



POLAND



POLAND

## ГИГИЕНИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ ВИТАМИН-D СТАТУСА, ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА И НУТРИТИВНЫХ ФАКТОРОВ ПРИ ДЕРМАТО-РЕСПИРАТОРНОМ СИНДРОМЕ У ДЕТЕЙ

**Каттаева Дилбар Рустамовна**

Национальный детский медицинский центр,  
Ташкентский государственный медицинский университет,  
г.Ташкент Узбекистан

<https://doi.org/10.5281/zenodo.18770019>

### Введение

Проблема сочетанной аллергической патологии, объединяемой понятием «дермато-респираторный синдром» (ДРС), остается одной из наиболее актуальных в современной педиатрии и гигиене детей и подростков. ДРС характеризуется стадийным развитием аллергического воспаления («атопический марш»), начинающегося с атопического дерматита (АД) и трансформирующегося в респираторные формы — аллергический ринит (АР) и бронхиальную астму (БА). Эпидемиологические данные свидетельствуют о неуклонном росте данной патологии, особенно в регионах с высокой антропогенной нагрузкой и климатогеографическими особенностями, к которым относится Республика Узбекистан.

Современные представления о патогенезе ДРС выходят за рамки классических иммунологических механизмов, акцентируя внимание на барьерной дисфункции и генетической предрасположенности. Особый научный интерес представляет роль витамина D (25(OH)D) как мощного иммуномодулятора, регулирующего экспрессию генов, ответственных за целостность эпителиального барьера и антимикробную защиту. Несмотря на высокую инсоляцию региона, парадокс широкой распространенности гиповитаминоза D среди детского населения Узбекистана требует глубокого гигиенического анализа.

Кроме того, течение ДРС во многом определяется генетическим фоном. Полиморфизмы генов, кодирующих матриксные металлопротеиназы (MMP-9) и трансформирующий ростовой фактор бета (TGF- $\beta$ 1), могут играть ключевую роль в процессах тканевого ремоделирования и хронизации воспаления. Однако влияние данных генетических факторов в сочетании с нутритивным статусом и дефицитом микронутриентов на формирование ДРС у детей узбекской популяции изучено недостаточно.



**Цель исследования:** разработка мер по профилактике и коррекции питания ДРС у детей на основе комплексной оценки обеспеченности витамином D, полиморфизма генов-кандидатов (*MMP-9*, *TGF-β1*) и фактического питания.

### **Материалы и методы**

Исследование было выполнено в дизайне одномоментного (поперечного) аналитического исследования. Объектом наблюдения стал 151 ребенок в возрасте от 3 до 18 лет с верифицированным диагнозом дермато-респираторного синдрома (сочетание атопического дерматита с респираторными проявлениями), находившийся на обследовании и лечении в профильных стационарах г. Ташкента. Контрольную группу составили 50 практически здоровых сверстников аналогичного возраста.

Клинико-аллергологическое обследование включало оценку тяжести течения АД по шкале SCORAD, контроль симптомов астмы (ACT-тест/с-ACT), спирометрию и определение уровня фракционного оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) как маркера эозинофильного воспаления дыхательных путей.

Лабораторный этап включал определение концентрации 25(OH)D в сыворотке крови методом иммунохемилюминесцентного анализа (CLIA). Статус витамина D классифицировался согласно международным рекомендациям: дефицит (<20 нг/мл), недостаточность (20–30 нг/мл) и норма (>30 нг/мл).

Молекулярно-генетическое исследование проводилось на образцах геномной ДНК, выделенной из лейкоцитов периферической крови. Генотипирование полиморфных локусов генов *MMP-9* и *TGF-β1* осуществлялось методом полимеразной цепной реакции с последующим анализом полиморфизма длин рестриционных фрагментов (ПЦР-ПДРФ).

Гигиеническая оценка питания проводилась методом 24-часового воспроизведения рациона с расчетом нутриентного состава (белки, жиры, углеводы, микроэлементы) и его соответствия физиологическим потребностям. Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics v.26. Рассчитывались отношение шансов (OR) и 95% доверительный интервал (CI) для оценки риска.

### **Результаты исследования**

Как показали наши исследования, анализ обеспеченности витамином D выявил крайне неблагоприятную ситуацию: у 84,7% детей основной



группы диагностирован уровень 25(OH)D ниже оптимального. При этом тяжелый дефицит ( $<10$  нг/мл) достоверно чаще встречался у детей с тяжелым течением ДРС (SCORAD  $>40$  баллов) и неконтролируемой бронхиальной астмой. Установлена значимая отрицательная корреляционная связь ( $r = -0,62$ ;  $p < 0,001$ ) между уровнем сывороточного витамина D и маркерами аллергического воспаления (уровень общего IgE, FeNO). Это подтверждает гипотезу о том, что гиповитаминоз D способствует снижению толерантности иммунной системы и персистенции воспаления.

Результаты молекулярно-генетического анализа показали наличие ассоциации между изученными полиморфизмами и фенотипом заболевания. При анализе гена *MMP-9* выявлено, что носительство мутантного аллеля и гомозиготного генотипа (в сравнении с «диким» типом) ассоциировано с более ранним манифестированием атопического марша и склонностью к тяжелому течению кожных проявлений. *MMP-9* участвует в деградации экстрацеллюлярного матрикса, и его гиперэкспрессия на фоне генетического полиморфизма приводит к нарушению барьерной функции кожи и слизистых, облегчая проникновение аллергенов.

В отношении гена *TGF- $\beta$ 1* установлено, что определенные генотипы (в частности, полиморфизм в промоторной области) коррелируют с процессами ремоделирования бронхов и снижением показателей функции внешнего дыхания (ОФВ1) у детей с астматическим компонентом ДРС.

Важной находкой исследования стало выявление синергического эффекта: у детей с сочетанием «генетического риска» (неблагоприятные генотипы *MMP-9/TGF- $\beta$ 1*) и дефицита витамина D ( $<20$  нг/мл) риск тяжелого течения заболевания возрастал в 3,5 раза (OR=3.5; 95% CI: 1.8–6.7) по сравнению с детьми, имеющими аналогичные генотипы, но нормальный уровень витамина D.

Анализ фактического питания показал выраженный дисбаланс рациона: дефицит потребления кальция, магния и цинка на фоне избыточного потребления простых углеводов. Доказано, что дефицит микронутриентов усугубляет оксидативный стресс и поддерживает хроническое воспаление.

### Обсуждение

Полученные данные позволяют сформулировать концепцию комплексного влияния генетических и средовых факторов на



POLAND



POLAND

формирование ДРС. Генетическая предрасположенность (полиморфизмы *MMP-9*, *TGF-β1*) создает фон, на котором дефицит витамина D выступает в роли триггера, реализующего патологический сценарий. Витамин D не только регулирует кальциевый гомеостаз, но и напрямую влияет на экспрессию генов, ответственных за синтез белков плотных контактов (филаггрин, клаудины) и продукцию антимикробных пептидов. В условиях его дефицита генетически детерминированная слабость барьерных функций реализуется в полной мере.

Практическая значимость работы заключается в обосновании персонализированного подхода. Детям с ДРС, особенно имеющим отягощенный семейный анамнез, рекомендован скрининг на уровень 25(OH)D и, по показаниям, генетическое тестирование.

### **Заключение**

1. Дефицит витамина D является широко распространенным и клинически значимым фактором риска прогрессирования дермато-респираторного синдрома у детей в Узбекистане.

2. Полиморфизмы генов *MMP-9* и *TGF-β1* выступают независимыми предикторами тяжести заболевания, определяя степень поражения кожных покровов и ремоделирования дыхательных путей.

3. Разработанные гигиенические рекомендации, включающие коррекцию статуса витамина D с учетом генетических особенностей и оптимизацию микронутриентного состава рациона, являются патогенетически обоснованной стратегией вторичной профилактики ДРС.

