



ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ MMP-9, TGF- β 1 И ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ВИТАМИНОМ D В ФОРМИРОВАНИИ ДЕРМАТО-РЕСПИРАТОРНОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ

Каттаева Дилбар Рустамовна

Национальный детский медицинский центр,
Ташкентский государственный медицинский университет Узбекистан
<https://doi.org/10.5281/zenodo.18769982>

Введение

Дермато-респираторный синдром (ДРС) у детей представляет собой сложный фенотип атопической болезни, характеризующийся прогрессивным течением и высоким риском инвалидизации. Одной из нерешенных проблем современной педиатрии является раннее прогнозирование трансформации кожных проявлений (атопического дерматита) в системные респираторные нарушения (бронхиальную астму). Традиционные маркеры (IgE общий, эозинофилия) обладают высокой чувствительностью, но недостаточной специфичностью для прогноза тяжести течения.

В последние годы внимание исследователей сосредоточено на генетических детерминантах, регулирующих ремоделирование тканей и иммунный ответ. Особый интерес представляют гены матриксных металлопротеиназ (MMP-9), ответственных за деградацию экстрацеллюлярного матрикса, и трансформирующего ростового фактора бета (TGF- β 1), ключевого регулятора фиброза и толерантности. Кроме того, накапливаются данные о том, что реализация генетического риска возможна только при наличии определенных средовых триггеров, среди которых ведущую роль играет дефицит витамина D — мощного эпигенетического регулятора.

Цель исследования: оценить прогностическую значимость полиморфизма генов MMP-9 (A-8202G) и TGF- β 1 (Arg25Pro) в сочетании со статусом витамина D для определения риска тяжелого течения дермато-респираторного синдрома у детей.

Материалы и методы

В исследование включен 151 пациент детского возраста (от 3 до 18 лет) с верифицированным диагнозом ДРС, находившийся на лечении в специализированном стационаре (г. Ташкент). Группу контроля составили 50 здоровых детей, сопоставимых по полу и возрасту. Клинические методы включали оценку индекса SCORAD (для дерматита), тесты контроля астмы



(АСТ/с-АСТ) и спиromетрию. Молекулярно-генетическое исследование проводилось на ДНК, выделенной из венозной крови. Методом ПЦР с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПЦР-ПДРФ) изучены полиморфные локусы:

1. **Gene MMP-9:** полиморфизм А-8202G (промоторная область).

2. **Gene TGF- β 1:** полиморфизм Arg25Pro (экзон 1). Статус витамина D оценивали по уровню 25(OH)D в сыворотке крови (метод ИХЛА). Статистический анализ включал расчет распределения частот аллелей и генотипов, проверку равновесия Харди-Вайнберга и расчет отношения шансов (Odds Ratio, OR).

Результаты исследования

Анализ распределения генотипов по полиморфизму **А-8202G гена MMP-9** показал статистически значимые различия между основной группой и контролем. Среди детей с ДРС частота встречаемости аллеля G и гетерозиготного генотипа AG была достоверно выше, чем в популяции здоровых детей. При стратификации пациентов по тяжести течения выявлено, что носители аллеля G (генотипы AG и GG) имели достоверно более высокие показатели индекса SCORAD (средний балл $42,5 \pm 3,4$ против $28,1 \pm 2,9$ у носителей генотипа AA; $p < 0.05$). Это подтверждает роль гиперэкспрессии *MMP-9* в разрушении белков кожно-эпидермального барьера, что облегчает проникновение аллергенов и поддерживает хроническое воспаление кожи.

Анализ полиморфизма **Arg25Pro гена TGF- β 1** выявил ассоциацию с респираторным компонентом синдрома. Генотип Pro/Pro (вариант с заменой аргинина на пролин) чаще встречался у детей с неконтролируемым течением бронхиальной астмы и сниженными показателями ОФВ1 (объем форсированного выдоха за 1 секунду). *TGF- β 1* является ключевым цитокином, регулирующим синтез коллагена и фиброз; изменение его активности на фоне мутации предрасполагает к раннему ремоделированию дыхательных путей (утолщение базальной мембраны), что клинически проявляется тяжелой обструкцией.

Роль витамина D как модификатора риска: Средний уровень 25(OH)D в исследуемой когорте составил $19,2 \pm 4,8$ нг/мл, что соответствует дефициту. Был проведен анализ взаимодействия «ген-среда». Установлено, что у детей-носителей генотипов риска (*MMP-9* AG/GG или *TGF- β 1* Pro/Pro), имеющих нормальный уровень витамина D (>30 нг/мл), клинические проявления были достоверно мягче, чем у носителей тех же генотипов, но



с дефицитом витамина D. Расчет отношения шансов показал, что сочетание «Генетический риск + Дефицит витамина D» увеличивает вероятность развития тяжелых форм ДРС в 4,2 раза (OR=4.2; 95% CI: 2.1–8.5), в то время как изолированный генетический риск повышает вероятность только в 1,8 раза.

Обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют о том, что генетическая предрасположенность к нарушению барьерных функций (*MMP-9*) и ремоделированию тканей (*TGF-β1*) не является фатальной. Витамин D, воздействуя на VDR-рецепторы, способен модулировать экспрессию данных генов, подавляя избыточный синтез металлопротеиназ и нормализуя баланс профибротических факторов. Дефицит 25(OH)D в детской популяции Узбекистана выступает мощным эпигенетическим фактором, «включающим» патологические генетические программы. Следовательно, своевременная коррекция D-статуса может рассматриваться как метод нивелирования генетической предрасположенности.

Заключение

1.Полиморфизм A-8202G гена *MMP-9* ассоциирован с тяжестью кожных проявлений (атопический дерматит), а полиморфизм Arg25Pro гена *TGF-β1* является предиктором неблагоприятного течения респираторного компонента (бронхиальная астма) в структуре дермато-респираторного синдрома.

2.Дефицит витамина D является критическим фактором, усиливающим фенотипическую реализацию генетического риска.

3.Внедрение молекулярно-генетического типирования в сочетании с мониторингом уровня 25(OH)D рекомендуется для выделения группы высокого риска среди детей с ранними проявлениями аллергии для проведения таргетной профилактики и предотвращения трансформации болезни в тяжелые формы