

С. А. Красуцкая
**АССОЦИАЦИЯ МЕЖДУ ПОЛИМОРФИЗМОМ РЕЦЕПТОРОВ TLR-4
ДОНОРА И РИСКОМ ОСТРОГО ОТТОРЖЕНИЯ ПОСЛЕ
ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ**

*Научный руководитель врач Д. Ю. Ефимов**

Кафедра трансплантологии БелМАПО,

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

**РНПЦ Трансплантации органов и тканей, УЗ «9-я ГКБ», г. Минск*

***Резюме.** В статье приведены результаты исследования, посвященного изучению наличия взаимосвязи между полиморфизмом рецепторов TLR-4 и частотой развития острого отторжения у 53 пациентов после ортотопической трансплантации печени в Республике Беларусь.*

***Ключевые слова:** острое отторжение, трансплантация печени, полиморфизм рецепторов TLR-4.*

***Resume.** The article presents the results of a study, which has been dedicated to research of the presence of interconnection between polymorphism of TLR-4 receptors and the frequency of acute rejections in 53 patients after orthotopic liver transplantation in Republic of Belarus.*

***Key words:** acute rejection, liver transplantation, TLR-4 polymorphism.*

Актуальность. В настоящее время не существует простого и быстрого метода, который позволил бы прогнозировать успешность трансплантации органов и тканей и развитие осложнений. Этот факт создает предпосылки для проведения исследований с целью поиска предикторов различных посттрансплантационных состояний. Одной из тем исследований является изучение роли толл-подобных рецепторов (Toll-like Receptor, TLR) в развитии острого отторжения. TLR рецепторы представляют собой семейство паттерн-распознающих рецепторов. В настоящее время известно о наличии 13 типов данных рецепторов у млекопитающих, из них 10 функциональных типов (TLR-1 – TLR-10) были широко изучены у человека [4]. TLR рецепторы экспрессированы как на клетках периферической иммунной системы, так и на клетках многих органов. Данные рецепторы активируются в присутствии патоген ассоциированных молекулярных паттернов, которые появляются при наличии бактериальной или вирусной инфекции, и молекулярных паттернов, ассоциированных с повреждением, являющихся результатом повреждения клеток организма [3, 5].

Рецепторы TLR-4 широко представлены в печени и участвуют в развитии иммунного ответа при различных патологических процессах. В исследованиях было показано, что данные рецепторы играют ключевую роль в развитии отторжения и иммунологической толерантности [2, 6]. Некоторые авторы выявили взаимосвязь между полиморфизмом некоторых единичных нуклеотидных последовательностей (ЕНП) рецепторов TLR-4 и выраженной дисфункцией трансплантата печени, но исследований с однозначными выводами на данный момент нет [1].

Цель: оценить взаимосвязь между полиморфизмом некоторых единичных нуклеотидных последовательностей рецепторов TLR-4 и частотой развития острого отторжения после трансплантации печени в Республике Беларусь.

Задачи:

1. Изучить взаимосвязь между полиморфизмом ЕНП rs5030717, rs913930 и rs11536865 гена TLR-4 рецептора и острым отторжением печени.

Материал и методы. В проспективное, случай-контроль, сплошное исследование включены 53 пациента старше 18 лет, перенесших ортотопическую трансплантацию печени (ОТП) от донора со смертью мозга в период с февраля 2013 по февраль 2014 года.

Критерии включения: трансплантация печени от умершего донора со стандартными критериями (уровень АСТ и АЛТ менее 200, жировой гепатоз менее 40%, уровень натрия до 165 мколь/л, возраст до 60 лет, применение вазопрессоров допусклось).

Критерии исключения: трансплантация от родственного донора, редуцированный трансплантат, возраст реципиента менее 18 лет.

После констатации смерти мозга у умершего донора выполняли взятие пробы цельной крови из периферической вены в пробирку с антикоагулянтом с выделением в последующем ДНК и секвенированием генов TLR-4 в ЕНП rs11536865,

rs5030717 и rs913930 с использованием анализатора 3500 Genetic Analyzer, «Life technologies», USA. Острое отторжение оценивалось по стандартным Banff критериям по результатам гистологического исследования.

Результаты и их обсуждение. В данной когорте ЕНП rs11536865 была моноаллельной (GG генотип); в то время как rs5030717 и rs913930 были представлены 3 генотипами (AA, AG, GG и TT, TC, CC, соответственно).

Изучение частоты встречаемости выявленных генотипов показало, что в rs913930 66% доноров имели генотип TT, 28,3% были гетерозиготами CT с минорной аллелью C и 5,7% были гомозиготами CC (рис. 1).

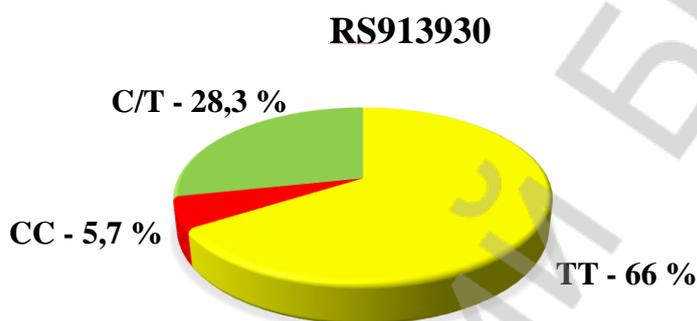


Рисунок 1 – Частота встречаемости генотипов CC, TT и C/T в ЕНП rs913930

В rs 5030717 83% доноров имели генотип AA, 11,3% были гетерозиготами AG с минорной аллелью A и 5,7% были гомозиготами GG (рис. 2).

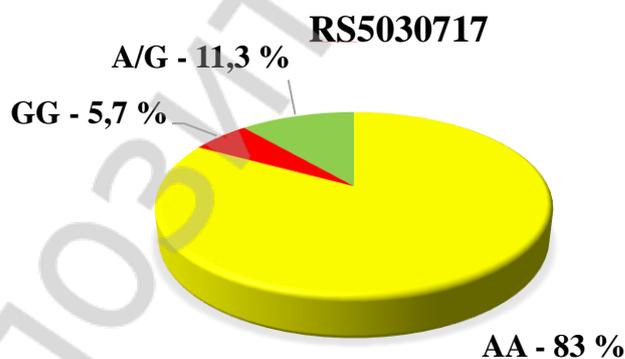


Рисунок 2 – Частота встречаемости генотипов AA, GG и A/G в ЕНП rs5030717

Все случаи rs11536865 имели клинически не значимый генотип GG (100%) (рис. 3).

RS11536865

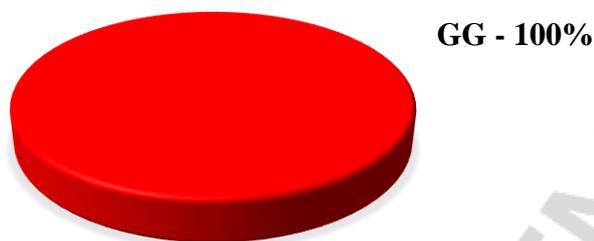


Рисунок 3 – Частота встречаемости генотипа GG в ЕНП rs11536865

Острое отторжение в раннем периоде после трансплантации печени развилось у 14 (26,4%) пациентов.

Анализ пропорций пациентов с острым отторжением по отношению к генотипу rs5030717 показал отсутствие ассоциации между риском развития острого отторжения и полиморфизмом rs5030717 гена ТЛР-4 (Fisher exact test, $p=0,5$; таблица 1).

Таблица 1. Ассоциация острого отторжения с аллелями и генотипами rs5030717 гена ТЛР-4

	Аллели (n=106)		Генотипы (n=53)		
	A (n= 94)	G (n=12)	AA (n=44)	A/G (n= 6)	GG (n= 3)
Острое отторжение	25	3	12	1	1
Неосложненное течение	69	9	32	5	2
p	0,6		0,6		
			0.5		
			0.4		

Пропорция пациентов с острым отторжением после трансплантации печени от донора с минорной аллелью С rs913930 гена ТЛР-4, 2/18 (11,1%) была значительно меньше, чем при пересадке от донора с аллелью Т, 12/35 (34,2%) ($\chi^2 = 2,95$; Fisher exact test, $p=0,07$).

Анализ изучаемых ассоциаций с rs913930 подтвердил тенденцию к меньшему риску развития острого отторжения у пациентов с трансплантатом носителем аллели С rs913930 гена ТЛР-4 (Fisher test, $p=0,07$) и выявил потенциально протективную роль генотипа СС (Fisher тест, $p=0,02$) (табл. 2).

Таблица 2. Ассоциация острого отторжения с аллелями и генотипами rs913930 гена ТЛР-4

	Аллели (n=106)		Генотипы (n=53)		
	С (n= 21)	Т (n=85)	СС (n=3)	С/Т (n=15)	ТТ (n=35)
Острое отторжение	2	24	0	2	12
Неосложненное течение	19	61	3	13	23
р	0,07		0,07		
				0.02	
				0.3	

Выводы:

1 В результате исследования была показана потенциальная защитная роль полиморфизма гена TLR-4 в последовательности rs913930, а именно аллели С и генотипа СС, в раннем периоде после трансплантации печени.

2 При пересадке печени от донора с аллелью Т rs913930 гена TLR-4 наблюдался больший риск развития острого отторжения.

3 Ассоциация полиморфизма генотипа rs5030717 гена TLR-4 с острым отторжением выявлена не была.

S. A. Krasutskaya

ASSOCIATION BETWEEN DONOR TLR-4 POLYMORPHISM AND ACUTE REJECTION AFTER LIVER TRANSPLANTATION

Tutor D. Y. Efimov*

*Transplantology Department of BelMAPGE,
Belarusian State Medical University, Minsk*

**RSPC Transplantation of organs and tissues, "9th City Clinical Hospital", Minsk*

Литература

1. Donor Polymorphisms of TLR4 Associated with Graft Failure in Liver Transplant Recipients./ S. William Oetting, Weihua Guan, P. David Schladt, et al. // Liver Transpl. – 2012. – №18 (12). – P.1399–1405.
2. Hepatic ischemia/reperfusion injury involves functional TLR4 signaling in nonparenchymal cells / A. Tsung, R. A. Hoffman, K. Izuishi, et al. // J. Immunol. – 2005. – №175. – P.7661–7668.
3. Iwasaki, A. Toll-like receptor control of the adaptive immune responses / A. Iwasaki, R. Medzhitov // Nat. Immunol. – 2004. – №5 (10). – P. 987.
4. Seki, E. Toll-like receptors and adaptor molecules in liver disease: update / E. Seki, D. A. Brenner // Hepatology. – 2008. – №48. – P.322–335.

70-я Международная научно-практическая конференция студентов и молодых учёных
"Актуальные проблемы современной медицины и фармации - 2016"

5. TLR11 activation of dendritic cells by a protozoan profilin-like protein / F. Yarovinsky, D. Zhang, J. F. Andersen, et al. // *Science*. – 2005. – №308. – P. 1626.
6. Wiest, R. Bacterial translocation (BT) in cirrhosis / R. Wiest, G. Garcia-Tsao // *Hepatology*. – 2005. – №41. – P.422–433.