



Риск развития фиброза печени ассоциирован с полиморфизмом и редкими гаплотипами гена *TGFB1* у детей с печеночной недостаточностью

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

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Цель исследования: определить распределение трех наиболее значимых однонуклеотидных полиморфизмов гена *TGFB1* (rs1800469, rs1800470, rs1800471) и их гаплотипов у детей с фиброзом печени.

Материалы и методы. В исследование включено 107 детей-реципиентов печени (45 мальчиков, 62 девочки) в возрасте от 3 до 73 мес. (медиана — 8 мес.). Контрольная группа состояла из 199 здоровых лиц (78 мужчин, 121 женщина) в возрасте $32,7 \pm 9,6$ года. При гистологическом исследовании удаленной перед трансплантацией печени у всех детей был диагностирован фиброз различной степени тяжести в соответствии с критериями шкалы METAVIR: 5 случаев — степень F1, 9 случаев — степень F2, 14 случаев — степень F3 и 79 случаев — степень F4. 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 заболеваний печени ($n = 16$). Указанные однонуклеотидные полиморфизмы определяли в выделенной из периферической крови геномной ДНК методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с помощью зондов TaqMan.

Результаты. У детей с фиброзом печени различной степени тяжести распределение частот изученных однонуклеотидных полиморфизмов гена *TGFB1* составляло: для rs1800469 — 38 % гомозигот GG, 42 % гетерозигот AG и 20 % гомозигот AA; для rs1800470 — 50 % AA, 29 % AG, 21 % GG; для rs1800471 — 93 % CC, 7 % GC, 0 % GG. Встречаемость однонуклеотидных полиморфизмов rs1800469 и rs1800471 соответствовала равновесию Харди — Вайнберга и не отличалась от таковой у здоровых лиц. Распределение rs1800470 у детей с фиброзом, в отличие от здоровых лиц, не соответствовало закону Харди — Вайнберга ($p = 0,00026$). Анализ показал сцепленное наследование изученных однонуклеотидных полиморфизмов. Наблюдалось пять основных сочетаний: три гаплотипа, в том числе два наиболее частых, суммарно имели около 55 % детей с фиброзом и 91 % здоровых лиц — эти показатели статистически не различались в группе пациентов и здоровых лиц. Достоверные различия выявлены в распределении двух более редких гаплотипов — A-A-C и G-G-C (соответственно rs1800469, rs1800470, rs1800471), которые у пациентов с фиброзом печени наблюдались чаще чем у здоровых лиц: соответственно, в 6,03 (95% ДИ: 3,06–11,89; $p < 0,0001$) и 3,71 (95% ДИ: 1,94–7,08; $p = 0,0001$) раза.

Выводы. У детей с фиброзом печени распределение однонуклеотидного полиморфизма rs1800470 и двух редких гаплотипов rs1800469, rs1800470, rs1800471 гена *TGFB1* значительно отличается от такового у здоровых лиц. Полиморфизм rs1800470, а также гаплотипы A-A-C или G-G-C в положении rs1800469, rs1800470, rs1800471 могут предрасполагать к развитию фиброза печени у детей с печеночной недостаточностью.

Ключевые слова: врожденные и наследственные болезни печени, атрезия и гипоплазия желчевыводящих путей, дети — реципиенты печени, rs1800469, rs1800470, rs1800471

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Курабекова Р.М., Гичкун О.Е., Цирульников О.М., Пашкова И.Е., Шевченко О.П., Готье С.В. Риск развития фиброза печени ассоциирован с полиморфизмом и редкими гаплотипами гена *TGFB1* у детей с печеночной недостаточностью. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(2):95–104. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-2-95-104>

The Risk of Developing Liver Fibrosis is Associated with Polymorphism and Rare Haplotypes of the *TGFB1* Gene in Children with End Stage Liver Disease

Rivada M. Kurabekova^{1*}, Olga Ye. Gichkun^{1,2}, Olga M. Tsirolnikova^{1,2}, Irina Ye. Pashkova¹, Olga P. Shevchenko^{1,2}, Sergey V. Gautier^{1,2}

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

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Aim: to determine the distribution of the three most significant single nucleotide polymorphisms (SNPs) of the *TGFB1* gene (rs1800469, rs1800470, rs1800471) and their haplotypes in children with liver fibrosis.

Materials and methods. The study included 107 pediatric liver recipients (45 boys, 62 girls) aged from 3 to 73 months (median — 8 months). The control group consisted of 199 healthy individuals (78 men, 121 women) aged 32.7 ± 9.6 years. During histological examination of the liver removed before transplantation, fibrosis of different severity grades was diagnosed in all children in accordance with the criteria of the METAVIR scale: 5 cases — Grade F1, 9 cases — Grade F2, 14 cases — Grade F3 and 79 cases — Grade F4. The indication for liver transplantation was end-stage liver disease: biliary atresia ($n = 61$) and hypoplasia ($n = 8$), Alagille syndrome ($n = 8$), Caroli disease ($n = 8$), Byler disease ($n = 6$) and other liver diseases ($n = 16$). SNPs were determined by real-time polymerase chain reaction using TaqMan probes in genomic DNA, isolated from peripheral blood.

Results. In children with liver fibrosis of different severity grades, the frequency distribution of the studied *TGFB1* gene SNPs was: for rs1800469 — 38 % GG homozygotes, 42 % AG heterozygotes and 20 % AA homozygotes; for rs1800470 — 50 % AA, 29 % AG, 21 % GG; for rs1800471 — 93 % CC, 7 % GC, 0 % GG. The distribution of SNPs rs1800469 and rs1800471 corresponded to the Hardy — Weinberg equilibrium and did not differ from that in healthy individuals. The distribution of rs1800470 in children with fibrosis, in contrast to healthy controls, did not correspond to the Hardy — Weinberg law ($p = 0.00026$). For the studied SNPs, linkage disequilibrium was shown; five main combinations were observed: three haplotypes, including two most common ones, were distributed, in total, in about 55 % of children with fibrosis and 91 % of healthy individuals; these frequencies were not statistically different in the group of patients and healthy individuals. Significant differences were detected in the distribution of two rarer haplotypes — A-A-C and G-G-C (respectively rs1800469, rs1800470, rs1800471), which were observed more often in patients with liver fibrosis than in healthy individuals: respectively, in 6.03 (95% CI: 3.06–11.89; $p < 0.0001$) and 3.71 (95% CI: 1.94–7.08; $p = 0.0001$) times.

Conclusions. In children with liver fibrosis, the distribution of single nucleotide polymorphism rs1800470 and two rare haplotypes rs1800469, rs1800470, rs1800471 of the *TGFB1* gene differs significantly from that in healthy individuals. Polymorphism of rs1800470, as well as haplotypes A-A-C or G-G-C at positions rs1800469, rs1800470, rs1800471, may predispose to the development of liver fibrosis in children with liver failure.

Keywords: congenital and hereditary liver diseases, biliary atresia and hypoplasia, pediatric liver recipients, rs1800469, rs1800470, rs1800471

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Kurabekova R.M., Gichkun O.Ye., Tsirolnikova O.M., Pashkova I.Ye., Shevchenko O.P., Gautier S.V. The Risk of Developing Liver Fibrosis is Associated with Polymorphism and Rare Haplotypes of the *TGFB1* Gene in Children with End Stage Liver Disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(2):95–104. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-2-95-104>

Введение

Цирроз, терминальная стадия фиброза печени, является причиной более одного миллиона ежегодных смертей в мире [1]. Фиброз развивается в ответ на повреждающее действие травмирующих, токсических или инфекционных агентов, ведет к избыточной секреции и отложению экстрацеллюлярного матрикса, в результате чего функция ткани может частично или полностью нарушаться. В регуляцию фиброза печени включены различные клетки печени, В- и Т-лимфоциты, провоспалительные и профиброгенные цитокины, одним из которых является трансформирующий фактор роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) [2, 3].

Содержание TGF- $\beta 1$ в крови и тканях при фиброзе печени может зависеть от множества факторов, в том числе может предопределяться генетически. Роль различных вариантов гена *TGFB1*

в развитии фиброза печени до конца неясна, а у детей с печеночной недостаточностью практически не исследована [4–6].

Для гена *TGFB1* характерен значительный одонуклеотидный полиморфизм (ОНП), который может играть определенную роль в развитии различных патологий [5, 7]. Наиболее значимыми считают три ОНП: rs1800469, rs1800470 и rs1800471. Полиморфизм rs1800469 — C(–509)T, замена цитозина на тимин в промоторной области, приводит к изменению связывания с факторами транскрипции; rs1800470 — T(+869)C, замена тимина на цитозин в кодоне 10, приводит к замене лейцина на пролин в молекуле белка; rs1800471 — C(+915)G, замена цитозина на гуанин в кодоне 25, ведет к замене аргинина на пролин в белковом продукте. Указанные ОНП могут приводить к различному

уровню экспрессии и активности белка TGF- β 1 в тканях [8, 9].

В нашей предыдущей работе было показано, что у детей с печеночной недостаточностью распределение гаплотипов трех указанных ОНП гена *TGFB1* значительно отличается от такового у здоровых лиц [10]. Этиология болезней печени исследованных пациентов включала как врожденные холестатические или метаболические заболевания, так и приобретенные циррозы и различные гепатиты. Разнообразие причин развития печеночной недостаточности в исследованной группе не позволило оценить вклад генетического полиморфизма *TGFB1* в патогенез болезней печени.

Цель настоящего исследования: определить распределение трех наиболее значимых однонуклеотидных полиморфизмов гена *TGFB1* (rs1800469, rs1800470, rs1800471) и их гаплотипов у детей с печеночной недостаточностью с морфологически подтвержденным фиброзом печени.

Понимание роли генетического полиморфизма *TGFB1* в развитии фиброза ткани может иметь как научное, так и практическое значение. Полученные данные могут быть использованы при создании диагностических панелей для оценки риска развития фиброза и при поиске новых мишеней для терапии фиброза.

Материалы и методы

В исследование включено 107 детей-реципиентов печени (45 мальчиков, 62 девочки) возрасте от 3 до 73 мес. (медиана — 8 мес.). Контрольная группа состояла из 199 здоровых лиц (78 мужчин, 121 женщина) в возрасте $32,7 \pm 9,6$ года.

Стадию фиброза печени определяли в морфологическом исследовании, включавшем макроскопическое описание и гистологический анализ образцов удаленной перед трансплантацией печени, в соответствии с критериями шкалы METAVIR: степень F0 — фиброз отсутствует; степень F1 — звездчатое расширение портальных трактов без образования септ; степень F2 — расширение портальных трактов с единичными портопортальными

септами; степень F3 — многочисленные портоцентральные септы без цирроза; степень F4 — цирроз. У всех детей был диагностирован фиброз различной степени тяжести: 5 случаев — F1, 9 случаев — F2, 14 случаев — F3 и 79 случаев — F4.

Показанием к трансплантации была терминальная стадия болезней печени в исходе: атрезии и гипоплазии желчевыводящих путей, синдрома Алажилля, болезни Кароли, болезни Байлера и других редких заболеваний печени, в число которых вошли синдром Криглера — Найяра, синдром Гирке, дефицит альфа 1 антитрипсина, тирозинемия, фульминантный и аутоиммунный гепатит, криптогенный цирроз. Демографические и клинические характеристики детей-реципиентов печени, включенных в исследование, представлены в таблице 1.

Включенным в исследование детям была проведена трансплантация фрагмента печени от живого родственного донора. Реципиенты получали двух- или трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию, в состав которой входили такролимус, кортикостероиды и микофенолаты. Плановое обследование и лечение пациентов проводилось в соответствии с клиническими рекомендациями Российского трансплантологического общества и протоколами Центра трансплантологии и искусственных органов им. академика 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, rs1800470, rs1800471 гена *TGFB1* тестировали методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с помощью зондов TaqMan (Applied Biosystems, США) на амплификаторе CFX96™ (Bio-Rad, США) в соответствии с инструкцией производителя.

Статистические расчеты проводили с помощью программы Microsoft Excel (Microsoft Corp., США). Анализ частот распределения генотипов исследованных ОНП, их гаплотипов и оценку неравновесного сцепления (Linkage Disequilibrium, LD) проводили с помощью программы SNPstats

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Table 1. Characteristics of patients included in the study

Параметр / <i>Parameter</i>	Значение / <i>Value</i>
Количество пациентов, <i>n</i> / <i>Number of patients, n</i>	107
Возраст, мес., <i>Me</i> (Q_{25} ; Q_{75}) / <i>Age, months, Me</i> (Q_{25} ; Q_{75})	8 (3–73)
Пол, мужской/женский, <i>n</i> (%) / <i>Gender, male/female, n (%)</i>	45 (42 %) / 62 (58 %)
Заболевания, <i>n</i> (%) / <i>Pathologies, n (%)</i>	
Атрезия желчевыводящих путей / <i>Biliary atresia</i>	61 (57 %)
Гипоплазия желчевыводящих путей / <i>Hypoplasia of the biliary tract</i>	8 (7,5 %)
Синдром Кароли / <i>Caroli syndrome</i>	8 (7,5 %)
Синдром Алажилля / <i>Alagille syndrome</i>	8 (7,5 %)
Болезнь Байлера / <i>Byler disease</i>	6 (5,5 %)
Другие / <i>Other</i>	16 (15 %)

[11]. Для подтверждения независимого распределения аллелей изучаемых полиморфизмов оценивали их соответствие закону Харди — Вайнберга. Для сравнения частот генотипов или отдельных аллелей в различных группах использовали критерий χ^2 Пирсона. Для количественного представления силы влияния возможного генотипа на признак рассчитывались отношения шансов (ОШ) и их 95%-ные доверительные интервалы (95% ДИ). Для оценки неравновесия по сцеплению рассчитывали D статистику и коэффициент корреляции r . Критическое значение уровня значимости принимали равным 0,05.

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

Результаты

Результаты генотипирования ДНК включенных в исследование детей с фиброзом печени и здоровых лиц на наличие трех полиморфных вариантов гена *TGFB1* (rs1800469, rs1800470 и rs1800471) представлены в виде частоты встречаемости различных генотипов и аллелей на рисунке 1.

Достоверные различия выявлены в распределении генотипов rs1800470 у детей с фиброзом печени и здоровых лиц (рис. 1Б): $\chi^2 = 9,4778$; $p = 0,0236$. У детей с фиброзом печени в 1,6 раза реже, чем у здоровых встречался гетерозиготный генотип AG ($p = 0,0024$). Сравнительный анализ частот встречаемости генотипов и аллелей двух других ОНП — rs1800469 (рис. 1А) и rs1800471 (рис. 1В) — не показал значимых различий в исследованных группах.

Анализ на равновесное распределение частот изученных генотипов в соответствии с законом Харди — Вайнберга представлен в таблице 2.

У детей с фиброзом печени распределение ОНП rs1800470 не соответствует равновесию Харди — Вайнберга: $\chi^2 = 13,7673$; $p = 0,00026$. Во всех остальных случаях у детей с фиброзом и у здоровых

лиц распределение трех исследованных ОНП соответствовало закону Харди — Вайнберга.

Проведен сравнительный анализ распределения частот генотипов и аллелей у детей с фиброзом печени и здоровых лиц трех ОНП в различных моделях взаимодействия аллельных генов: кодоминантной, доминантной, рецессивной и сверхдоминантной. Для каждой модели рассчитаны отношение шансов и величина ошибки встретить тот или иной генотип в группе детей с фиброзом печени в сравнении со здоровыми лицами (табл. 3).

Достоверные различия обнаружены в распределении генотипов ОНП rs1800470 в кодоминантной (ОШ = 0,49; 95% ДИ: 0,29–0,84; $p = 0,0088$) и сверхдоминантной (ОШ = 0,47; 95% 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. Во всех остальных случаях значимых различий в распределении частот генетических вариантов у детей с фиброзом и здоровых лиц в зависимости от модели взаимодействия аллельных генов не выявлено.

Исследуемые полиморфизмы локализованы в одном гене и на одной хромосоме, что повышает вероятность сцепленного наследования близлежащих локусов. Результат анализа неравновесия по сцеплению (совместного наследования локусов и формирования гаплотипов) представлен в таблице 4.

Полученный результат ожидаемо выявил статистически значимое сцепление между всеми изученными вариантами. Наибольшее сцепление характерно для пары rs1800469 — rs1800470.

В обследованных группах детей с фиброзом и здоровых лиц наблюдалось пять основных (частота встречаемости — более 1 %) сочетаний изученных ОНП. В таблице 5 представлены наблюдаемые гаплотипы в порядке снижения частоты встречаемости, сами частоты для различных групп, ОШ между пациентами и здоровыми, а также величина ошибки для рассчитанного ОШ.

Статистически значимые различия ($p < 0,05$) выявлены для гаплотипов № 3 и 4, которые наблюдались чаще у детей с фиброзом, чем у здоровых

Таблица 2. Соответствие закону Харди — Вайнберга распределения полиморфизма *TGFB1* у детей с фиброзом печени и здоровых лиц

Table 2. Compliance with the Hardy — Weinberg law of the distribution of *TGFB1* polymorphism in children with liver fibrosis and healthy individuals

Группы Groups	Однонуклеотидный полиморфизм / <i>Single nucleotide polymorphism</i>					
	rs1800469		rs1800470		rs1800471	
	χ^2	p	χ^2	p	χ^2	p
Дети с фиброзом <i>Children with fibrosis</i>	1,7648	0,23	13,7673	0,00026*	0,1236	1
Здоровые лица <i>Healthy individuals</i>	0,4246	0,64	0,0075	1	0,0837	1

Примечание: * — $p < 0,05$ (не соответствует закону Харди — Вайнберга).

Note: * — $p < 0.05$ (does not comply with the Hardy — Weinberg law).

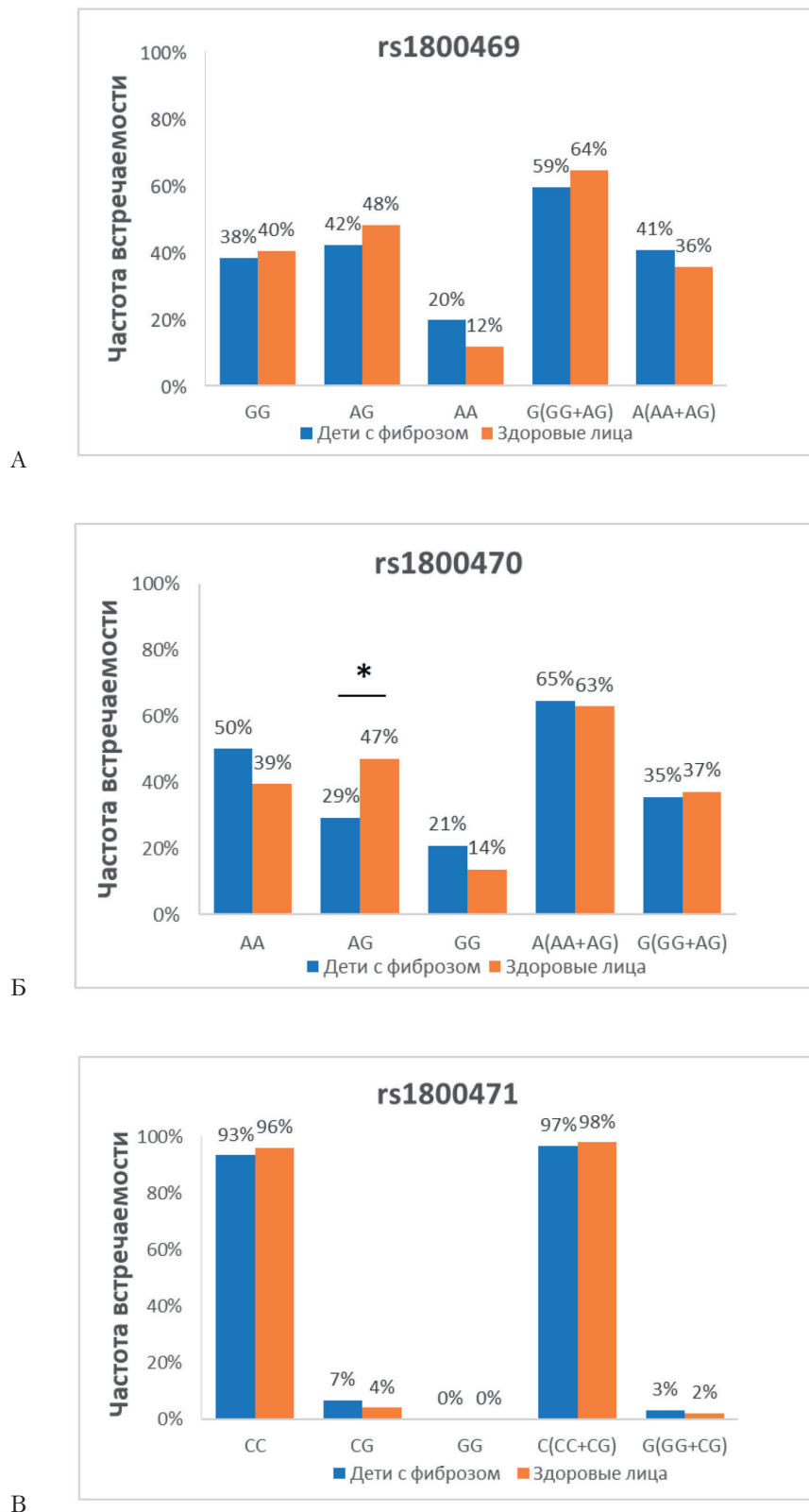


Рисунок 1. Частоты встречаемости генотипов и аллелей ОНП гена *TGFB1* — rs1800469 (А), rs1800470 (Б) и rs1800471 (В) — у детей с фиброзом печени и здоровых лиц (* — $p < 0,05$)

Figure 1. Frequency of occurrence of genotypes and alleles of the *TGFB1* gene SNPs — rs1800469 (A), rs1800470 (Б) and rs1800471 (В) — in children with liver fibrosis and healthy individuals (* — $p < 0.05$)

Таблица 3. Распределение полиморфизма *TGFB1* у детей с фиброзом печени и здоровых лиц в разных моделях

Table 3. Distribution of *TGFB1* polymorphism in children with liver fibrosis and healthy individuals in different models

ОНП / Модель SNP / Model	Генотип Genotype	Частота, % Frequency, %		ОИ (95% ДИ) OR (95% CI)	p
rs1800469		Дети с фиброзом Children with fibrosis	Здоровые лица Healthy individuals		
кодминантная codominant	GG	38,3	40,4	1,00	0,17
	AG	42,1	48	0,92 (0,55–1,55)	
	AA	19,6	11,6	1,78 (0,88–3,59)	
доминантная dominant	GG	38,3	40,4	1,00	0,72
	AG-AA	61,7	59,6	1,09 (0,67–1,77)	
рецессивная recessive	GG-AG	80,4	88,4	1,00	0,062
	AA	19,6	11,6	1,86 (0,97–3,54)	
сверхдоминантная superdominant	GG-AA	57,9	52,0	1,00	0,32
	AG	42,1	48,0	0,79 (0,49–1,26)	
rs1800470					
кодминантная codominant	AA	50,0	39,4	1,00	0,0088*
	AG	29,2	47,0	0,49 (0,29–0,84)	
	GG	20,8	13,6	1,20 (0,62–2,33)	
доминантная dominant	AA	50,0	39,4	1,00	0,076
	AG-GG	50,0	60,6	0,65 (0,40–1,05)	
рецессивная recessive	AA-AG	79,2	86,4	1,00	0,11
	GG	20,8	13,6	1,66 (0,89–3,09)	
сверхдоминантная superdominant	AA-GG	70,8	53,0	1,00	0,0024*
	AG	29,2	47,0	0,47 (0,28–0,77)	
rs1800471					
кодминантная codominant	CC	93,4	96,0	1,00	0,33
	CG	6,6	4,0	1,69 (0,59–4,79)	

Примечание: ОНП – однонуклеотидный полиморфизм; ОИ (95% ДИ) – отношение шансов (95%-ный доверительный интервал); * – $p < 0,05$.

Note: SNP – single nucleotide polymorphism; OR (95% CI) – odds ratio (95% confidence interval); * – $p < 0.05$.

Таблица 4. Статистическая оценка неравновесия по сцеплению для пар полиморфных вариантов гена *TGFB1*

Table 4. Statistical assessment of linkage disequilibrium for pairs of polymorphic variants of the *TGFB1* gene

Пары однонуклеотидных полиморфизмов Single nucleotide polymorphism pairs	D	r	p
rs1800469 – rs1800470	0,1448	0,6191	0*
rs1800469 – rs1800471	–0,0113	–0,1355	0,0001*
rs1800470 – rs1800471	0,0089	0,1066	0,002*

Примечание: * – $p < 0,05$.

Note: * – $p < 0.05$.

лиц (табл. 5). Гаплотип № 3 (A-A-C) встречался у 23,7 % детей с фиброзом, что в 6,03 раза чаще, чем у здоровых лиц ($p < 0,0001$). Гаплотип № 4 (G-G-C) встречался у 18,5 % детей с фиброзом, в 3,71 раза чаще, чем в группе здоровых ($p = 0,0001$). Суммарно, гаплотипы № 3 и 4 встречались почти у половины (42,2 %) детей с фиброзом и лишь у 7,4 % здоровых лиц.

Наиболее частые гаплотипы – № 1 и 2 (G-A-C и A-G-C) в целом были представлены у 57,8 %

детей с фиброзом и 92,6 % здоровых лиц, различия же во встречаемости каждого из гаплотипов № 1, 2 или 5 в отдельности не достигали статистической значимости.

Обсуждение

Полиморфизм *TGFB1*, гена одного из ключевых профиброгенных цитокинов, может вносить значимый вклад в развитие фиброза, однако

Таблица 5. Частоты встречаемости гаплотипов гена *TGFB1* у детей с фиброзом печени и здоровых лиц

Table 5. Frequency of occurrence of *TGFB1* gene haplotypes in children with liver fibrosis and healthy individuals

№ No.	Нуклеотид в положении <i>Nucleotide in position</i>			Частота встречаемости <i>Frequency of occurrence</i>			ОИ (95% ДИ) OR (95% CI)	<i>p</i>
	rs1800469	rs1800470	rs1800471	Всего <i>Total</i>	Дети с фиброзом <i>Children with fibrosis</i>	Здоровые лица <i>Healthy individuals</i>		
1	G	A	C	0,5268	0,3984	0,5885	1,00	
2	A	G	C	0,2724	0,146	0,3174	0,93 (0,60–1,46)	0,77
3	A	A	C	0,1006	0,2372	0,0372	6,03 (3,06–11,89)	< 0,0001*
4	G	G	C	0,0756	0,185	0,0369	3,71 (1,4–7,08)	0,0001*
5	G	G	G	0,0185	0,004	0,0175	2,14 (0,62–7,45)	0,23

Примечание: * – $p < 0,05$.

Note: * – $p < 0.05$.

у детей с фиброзом печени в исходе врожденных патологий печени его роль не исследована. В настоящей работе показано, что у детей с верифицированным фиброзом печени частота встречаемости полиморфных вариантов гена *TGFB1* значительно отличается от такового у здоровых лиц, что позволяет предполагать повышенный риск развития фиброза печени у лиц с таким генотипом.

Полученные в нашей работе частоты встречаемости ОНП rs1800469, rs1800470 и rs1800471 гена *TGFB1* у здоровых лиц согласуются с данными российских авторов и базы NCBI (база биотехнологической информации США) для европейской популяции [12–14].

Анализ частот встречаемости трех наиболее значимых ОНП гена *TGFB1* у детей с фиброзом печени показал, что распределение rs1800470 отличается от такового у здоровых людей и не соответствует равновесию Харди – Вайнберга. Неравновесное распределение генотипов может быть важным показателем медицинской значимости изучаемого локуса. У детей с фиброзом печени в 1,6 раза реже, чем в группе здоровых лиц встречался гетерозиготный генотип A/G, который в кодоминантной и сверхдоминантной моделях взаимодействия генов может служить протективным от фиброза фактором. Следует отметить, что в нашей предыдущей работе анализ распределения полиморфизма rs1800470 у 225 детей в терминальной стадии печеночной недостаточности не выявил достоверных отличий от здорового контроля, что можно объяснить отсутствием фиброза печени у части реципиентов, показанием к трансплантации которых в числе прочих были различные гепатиты и метаболические заболевания печени [10].

TGF- β 1 является витальным белком и участвует в регуляции многих ключевых клеточных процессов, поэтому значительные нарушения его

функций могут быть несовместимы с жизнью [15]. Если одиночные однонуклеотидные замены могут слабо влиять на функцию белка, то сочетание нескольких замен может уже иметь клиническое проявление. Это положение подтверждается анализом гаплотипов исследованных ОНП, который выявил значительно большие различия у детей с фиброзом и здоровыми лицами в распределении гаплотипов, чем в случае одного ОНП rs1800470.

Исследованные полиморфизмы локализованы в одном гене, и ожидаемо было выявлено неравновесие по сцеплению между всеми парами ОНП rs1800469, rs1800470 и rs1800471.

В целом, в исследованной группе наблюдалось пять основных вариантов гаплотипов, встречаемость двух из которых была значительно чаще (от 3,7 до 6 раз) у детей с фиброзом, чем у здоровых лиц. Более редкие гаплотипы A-A-C и G-G-C встречались только у 7 % здоровых лиц и у более чем 40 % детей с фиброзом, что может свидетельствовать о предрасположенности к развитию фиброза печени у обладателей данных гаплотипов. Интересно, что оба гаплотипа несут в себе один минорный аллель в первом или втором положении и два основных аллеля. Можно предположить, что минорный вариант в положении rs1800469 или rs1800470 в сочетании с двумя основными может нарушать функцию профиброгенного цитокина и предрасполагать к развитию фиброза. В то же время гаплотип с двумя минорными аллелями (A-G-C) был вторым по распространенности, которая достоверно не различалась у детей с фиброзом и здоровых лиц.

Следует отметить, что частота встречаемости наиболее распространенного гаплотипа, содержащего все три основных аллеля (G-A-C), у здоровых лиц в исследованной выборке составляла около 60 % и совпадала с данными других авторов [12, 16, 17].

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 риском развития фиброза печени у детей. Других исследований генетического полиморфизма гена *TGFB1* у детей раннего возраста с фиброзом печени в российской или в другой популяции до настоящего времени не опубликовано.

У взрослых пациентов роль полиморфизма гена *TGFB1* в развитии фиброза печени исследована в нескольких работах, однако результаты не всегда однозначны [18], что, как полагают авторы, может быть связано с этническим происхождением исследуемых пациентов. В европейской популяции выявлены ассоциации между фиброзом печени и полиморфизмом гена *TGFB1*, тогда как в ряде азиатских популяций такой связи не обнаружено. Кроме того, показано, что полиморфизм *TGFB1* может играть определенную роль в развитии миокардиального фиброза и инфаркта миокарда [13, 19].

Патологические состояния часто находятся под влиянием большого числа генетических факторов/полиморфизмов, которые индивидуально могут вносить лишь небольшую долю в общий риск и их значение сложно оценить при анализе небольших групп. Для подтверждения полученных в работе выводов необходимы независимые исследования со значительно большим количеством участников.

Настоящее исследование является наблюдательным, ретроспективным и выдвигающим гипотезу, его дизайн основан на методе «случай-контроль». Ограниченность выводов статьи может быть связана с тем, что при гетерозиготном генотипе

однозначно определить гаплотип по генотипу методом ПЦР невозможно в силу диплоидного набора хромосом. В таких случаях точное определение гаплотипа обеспечивается только секвенированием.

Генетический анализ является неинвазивным, проводится один раз в жизни, независимо от возраста и физиологического состояния, может дать информацию об индивидуальных характеристиках пациента и позволит проводить персонализированную терапию. Предрасположенность к генетическим заболеваниям может зависеть от этнического происхождения индивида, что вызывает необходимость проведения исследований в генетически гомогенных группах. Однако в нашем исследовании определение этнической принадлежности не проводилось, а полученные результаты можно отнести к открытой российской популяции.

Заключение

Развитие фиброза печени в числе других регулируется профиброгенным цитокином TGF- β 1, содержание которого в ткани может определяться, в том числе, генетическим полиморфизмом самого гена *TGFB1*. В работе исследовано распределение трех наиболее значимых полиморфизмов гена *TGFB1* (rs1800469, rs1800470 и rs1800471) и его гаплотипов у детей с фиброзом печени. Показано, что встречаемость гетерозиготного варианта (AG) rs1800470 в 1,6 раза реже, а гаплотипов A-A-C и G-G-C — в 6 и 3,7 раза чаще у детей с фиброзом печени, чем у здоровых лиц. Возможно, что генотип AG rs1800470 снижает, а гаплотипы A-A-C и G-G-C, соответствующие rs1800469, rs1800470 и rs1800471 гена *TGFB1*, повышают риск развития фиброза печени у детей с печеночной недостаточностью.

Литература / References

1. *GBD 2017 Cirrhosis Collaborators*. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(3):245–66. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30349-8
2. Wynn T.A. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J Pathol*. 2008;214(2):199–210.
3. Leask A., Abraham D.J. TGF- β signaling and the fibrotic response. *FASEB J*. 2004;18(7):816–27.
4. de Brito W.B., Queiroz M.A.F., da Silva Graça Amorim E., Lima S.S., da Silva Conde S.R.S., dos Santos E.J.M., et al. The *TGFB1* -509C/T polymorphism and elevated TGF- β 1 levels are associated with chronic hepatitis C and cirrhosis. *Immunobiology*. 2020;225(5):152002. DOI: 10.1016/j.imbio.2020.152002
5. Ge Y.Z., Wu R., Lu T.Z., Jia R.P., Li M.H., Gao X.F., 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). DOI: 10.1371/journal.pone.0093938
6. 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):62463–9. DOI: 10.18632/oncotarget.19516
7. Zhang X.X., Bian R.J., Wang J., Zhang Q.Y. Relationship between cytokine gene polymorphisms and acute rejection following liver transplantation. *Genet Mol Res*. 2016;15(2):15027599. DOI: 10.4238/gmr.15027599
8. Martelossi Cebinelli G.C., Paiva Trugilo K., Badaró Garcia S., Braão de Oliveira K. TGF- β 1 functional polymorphisms: A review. *Eur Cytokine Netw*. 2016;27(4):81–9. DOI: 10.1684/ecn.2016.0382
9. Arrieta-Bolanos E., Madrigal J.A., Shaw B.E. Novel alleles of the transforming growth factor beta-1 regulatory region and exon 1. *Tissue Antigens*. 2015;85(6):484–91. DOI: 10.1111/tan.12555
10. Kurabekova R.M., Gichkun O.E., Tsurulnikova O.M., Pashkova I.E., Fomina V.A., Shevchenko O.P., 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.19425
11. Solé X., Guinó E., Valls J., Iniesta R., Moreno V. SNPStats: A web tool for the analysis of association studies. *Bioinformatics*. 2006;22(15):1928–9. DOI: 10.1093/bioinformatics/btl268
12. Разводовская А.В., Черкашина И.И., Никулина С.Ю., Шестовицкий В.А., Воевода М.И., Максимов В.Н. и др.

- Изучение ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов rs1800470 гена трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (TGFB1) и rs231775 гена цитотоксического Т-лимфоцит-связанного иммуноглобулина 4 (CTLA4) с риском развития бронхиальной астмы. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2014;(54):23–9. [Razvodovskaya A.V., Cherkashina I.I., Nikulina S.Yu., Shestovitsky V.A., Voevoda M.I., Maksimov V.N., et al. The study of association of single nucleotide polymorphisms of rs1800470 gene of transforming growth factor $\beta 1$ (TGFB1) and rs231775 gene of cytotoxic t-lymphocyte-connected immunoglobulin 4 (CTLA4) with the risk of bronchial asthma development. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2014;(54):23–9. (In Russ.)].
13. Барсова Р.М., Титов Б.В., Матвеева Н.А., Фаворов А.В., Рыбалкин И.Н., Власик Т.Н. и др. Участие гена *TGFB1* в формировании предрасположенности к инфаркту миокарда. *Acta Naturae*. 2012;4(2):76–82. [Barsova R.M., Titov B.V., Matveeva N.A., Favorov A.V., Rybalkin I.N., Vlasik T.N., et al. Involvement of the *TGFB1* gene in the formation of predisposition to myocardial infarction. *Acta Naturae*. 2012;4(2):76–82. (In Russ.)].
 14. NCBI db SNP. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=tgfb1>
 15. Li M.O., Wan Y.Y., Sanjabi S., Robertson A.K., Flavell R.A. Transforming growth factor-beta regulation of immune responses. *Annu Rev Immunol*. 2006;24:99–146. DOI: 10.1146/annurev.immunol.24.021605.090737
 16. Судомоина М.А., Сухинина Т.С., Барсова Р.М., Фаворов А.В., Шахнович Р.М., Титов Б.В. и др. Комплексный анализ ассоциации полиморфизма генов воспаления с инфарктом миокарда. *Молекулярная биология*. 2010;44(3):463–71. [Sudomoina M.A., Sukhinina T.S., Barsova R.M., Sakhnovich R.M., Titov B.V., et al. Complex analysis of association of inflammation gene polymorphisms with myocardial infarction. *Molecular Biology*. 2010;44(3):463–471. (In Russ.)].
 17. Iriyoda T.M.V., Flauzino T., Costa N.T., Lozovoy M.A.B., Reiche E.M.V., Simão A.N.C. 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. 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;58:164–70. DOI: 10.1016/j.meegid.2017.12.019
 19. Gichkun O.E., Shevchenko O.P., Kurabekova R.M., Mozheiko N.P., Shevchenko A.O. The rs1800470 polymorphism of the *TGFB1* gene is associated with myocardial fibrosis in heart transplant recipients. *Acta Naturae*. 2021;13(4):42–6. DOI: 10.32607/actanaturae.11469

Сведения об авторах

Курабекова Ривада Мусабековна* — доктор биологических наук, главный научный сотрудник отдела регуляторных механизмов в трансплантологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: kourabr@yandex.ru; 123182, г. Москва, ул. Щукинская, 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8369-1086>

Гичкун Ольга Евгеньевна — кандидат медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник отдела регуляторных механизмов в трансплантологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; доцент кафедры трансплантологии и искусственных органов Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: gichkunoe@yandex.ru; 123182, г. Москва, ул. Щукинская, 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3475-3161>

Цирульников Ольга Мартеновна — доктор медицинских наук, профессор, врач-терапевт терапевтического отделения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры трансплантологии и искусственных органов Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: tsiroulnikova@mail.ru; 123182, г. Москва, ул. Щукинская, 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3965-5277>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Information about the authors

Rivada M. Kurabekova* — Dr. Sci. (Biol.), Chief Researcher of the Department of Regulatory Mechanisms in Transplantation, V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantation and Artificial Organs. Contact information: kourabr@yandex.ru; 123182, Moscow, Schoukinskaya str., 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8369-1086>

Olga Ye. Gichkun — Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Department of Regulatory Mechanisms in Transplantation, V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantation and Artificial Organs; Associate Professor of the Department of Transplantation and Artificial Organs of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: gichkunoe@yandex.ru; 123182, Moscow, Schoukinskaya str., 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3475-3161>

Olga M. Tsiroulnikova — Dr. Sci. (Med.), Professor, Physician of the Therapeutic Department, V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantation and Artificial Organs; Professor of the Department of Transplantation and Artificial Organs of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: tsiroulnikova@mail.ru; 123182, Moscow, Schoukinskaya str., 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3965-5277>

Пашкова Ирина Евгеньевна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник центра персонифицированных трансляционных технологий лечения критических состояний, заведующая отделением педиатрии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: irish7@inbox.ru;
123182, г. Москва, ул. Щукинская, 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0871-429X>

Шевченко Ольга Павловна — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела регуляторных механизмов в трансплантологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры трансплантологии и искусственных органов Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: transplant2009@mail.ru;
123182, г. Москва, ул. Щукинская, 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6964-6465>

Готье Сергей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий кафедрой трансплантологии и искусственных органов Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: gautier@list.ru;
123182, г. Москва, ул. Щукинская, 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0633-678X>

Irina Ye. Pashkova — Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher at the Center for Personalized Translational Technologies for the Treatment of Critical Conditions, Head of the Department of Pediatrics, V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs.
Contact information: irish7@inbox.ru;
123182, Moscow, Schoukinskaya str., 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0871-429X>

Olga P. Shevchenko — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Regulatory Mechanisms in Transplantology, V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs; Professor of the Department of Transplantology and Artificial Organs of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: transplant2009@mail.ru;
123182, Moscow, Schoukinskaya str., 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6964-6465>

Sergey V. Gautier — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Medical Sciences, director, V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs; Head of the Department of Transplantology and Artificial Organs of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: gautier@list.ru;
123182, Moscow, Schoukinskaya str., 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0633-678X>

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Цирульникова О.М., Шевченко О.П.
Сбор и обработка материалов: Курабекова Р.М., Гичкун О.Е., Пашкова И.Е.
Статистическая обработка: Курабекова Р.М., Гичкун О.Е.
Написание текста: Курабекова Р.М., Гичкун О.Е., Шевченко О.П.
Редактирование: Цирульникова О.М., Готье С.В.
Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом: Курабекова Р.М.

Authors' contributions

Concept and design of the study: Tsirolnikova O.M., Shevchenko O.P.
Collection and processing of the material: Kurabekova R.M., Gichkun O.Ye., Pashkova I.Ye.
Statistical processing: Kurabekova R.M., Gichkun O.Ye.
Writing of the text: Kurabekova R.M., Gichkun O.Ye., Shevchenko O.P.
Editing: Tsirolnikova O.M., Gautier S.V.
Proof checking and approval with authors: Kurabekova R.M.

Поступила: 31.05.2024 Принята: 25.09.2024 Опубликовано: 30.04.2025
Submitted: 31.05.2024 Accepted: 25.09.2024 Published: 30.04.2025