liver fibrosis in Caucasians with chronic hepatitis C infection. *World J Gastroenterol*. 2005 Apr 7; 11 (13): 1929–1936. doi: 10.3748/wjg.v11.i13.1929.
 18. Mohy A, Fouad A. Role of transforming growth factor- β 1 in serum and -509C>T promoter gene polymorphism in development of liver cirrhosis in Egyptian patients. *Meta Gene*. 2014 Sep 9; 2: 631–637. doi: 10.1016/j.mgene.2014.08.002.
 19. De Brito WB, Queiroz MAF, da Silva Graça Amoras E, Lima SS, da Silva Conde SRS, Dos Santos EJM et al. The *TGFBI* -509C/T polymorphism and elevated TGF- β 1 levels are associated with chronic hepatitis C and cirrhosis. *Immunobiology*. 2020 Sep; 225 (5): 152002. doi: 10.1016/j.imbio.2020.152002.
 20. Falletti E, Fabris C, Toniutto P, Fontanini E, Cussigh A, Bitetto D et al. TGF-beta1 genotypes in cirrhosis: relationship with the occurrence of liver cancer. *Cytokine*. 2008 Nov; 44 (2): 256–261. doi: 10.1016/j.cyto.2008.08.008.
 21. Wu XD, Zeng K, Gong CS, Chen J, Chen YQ. Transforming growth factor- β genetic polymorphisms on development of liver cirrhosis in a meta-analysis. *Mol Biol Rep*. 2013 Jan; 40 (1): 535–543. doi: 10.1007/s11033-012-2090-1.
 22. Kurabekova RM, Gichkun OE, Tsirulnikova 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 Jul-Sep; 15 (3): 75–81. doi: 10.32607/actanaturae.19425.
 23. Курабекова РМ, Гичкун ОЕ, Цирульникова ОМ, Пашикова ИЕ, Вакурова ЕА, Шевченко ОП, Готье СВ. У детей с билиарной атрезией высокая встречаемость редких гаплотипов гена профиброгенного цитокина *TGFBI*. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2024; 26 (3): 168–175. Kurabekova RM, Gichkun OE, Tsirulnikova OM, Pashkova IE, Vakurova EA, Shevchenko OP, Gautier SV. High incidence of rare *TGFBI* haplotypes in children with biliary atresia. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2024; 26 (3): 168–175. doi: 10.15825/1995-1191-2024-3-168-175.
 24. Цирульникова ОМ, Гичкун ОЕ, Курабекова РМ, Стаханова ЕА, Пашикова ИЕ, Вакурова ЕА, Шевченко ОП. Фиброз нативной печени у детей – реципиентов печени: связь с генетическим полиморфизмом гена *TGFBI*. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2024; 26 (4): 166–170. Tsirulnikova OM, Gichkun OE, Kurabekova RM, Stakhanova EA, Pashkova IE, Vakurova EA, Shevchenko OP. Native liver fibrosis in pediatric liver recipients: association with genetic polymorphism in the *TGFBI* gene. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2024; 26 (4): 166–170. doi: 10.15825/1995-1191-2024-4-166-170.
 25. 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 Jan 21; 5 (2): e422. doi: 10.1097/TXD.0000000000000859.
 26. Arrieta-Bolanos E, Mayor NP, Marsh SG, Madrigal JA, Apperley JF, Kirkland K et al. Polymorphism in *TGFBI* is associated with worse non-relapse mortality and overall survival after stem cell transplantation with unrelated donors. *Haematologica*. 2016 Mar; 101 (3): 382–390. doi: 10.3324/haematol.2015.134999.
 27. Larijani MS, Rad LN, Nikbin M, Bahiraei N, Javadi F, Daneshvar M et al. Impact of TGF- β 1 Gene Polymorphism (rs1800469) on Treatment Response to Pegylated Interferon/Ribavirin in Iranian Patients with Hepatitis C. *Clin Lab*. 2016; 62 (4): 609–614. doi: 10.7754/clinlab.2015.150807.

Статья поступила в редакцию 29.07.2025 г.
The article was submitted to the journal on 29.07.2025