Каттаева Дилбар Рустамовна – соискатель
Ташкентский государственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)
Национальный детский медицинский центр (Ташкент, Узбекистан)

НУТРИГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ДЕРМАТО-РЕСПИРАТОРНОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ: ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ СТАТУСА ВИТАМИНА D И ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ MMP-9 И TGF-B1

Аннотация: *В статье рассматриваются молекулярно-генетические механизмы прогрессирования аллергических заболеваний у детей в Республике Узбекистан. На выборке из 151 пациента с дерматo-респираторным синдромом (ДРС) изучено влияние полиморфизмов генов MMP-9 (A-8202G) и TGF-β1 (Arg25Pro) на фоне дефицита витамина D и дисбаланса макро- и микронутриентов. Результаты демонстрируют, что эпигенетическая регуляция экспрессии матриксных металлопротеиназ через ось «Витамин D – VDR» нарушается при низком уровне 25(OH)D (среднее значение 19,2 нг/мл), что в сочетании с генотипом AG MMP-9 (выявлен у 49,59% больных) приводит к тяжелому течению заболевания. Обоснована необходимость персонализированной нутритивной коррекции.*

Ключевые слова: *дермато-респираторный синдром, нутригенетика, витамин D, MMP-9, TGF-β1, дети, Узбекистан.*

Kattayeva Dilbar Rustamovna – mustaqil izlanuvchi
Toshkent Davlat tibbiyot universiteti (Toshkent, O‘zbekiston)
Bolalar milliy tibbiyot markazi (Toshkent, O‘zbekiston)

BOLALARDA DERMATO-RESPIRATOR SINDROM KLINIK KECHISHINING NUTRIGENETIK PREDIKTORLARI: D VITAMINI HOLATI VA MMP-9 VA TGF-B1 GENLARI POLIMORFIZMINING O‘ZARO TA’SIRI

Annotatsiya: *Maqolada O‘zbekiston Respublikasida bolalarda allergik kasalliklar rivojlanishining molekulyar-genetik mexanizmlari ko‘rib chiqilgan. Dermato-respirator sindrom (DRS) bilan og‘rigan 151 nafar bemordan iborat tanlanmada D vitamini tanqisligi va makro- va mikronutriyentlar disbalansi fonida MMP-9 (A-8202G) va TGF-β1 (Arg25Pro) genlari polimorfizmlarining ta’siri o‘rganildi. Natijalar shuni ko‘rsatadiki, matriksli metalloproteinazalar ekspressiyasining "D vitamini - VDR" o‘qi orqali epigenetik boshqarilishi 25 (OH) D ning past darajasida (o‘rtacha 19,2 ng/ml) buziladi, bu AG MMP-9 genotipi bilan birgalikda (49,59% bemorlarda aniqlangan) kasallikning og‘ir kechishiga olib keladi. Shaxsiylashtirilgan nutritiv korreksiya zarurati asoslangan.*

Kalit so‘lar: *dermato-respirator sindrom, nutrigenetika, vitamin D, MMP-9, TGF-β1, bolalar, O‘zbekiston.*

Kattaeva Dilbar Rustamovna – independent applicant
Tashkent State Medical University (Tashkent, Uzbekistan)
National Children's Medical Center (Tashkent, Uzbekistan)

NUTRIGENETIC PREDICTORS OF THE CLINICAL CURRENT OF DERMATO-RESPIRATORY SYNDROME IN CHILDREN: INTERACTION OF THE STATUS OF VITAMIN D AND THE POLYMORPHISM OF THE MMP-9 AND TGF-B1 GENES

Abstract: *The article examines the molecular-genetic mechanisms of allergic disease progression in children in the Republic of Uzbekistan. In a sample of 151 patients with DRS, the influence of MMP-9 (A-8202G) and TGF-β1 (Arg25Pro) gene polymorphisms on vitamin D deficiency and macro- and micronutrient imbalance was studied. The results show that the epigenetic regulation of matrix metalloproteinases expression through the "Vitamin D - VDR" axis is disrupted at low levels of 25 (OH) D (average value 19.2 ng/ml), which in combination with the AG MMP-9 genotype (49.59% of patients identified) leads to a severe course of the disease. The need for personalized nutritional correction is substantiated.*

Keywords: *dermatorespiratory syndrome, nutrogenics, vitamin D, MMP-9, TGF-β1, children, Uzbekistan.*

Введение.

В современной педиатрии концепция «единых дыхательных путей» и системного характера атопии находит свое клиническое воплощение в дермато-респираторном синдроме (ДРС), объединяющем патологию кожи и респираторного тракта. В условиях Узбекистана, характеризующихся специфическими климато-географическими и алиментарными факторами, наблюдается рост распространенности сочетанных форм аллергии, резистентных к традиционной фармакотерапии.[1] Фундаментальной основой хронизации аллергического воспаления является дисфункция эпителиальных барьеров, обусловленная нарушением ремоделирования

экстрацеллюлярного матрикса. Ключевыми регуляторами данного процесса выступают матриксные металлопротеиназы, в частности желатиназа B (MMP-9), и трансформирующий ростовой фактор бета-1 (TGF-β1).[2] Однако генетическая детерминация экспрессии этих молекул не является фатальной; она модулируется эпигенетическими факторами, среди которых центральное место занимает обеспеченность витамином D и микронутриентами.[3] Витамин D, действуя как стероидный гормон через ядерные рецепторы VDR, способен подавлять транскрипцию провоспалительных генов, включая *MMP-9*. Тем не менее, особенности этого взаимодействия в популяции узбекских детей, имеющих специфический генетический профиль и характер питания, остаются малоизученными. Целью настоящего исследования явилось выявление нутригенетических предикторов тяжести ДРС на основе оценки взаимодействия полиморфизмов генов *MMP-9* и *TGF-β1* с уровнем витамина D и показателями минерального обмена.

Материалы и методы..

Исследование было реализовано в дизайне одномоментного аналитического наблюдения на клинической базе Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра (РСНПМЦ) Педиатрии в г. Ташкенте. В основную группу вошел 151 ребенок в возрасте от 3 до 15 лет с верифицированным диагнозом дермато-респираторного синдрома, включающего атопический дерматит (АтД) различной степени тяжести в сочетании с респираторными проявлениями (аллергический ринит, бронхиальная астма). Контрольную группу составили 50 условно здоровых сверстников без отягощенного аллергологического анамнеза. Клиническая оценка включала определение индекса SCORAD для объективизации кожных поражений, спирометрию для оценки функции внешнего дыхания (ОФВ1) и тест по контролю над астмой (АСТ).[4]

Лабораторный этап включал определение концентрации 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) в сыворотке крови методом хемолюминесцентного иммуноанализа (ИХЛА/CLIA) и уровня общего иммуноглобулина E (IgE) методом ИФА. Молекулярно-генетическое тестирование проводилось на ДНК, выделенной из лейкоцитов периферической крови. Генотипирование полиморфных локусов A-8202G гена *MMP-9* и Arg25Pro гена *TGF-β1* осуществлялось методом полимеразной цепной реакции с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПЦР-ПДРФ). Для оценки нутритивного статуса применялся метод 24-часового воспроизведения питания с расчетом потребления макронутриентов и эссенциальных микроэлементов (цинка, магния). Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета IBM SPSS Statistics v.26, включая расчет отношения шансов (OR) и корреляционный анализ по Пирсону.[5]

Результаты исследования.

Клинико-лабораторный анализ выявил глубокие нарушения в системе гомеостаза витамина D у детей основной группы. Средний уровень 25(OH)D составил 19,2 ± 4,8 нг/мл, что соответствует критериям дефицита. При этом у 84,7% обследованных детей показатели не достигали минимально достаточного порога в 30 нг/мл. Установлена достоверная обратная корреляция ($r = -0,62$; $p < 0,001$) между уровнем кальцидиола и тяжестью кожных проявлений по шкале SCORAD, что подтверждает протекторную роль витамина D в отношении кожного барьера.

Генетическое картирование выявило специфический профиль распределения генотипов в узбекской популяции. По полиморфизму A-8202G гена *MMP-9* в группе больных ДРС зафиксировано достоверное преобладание гетерозиготного генотипа AG, частота которого достигла 49,59%, в то время как в группе контроля доминировал генотип AA. Носительство аллеля G ассоциировалось с более высокими значениями общего IgE и тяжелым течением дерматита. В отношении гена *TGF-β1* (полиморфизм Arg25Pro) выявлена ассоциация вариантного аллеля Pro со снижением объемных показателей функции легких (ОФВ1) и клиническими признаками раннего ремоделирования бронхов.[6]

Нутрициологический анализ показал, что реализация генетического риска происходит на фоне выраженного алиментарного дисбаланса. У 65% детей с ДРС диагностирован дефицит цинка, а у 58% — дефицит магния. Кроме того, рацион 72% пациентов характеризовался избыточным потреблением простых углеводов. Комбинированный анализ данных позволил выделить фенотип высокого риска: сочетание «рискового» генотипа (наличие аллеля G *MMP-9* или аллеля Pro *TGF-β1*) с дефицитом витамина D (<20 нг/мл) повышает вероятность развития тяжелых, резистентных к терапии форм ДРС в 4,2 раза (OR = 4,2).

Обсуждение.

Полученные данные позволяют сформулировать концепцию нутригенетического патогенеза ДРС. Центральным звеном является нарушение регуляции гена *MMP-9*. В норме активная форма витамина D через рецептор VDR ингибирует промоторную активность данного гена, сдерживая продукцию фермента, разрушающего коллаген. В условиях выявленного нами тотального дефицита витамина D (19,2 нг/мл) этот «тормозной» механизм отключается.[7] Ситуация усугубляется наличием полиморфизма A-8202G (аллель G), который сам по себе повышает аффинность промотора к факторам транскрипции. В результате происходит неконтролируемая гиперэкспрессия MMP-9, ведущая к деграда-

ции белков плотных контактов эпидермиса и базальной мембраны, что клинически проявляется тяжелым атопическим дерматитом и облегчает проникновение аэроаллергенов, запуская «атопический марш».[8]

Роль микронутриентов в этой схеме также критична. Цинк является структурным компонентом активного центра MMP-9, однако его дефицит парадоксальным образом усиливает воспаление за счет растормаживания NF-κB пути. Магний необходим для ферментативной активации витамина D в печени и почках; его недостаток создает функциональную резистентность к витамину D даже при его поступлении. Избыток углеводов в питании поддерживает системное низкоинтенсивное воспаление, замыкая порочный круг.

Заключение.

Таким образом, дермато-респираторный синдром у детей в Узбекистане формируется в результате сложного взаимодействия генетической предрасположенности (полиморфизмы *MMP-9* и *TGF-β1*) и средовых факторов (дефицит витамина D, дисбаланс питания). Сочетание генотипа AG гена *MMP-9* и низкого уровня витамина D является мощным предиктором тяжелого течения заболевания. Полученные результаты диктуют необходимость пересмотра подходов к профилактике и терапии ДРС. Внедрение генетического паспорта для детей из групп риска и персонализированная коррекция статуса витамина D (с целевыми значениями 40–60 нг/мл), а также дотация магния и цинка должны стать обязательными компонентами ведения таких пациентов. Это позволит перейти от симптоматического лечения к патогенетически обоснованному управлению здоровьем ребенка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каттаева Д., Абдуллаева Д. Дефицит витамина D и его клинические корреляты у детей с дермо-респираторным синдромом: проспективное исследование. *Вестник национального детского медицинского центра*. 2025;3(2):73–78.

2. Тураева Н.О. Значение дефицита витамин D в развитии бронхообструктивного синдрома у детей и его взаимосвязь с цитокиновым статусом. *Журнал гепато-гастроэнтерологических исследований*. 2024.

3. Атаева М. Рост распространенности аллергических заболеваний у детей: факторы риска и меры профилактики. *Профилактическая медицина и здоровье*. 2025;4(1):78–85.

4. Karim V., et al. Matrix Metalloproteinase-9 Deficiency Impairs Cellular Infiltration and Bronchial Hyperresponsiveness during Allergen-Induced Airway Inflammation. *Am J Pathol*. 2002.

5. Kim S.H., Baek M.S. Vitamin D Inhibits Expression and Activity of Matrix Metalloproteinase in Human Lung Fibroblasts (HFL-1) Cells. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2014;77(2):73-80.

6. Sharma S., et al. Variants in TGFB1, Dust Mite Exposure, and Disease Severity in Children with Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(5):356-362.

7. Mogensen Z., et al. Zinc and Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JEADV*. 2019.

8. Soltani A., et al. Vessel-Associated Transforming Growth Factor-Beta1 (TGF-β1) Is Increased in the Bronchial Reticular Basement Membrane in COPD and Normal Smokers. *PLoS One*. 2012;7(6): e39736.