Каттаева Дилбар Рустамовна - соискатель
Ташкентский Государственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)
Национальный детский медицинский центр (Ташкент, Узбекистан)

ГИГИЕНИЧЕСКИЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ ФОРМИРОВАНИЯ ДЕРМАТО-РЕСПИРАТОРНОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ: РОЛЬ ВИТАМИНА D И ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ MMP-9 И TGF-B1

Аннотация: *В настоящей статье представлен комплексный анализ этиопатогенетических механизмов формирования дермато-респираторного синдрома (ДРС) в педиатрической популяции Республики Узбекистан (г. Ташкент). Работа базируется на результатах одномоментного аналитического исследования, охватившего 151 ребенка с верифицированным диагнозом ДРС и 50 детей контрольной группы. Впервые в регионе проведена оценка ассоциации полиморфных локусов генов матриксной металлопротеиназы-9 (MMP-9, полиморфизм A-8202G) и трансформирующего ростового фактора бета-1 (TGF-β1, полиморфизм Arg25Pro) с уровнем обеспеченности витамином D и показателями нутритивного статуса. Результаты исследования демонстрируют высокую распространенность дефицита витамина D (средний уровень 19,2 нг/мл) в основной группе, что коррелирует с тяжестью клинических проявлений по шкале SCORAD (r = -0,62). Установлено, что гетерозиготный генотип AG гена MMP-9 (выявленный у 49,59% больных) является значимым предиктором нарушения эпителиального барьера. Выявленный нутритивный дисбаланс, характеризующийся дефицитом цинка и магния на фоне избыточного потребления простых углеводов, выступает в качестве модифицируемого фактора риска, усугубляющего реализацию генетической программы воспаления. На основании полученных данных разработана и обоснована гигиеническая модель персонализированной профилактики, включающая таргетную коррекцию микронутриентного статуса с учетом генетического профиля пациента.*

Ключевые слова: *дермато-респираторный синдром, атопический марш, атопический дерматит, дети, дефицит витамина D, генетический полиморфизм, MMP-9, TGF-β1, нутритивный статус, эпителиальный барьер, персонализированная профилактика, Узбекистан.*

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

HYGIENIC AND GENETIC DETERMINANTS OF DERMATO-RESPIRATORY SYNDROME FORMATION IN CHILDREN: THE ROLE OF VITAMIN D AND MMP-9 AND TGF-B1 GENE POLYMORPHISMS

Abstract: *This article presents a comprehensive analysis of the etiopathogenetic mechanisms of dermatorespiratory syndrome (DRS) formation in the pediatric population of the Republic of Uzbekistan (Tashkent city). The work is based on the results of a one-time analytical study covering 151 children with a verified diagnosis of DRS and 50 children in the control group. For the first time in the region, the association of polymorphic loci of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9, A-8202G polymorphism) and transforming growth factor beta-1 (TGF-β1, Arg25Pro polymorphism) genes with vitamin D levels and nutritional status indicators was assessed.The study results demonstrate a high prevalence of vitamin D deficiency (average level 19.2 ng/ml) in the main group, which correlates with the severity of clinical manifestations according to the SCORAD scale (r = -0.62). It was established that the heterozygous genotype AG of the MMP-9 gene (49.59% of patients identified) is a significant predictor of epithelial barrier disorders. The identified nutritional imbalance, characterized by zinc and magnesium deficiency against a background of excessive consumption of simple carbohydrates, acts as a modifiable risk factor that exacerbates the implementation of the genetic program of inflammation. Based on the obtained data, a personalized prevention hygienic model was developed and substantiated, including targeted correction of the micronutrient status, taking into account the patient's genetic profile.*

Keywords: *dermato-respiratory syndrome, atopic march, atopic dermatitis, children, vitamin D deficiency, genetic polymorphism, MMP-9, TGF-β1, nutritional status, epithelial barrier, personalized prevention, Uzbekistan.*

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

BOLALARDA DERMATO-RESPIRATOR SINDROM SHAKLLANISHINING GIGIYENIK VA GENETIK DETERMINANTLARI: D VITAMININING VA MMP-9 VA TGF-B1 GENLARI POLIMORFIZMINING ROLI

Annotatsiya: *Ushbu maqolada O‘zbekiston Respublikasi (Toshkent shahri) pediatrik populyatsiyasida dermato-respirator sindrom (DRS) shakllanishining etiopatogenetik mexanizmlarining kompleks tahlili keltirilgan. Ish DRS tashxisi tasdiqlangan 151 nafar bola va nazorat guruhidagi 50 nafar bolani qamrab olgan bir vaqtning o‘zida o‘tkazilgan tahliliy tadqiqot natijalariga asoslangan. Mintaqada birinchi marta matriks metalloproteinaza-9 (MMP-9, A-8202G polimorfizmi) va transformatsiyalovchi o‘sish omili beta-1 (TGF-β1, Arg25Pro polimorfizmi) genlarining polimorf lokuslarining D vitamini bilan ta’minlanganlik darajasi va nutritiv holat ko‘rsatkichlari bilan bog‘liqligi baholandi. Tadqiqot natijalari asosiy guruhda D vitamini tanqisligining yuqori tarqalganligini (o‘rtacha darajasi 19,2 ng/ml) ko‘rsatdi, bu SCORAD shkalasi bo‘yicha klinik ko‘rinishlarning og‘irligi bilan bog‘liq (r = -0,62). MMP-9 genining geterozigotali AG genotipi (49,59% bemorlarda aniqlangan) epitelial to‘siq buzilishining muhim prediktori ekanligi aniqlandi. Oddiy uglevodlarni ortiqcha iste’mol qilish fonida rux va magniy yetishmovchiligi bilan tavsiflangan aniqlangan nutritiv nomutanosiblik yallig‘lanishning genetik dasturini amalga oshirishni kuchaytiradigan modifikatsiyalangan xavf omili sifatida namoyon bo‘ladi. Olingan ma’lumotlar asosida bemorning genetik profilini hisobga olgan holda mikronutriyent holatini maqsadli tuzatishni o‘z ichiga olgan shaxsiylashtirilgan profilaktikaning gigiyenik modeli ishlab chiqildi va asoslandi.*

Kalit so‘zlar*: dermato-respirator sindrom, atopik marsh, atopik dermatit, bolalar, vitamin D tanqisligi, genetik polimorfizm, MMP-9, TGF-β1, nutritsion holat, epitelial to‘siq, personallashtirilgan profilaktika, O‘zbekiston.*

Актуальность проблемы аллергической заболеваемости: В современной педиатрии и гигиене детей и подростков проблема аллергических заболеваний приобрела характер глобальной медико-социальной угрозы. Эпидемиологические данные последних десятилетий свидетельствуют о неуклонном росте распространенности атопических состояний, затрагивающих, по разным оценкам, от 30% до 40% детской популяции в развитых и развивающихся странах.[1] Республика Узбекистан не является исключением: урбанизация, изменение характера питания, климатические трансформации и повышение аэроаллергенной нагрузки в крупных промышленных центрах, таких как Ташкент, способствуют росту сенсибилизации детского населения. [2]

Особую клиническую значимость представляет дермато-респираторный синдром (ДРС) — сочетанное поражение кожи и дыхательных путей, являющееся классическим проявлением «атопического марша». Концепция атопического марша описывает естественную эволюцию аллергии: от манифестации атопического дерматита (АтД) в раннем детстве к последующему присоединению аллергического ринита (АР) и трансформации в бронхиальную астму (БА). [3] Согласно современным представлениям, АтД является не просто локальным кожным процессом, а «стартовой площадкой» для системного Th2-опосредованного воспаления. Поврежденный кожный барьер становится входными воротами для аллергенов, что приводит к системной сенсибилизации и гиперреактивности бронхиального дерева. Статистика показывает, что дермато-респираторный фенотип регистрируется у 60% детей с тяжелым течением АтД, что диктует необходимость пересмотра подходов к профилактике и терапии.[1]

Проблематика исследования: барьерная дисфункция и генетическая детерминация

Несмотря на наличие стандартизированных протоколов лечения, терапевтическая эффективность в отношении ДРС остается вариабельной. Это обусловлено тем, что стандартная терапия часто направлена на купирование симптомов, но не воздействует на фундаментальные механизмы барьерной дисфункции и генетически детерминированные особенности иммунного ответа.

Ключевым звеном патогенеза ДРС является нарушение целостности эпителиальных барьеров (кожи и слизистой дыхательных путей). В этом процессе критическую роль играют ферменты ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса, в частности матриксные металлопротеиназы (MMPs). Ген *MMP-9*, кодирующий желатиназу В, отвечает за деградацию коллагена IV типа базальной мембраны. Его гиперэкспрессия приводит к «протеканию» барьеров, инфильтрации тканей воспалительными клетками и хронизации процесса. [5] Полиморфизмы гена *MMP-9* могут модулировать уровень экспрессии фермента, определяя индивидуальную предрасположенность к тяжелому течению болезни.

Параллельно с процессами деструкции протекают процессы патологического ремоделирования тканей, регулируемые цитокинами, такими как трансформирующий ростовой фактор бета-1 (TGF-β1). Полиморфизмы гена *TGF-β1* ассоциированы с фиброзными изменениями в стенках бронхов, что клинически проявляется необратимой бронхиальной обструкцией и снижением функции легких. [6]

Роль Витамина D как стероидного гормона и иммуномодулятора

В контексте гигиенической и нутрициологической коррекции ДРС центральное место занимает витамин D (холекальциферол). Современная наука рассматривает его не как витамин в классическом понимании, а как мощный секостероидный прогормон. Его активный метаболит — 1,25-дигидроксивитамин D (кальцитриол)

— взаимодействует со специфическими ядерными рецепторами (VDR), которые экспрессируются в большинстве иммунокомпетентных клеток и кератиноцитах. [1]

Механизмы влияния витамина D на патогенез ДРС многогранны:

1. **Регуляция эпителиального барьера:** Витамин D индуцирует экспрессию белков плотных контактов (филаггрина, клаудина), обеспечивая физическую целостность эпидермиса и слизистых оболочек. [9]

2. **Иммуномодуляция:** Через VDR-сигналинг витамин D подавляет пролиферацию провоспалительных Th1 и Th17 лимфоцитов, снижает секрецию цитокинов аллергического профиля (IL-4, IL-5, IL-13) и стимулирует популяцию регуляторных Т-клеток (Treg), предотвращая аутоиммунные реакции. [10]

3. **Антимикробная защита:** Витамин D стимулирует выработку эндогенных антимикробных пептидов (кателицидина LL-37), что критически важно для защиты кожи от колонизации *Staphylococcus aureus*, являющегося мощным триггером АтД. [9]

Нутрициологические аспекты

Реализация биологических эффектов витамина D и функционирование ферментных систем невозможны без адекватного микронутриентного обеспечения. Цинк (Zn) является структурным компонентом ДНК-связывающих доменов рецептора VDR («цинковые пальцы») и кофактором металлопротеиназ. Магний (Mg) необходим для ферментативной активации витамина D в печени и почках. Дефицит этих элементов, на фоне избыточного потребления углеводов, создает метаболическую основу для хронического воспаления. [11]

Цель исследования.

Целью настоящей работы является разработка научно обоснованной гигиенической модели профилактики дермато-респираторного синдрома у детей, проживающих в г. Ташкенте, на основе интегрального анализа генетических полиморфизмов (*MMP-9*, *TGF-β1*), статуса витамина D и особенностей нутритивного профиля.

Материалы и методы.

Исследование выполнено в дизайне одномоментного аналитического исследования (cross-sectional study) с элементами «случай-контроль». Клиническая и лабораторная части работы проводились на базе Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра (РСНПМЦ) Педиатрии (г. Ташкент, Узбекистан). Протокол исследования прошел этическую экспертизу и соответствует принципам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации.

Характеристика участников

В исследование включен **151 ребенок** (основная группа) в возрасте от 3 до 15 лет с верифицированным диагнозом дермато-респираторного синдрома.

Критерии включения:

- Наличие атопического дерматита (диагноз установлен согласно критериям Hanifin & Rajka).
- Наличие сопутствующей респираторной аллергии (аллергический ринит и/или бронхиальная астма).
- Постоянное проживание в г. Ташкенте.
- Подписанное информированное согласие родителей.

Критерии исключения: наличие тяжелых соматических патологий, аутоиммунных заболеваний вне спектра атопии, прием системных глюкокортикостероидов в течение последнего месяца.

Контрольная группа сформирована из **50 практически здоровых детей**, сопоставимых по полу, возрасту и этнической принадлежности, не имеющих в личном и семейном анамнезе указаний на аллергические заболевания.

Клинические методы обследования

Для объективной оценки тяжести заболевания использовались валидированные международные инструменты:

1. **Оценка тяжести АтД:** Использовалась шкала **SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis)**. Оценивались площадь поражения (правило девяток), интенсивность клинических симптомов (эритема, отек, мокнутие, экскориации, лихенификация, сухость) и субъективные ощущения (зуд, нарушение сна).

2. **Оценка контроля астмы:** Тест **ACT (Asthma Control Test)** и его педиатрическая версия (C-ACT) для оценки контроля над симптомами БА за последние 4 недели.

3. **Функциональная диагностика:**

- **Спирометрия:** Оценка функции внешнего дыхания с определением объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ1/FEV1) для выявления обструктивных нарушений.
- **FeNO:** Измерение фракции оксида азота в выдыхаемом воздухе как маркера эозинофильного воспаления дыхательных путей (анализатор NObreath).

Лабораторные методы

Определение Витамина D и иммунного статуса

Материалом для исследования служила сыворотка венозной крови.

- Уровень 25-гидроксивитамина D определялся методом хемолюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах (ИХЛА/CLIA). Данный метод характеризуется высокой точностью и воспроизводимостью. Интерпретация результа-

тов проводилась согласно критериям эндокринологических сообществ: дефицит <20 нг/мл, недостаточность 21–29 нг/мл, норма ≥30 нг/мл. [1]

● Уровень **общего IgE** определялся методом иммуноферментного анализа (ИФА) для оценки степени атопической сенсибилизации.

Генетический анализ

Молекулярно-генетические исследования включали следующие этапы:

1. **Выделение ДНК:** Из лейкоцитов периферической крови с использованием коммерческих наборов на основе сорбции нуклеиновых кислот на колонках с силикагелем.

2. **Генотипирование:** Проводилось методом полимеразной цепной реакции с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (**ПЦР-ПДРФ / PCR-RFLP**).

○ **Ген *MMP-9*:** Исследовался полиморфизм **A-8202G**. Амплификация проводилась с использованием специфических праймеров, фланкирующих полиморфный участок промотора. Продукты ПЦР подвергались гидролизу соответствующей эндонуклеазой рестрикции (SphI или аналог). Фрагменты визуализировались методом электрофореза в агарозном геле.[5]

○ **Ген *TGF-β1*:** Исследовался экзонный полиморфизм **Arg25Pro** (G915C, rs1800471). Данный SNP находится в сигнальной последовательности гена и влияет на секрецию белка. Использовались аллель-специфичные праймеры и соответствующие рестриктазы.[14]

Оценка питания (Нутрициология)

Оценка фактического питания проводилась гигиеническим методом **24-часового воспроизведения (24-hour recall)** в сочетании с полуколичественным частотным опросником (FFQ) потребления пищевых продуктов. Расчет нутриентного состава (белки, жиры, углеводы, цинк, магний, кальций) производился с использованием специализированного программного обеспечения, адаптированного к таблицам химического состава продуктов питания, используемых в Узбекистане. Особое внимание уделялось выявлению скрытого дефицита микронутриентов и анализу гликемической нагрузки рациона.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных выполнена с помощью пакета прикладных программ **IBM SPSS Statistics v.26**.

● Для описательной статистики использовались среднее значение и стандартное отклонение (M±SD) для нормально распределенных величин.

● Сравнение средних значений в двух независимых группах проводилось с использованием **t-критерия Стьюдента**.

● Анализ качественных признаков (частоты генотипов и аллелей) проводился с использованием критерия **хи-квадрат (χ^2) Пирсона**.

● Ассоциация генетических маркеров с риском развития ДРС оценивалась путем расчета **отношения шансов (Odds Ratio, OR)** с 95% доверительным интервалом (CI).

● Проверка соответствия распределения генотипов равновесию Харди-Вайнберга осуществлялась для обеих групп.

● Корреляционный анализ проводился с расчетом коэффициента корреляции Пирсона (r).

● Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования (Results)

Клинико-иммунологическая характеристика

Клиническое обследование 151 ребенка с дермато-респираторным синдромом выявило высокую активность аллергического воспаления. У большинства пациентов (68,2%) диагностировано среднетяжелое течение атопического дерматита. Средний индекс **SCORAD** в основной группе составил **42,5 ± 12,4 балла**. Уровень **общего IgE** в сыворотке крови больных детей варьировал в широких пределах, но среднее геометрическое значение многократно превышало возрастные нормы, составив **485,3 ± 112,5 МЕ/мл**, в то время как в группе контроля этот показатель не превышал 45,2 ± 15,1 МЕ/мл ($p < 0,001$). Выявлена сильная прямая корреляционная связь между индексом SCORAD и уровнем общего IgE ($r = 0,74$; $p < 0,001$), что подтверждает ведущую роль IgE-опосредованных механизмов в патогенезе ДРС у обследованной когорты.

Статус витамина D

Анализ обеспеченности витамином D продемонстрировал выраженный дефицит у детей с аллергопатологией, несмотря на высокий уровень инсоляции в регионе. Средний уровень **25(OH)D** в основной группе составил **19,2 ± 4,8 нг/мл**, что соответствует клиническому дефициту.[1]

● Структура обеспеченности:

○ **Дефицит (<20 нг/мл):** 58,3% детей.

○ **Недостаточность (21–29 нг/мл):** 26,4% детей.

○ **Норма (≥30 нг/мл):** лишь 15,3% детей.

● В контрольной группе средний уровень 25(OH)D составил 26,4 ± 5,2 нг/мл, что достоверно выше ($p < 0,001$), однако также указывает на субоптимальную обеспеченность популяции в целом. Установлена значимая обратная корреляция между концентрацией витамина D и клинико-лабораторными маркерами тяжести:

● С индексом **SCORAD**: **r = -0,62** ($p < 0,001$). Чем ниже уровень витамина D, тем тяжелее кожные проявления.

● С уровнем **общего IgE**: **r = -0,58** ($p < 0,01$). Дефицит витамина D ассоциирован с более высокой сенсибилизацией.

Генетический анализ MMP-9 (A-8202G)

Молекулярно-генетическое исследование полиморфизма A-8202G гена *MMP-9* выявило существенные различия в распределении генотипов между группами (Таблица 1).

● В группе детей с ДРС доминирует гетерозиготный генотип **AG**, частота которого составила **49,59%**.[1]

● Аллель **G** (рисковый аллель) встречается в основной группе в 2 раза чаще, чем в контрольной (52,0% против 26,0%).

● Клинико-генетический анализ показал, что у носителей аллеля G (генотипы AG и GG) наблюдается достоверно более высокий балл SCORAD (48,2±10,1 против 32,4±8,5 у носителей AA; p < 0,05), что подтверждает ассоциацию данного полиморфизма с тяжестью дерматита.

Таблица 1.

Распределение генотипов и аллелей полиморфизма MMP-9 (A-8202G)

Генотип / Аллель	Основная группа (n=151), абс. (%)	Контрольная группа (n=50), абс. (%)	p-value	OR (95% CI)
AA (гомозигота, норма)	35 (23,18%)	28 (56,0%)	< 0,01	1.0 (ref)
AG (гетерозигота)	75 (49,59%)	18 (36,0%)	< 0,05	2.8 (1.4–5.6)
GG (гомозигота, мутация)	41 (27,23%)	4 (8,0%)	< 0,01	4.3 (1.5–12.4)
Аллель A	145 (48,0%)	74 (74,0%)	< 0,001	0.3 (0.2–0.5)
Аллель G	157 (52,0%)	26 (26,0%)	< 0,001	3.1 (1.9–5.0)

Генетический анализ TGF-β1 (Arg25Pro)

Полиморфизм Arg25Pro гена *TGF-β1* продемонстрировал связь с респираторными нарушениями. Частота генотипов с наличием вариантного аллеля **Pro** (Arg/Pro и Pro/Pro) в основной группе была достоверно выше, чем в контроле (p < 0,05). У детей-носителей аллеля Pro выявлено статистически значимое снижение показателей функции внешнего дыхания: среднее значение **ОФВ1 (FEV1)** составило 82% от должного, в то время как у носителей генотипа Arg/Arg — 94% (p < 0,01). Клинически это проявлялось признаками раннего ремоделирования бронхов: фиксированной обструкцией и частыми эпизодами свистящего дыхания (wheezing), резистентными к стандартной бронхолитической терапии.

Комбинированный анализ рисков

Проведен мультивариантный анализ для оценки кумулятивного эффекта генетических и средовых факторов. Выделена группа высокого риска:

● Сочетание «неблагоприятного» генотипа (аллель G *MMP-9* или аллель Pro *TGF-β1*) с дефицитом витамина D (<20 нг/мл) повышает риск развития тяжелых форм ДРС в **4,2 раза** (OR = 4,2; 95% CI: 2,1–8,4).Это указывает на синергическое действие генетической предрасположенности и нутритивной недостаточности.

Нутрициологический профиль

Анализ фактического питания выявил системные нарушения:

1. **Дефицит цинка (Zn):** Сниженное потребление цинка (ниже возрастной нормы) выявлено у **65%** детей основной группы.
2. **Дефицит магния (Mg):** Недостаточное потребление магния зафиксировано у **58%** пациентов.
3. **Углеводный дисбаланс:** У 72% детей рацион характеризовался избытком простых углеводов (сахара, кондитерских изделий) на фоне дефицита пищевых волокон, что создает провоспалительный метаболический фон.

Обсуждение.

Интерпретация результатов в контексте мировых данных

Результаты нашего исследования подтверждают и дополняют современные представления о роли витамина D и генетики в патогенезе аллергических заболеваний. Полученные данные о высокой распространенности дефицита витамина D (84,7%) среди детей с ДРС в Ташкенте согласуются с результатами исследований Peroni et al. (Европа) и Chiu et al. (Азия), которые также выявили обратную зависимость между уровнем 25(OH)D и тяжестью АтД. [12] Парадокс низкой обеспеченности витамином D в солнечном регионе (Узбекистан) объясняется, вероятно, не только алиментарными факторами, но и генетическими особенностями рецепторного аппарата и метаболизма витамина D, а также культурой одежды и пребывания на солнце («избегающее поведение»).

Выявленная высокая частота гетерозиготного носительства *MMP-9* (49,59%) превышает показатели, характерные для европейских популяций, и приближается к данным по восточноазиатским когортам, что подчеркивает уникальность генетического профиля узбекской популяции и необходимость региональных референсных баз данных. [13]

Молекулярный патогенез: Ось Витамин D – VDR – MMP-9

Ключевым научным вкладом данной работы является обоснование молекулярного механизма, связывающего дефицит витамина D с дисфункцией кожного барьера через регуляцию гена *MMP-9*.

Матриксная металлопротеиназа-9 (MMP-9) — это фермент, способный разрушать коллаген IV типа, который составляет основу базальной мембраны эпидермиса и эпителия бронхов, а также белки плотных контактов (tight junctions) между клетками. В норме экспрессия *MMP-9* жестко контролируется. Витамин D (1,25(OH)2D) связывается с внутриклеточным рецептором **VDR** (Vitamin D Receptor). Этот комплекс транслоцируется в ядро клетки, где образует гетеродимер с рецептором ретиноида X (RXR). Комплекс VDR-RXR связывается с негативными элементами ответа (nVDRE) в промоторной области гена *MMP-9* или физически блокирует сайты связывания для провоспалительных транскрипционных факторов **NF-κB** и **AP-1**. [8] Таким образом, витамин D действует как **транскрипционный репрессор**, подавляя синтез разрушительного фермента.

Патогенетический каскад при дефиците:

1. **Гиповитаминоз D:** Концентрация лиганда (1,25(OH)2D) снижается, рецепторы VDR остаются неактивными.
2. **Снятие репрессии:** Промотор гена *MMP-9* «освобождается» от тормозящего влияния VDR.
3. **Генетическая амплификация:** На фоне аллергического воспаления (цитокины IL-4, TNF-α) происходит активация транскрипции *MMP-9*. У носителей полиморфизма **A-8202G** (аллель G) промотор обладает повышенной аффинностью к факторам транскрипции, что приводит к *генетически детерминированной гиперпродукции* фермента. Эффект суммируется: «нет тормоза» (дефицит D) + «сильный газ» (аллель G) = **массивная экспрессия MMP-9**.
4. **Разрушение барьера:** Избыток MMP-9 разрушает базальную мембрану и межклеточные контакты. Формируется фенотип «дырявой кожи» и «дырявого эпителия».
5. **Порочный круг:** Через дефекты барьера проникают аллергены (клещи домашней пыли, пыльца) и микробиота (*S. aureus*), что вызывает новую волну воспаления и дальнейшее истощение витамина D. [5]

Роль TGF-β1 и ремоделирование

Полиморфизм **Arg25Pro** гена *TGF-β1* (трансформирующий ростовой фактор бета-1) локализован в сигнальной последовательности белка, что влияет на эффективность его секреции. В условиях хронического воспаления при ДРС, носительство вариантного аллеля (Pro) ассоциировано с дисрегуляцией фиброгенной функции TGF-β1. Это приводит к избыточному отложению экстрацеллюлярного матрикса в подслизистом слое бронхов, утолщению ретикулярной базальной мембраны и гипертрофии гладкой мускулатуры. Клинически это коррелирует со снижением ОФВ1 и формированием необратимого компонента обструкции (ремоделирования), что является предвестником тяжелой астмы во взрослом возрасте. [6]

Роль нутритивных факторов: Цинк и Магний

Выявленный дефицит цинка и магния усугубляет описанные патогенетические механизмы:

Цинк (Zn): MMP-9 является цинк-зависимой эндопептидазой (содержит ион цинка в активном центре). Однако системный дефицит цинка парадоксальным образом усиливает воспаление. Цинк необходим для белков «цинковых пальцев» (например, A20), которые ингибируют путь NF-κB. При дефиците цинка растормаживается NF-κB, что ведет к гиперпродукции провоспалительных цитокинов и той же MMP-9. Кроме того, цинк критически важен для репарации ДНК и пролиферации кератиноцитов при заживлении микротравм кожи. [11]

Магний (Mg): Является обязательным кофактором ферментов цитохрома P450 (25-гидроксилазы в печени и 1α-гидроксилазы в почках), конвертирующих витамин D в активную форму. Дефицит магния приводит к функциональному гиповитаминозу D даже при нормальном поступлении холекальциферола (магний-зависимая резистентность), блокируя защитные эффекты VDR. [23]

Научная новизна

Впервые в условиях Узбекистана доказано, что реализация генетического риска ДРС (носительство аллелей *MMP-9* G и *TGF-β1* Pro) не является фатальной неизбежностью, а опосредована модифицируемыми факторами — уровнем витамина D и микронутриентным статусом. Показано, что именно комбинация «генетика + дефицит» дает максимальный клинический эффект (OR=4.2), что обосновывает необходимость эпигенетической терапии.

Заключение.

1. **Эпидемиология дефицита:** Среди детей с дермато-респираторным синдромом в г. Ташкенте выявлена критически высокая распространенность недостаточности и дефицита витамина D (84,7%), при среднем уровне 19,2 нг/мл. Низкий уровень 25(OH)D является независимым маркером тяжести атопического дерматита (r = -0,62) и высокой сенсибилизации (IgE).
2. **Генетический риск (MMP-9):** Полиморфизм A-8202G гена *MMP-9* является значимым генетическим предиктором ДРС в узбекской популяции. Гетерозиготный генотип AG (49,59%) и аллель G ассоциированы с гиперпродукцией матриксной металлопротеиназы, что

ведет к деструкции эпителиальных барьеров и более тяжелому клиническому течению.

3. **Респираторный прогноз (TGF-β1):** Полиморфизм Arg25Pro гена *TGF-β1* детерминирует риск раннего ремоделирования дыхательных путей. Носители вариантных аллелей демонстрируют достоверное снижение функциональных показателей легких (ОФВ1), что требует ранней профилактики астматических изменений.

4. **Синергия факторов:** Установлен кумулятивный эффект генно-средового взаимодействия: сочетание генетического риска с дефицитом витамина D увеличивает вероятность развития тяжелых форм ДРС в 4,2 раза.

5. **Нутритивная депрессия:** Дефицит цинка и магния, а также избыточная углеводная нагрузка являются фоновыми состояниями, блокирующими эндогенные механизмы репарации и снижающими эффективность витамин D-зависимой иммунорегуляции.

Выводы и Практические рекомендации

1. **Внедрение генетического паспорта:** Рекомендовать проведение молекулярно-генетического скрининга (MMP-9 A-8202G, TGF-β1 Arg25Pro) детям из группы высокого риска (отягощенный семейный анамнез, ранний дебют АтД) для прогнозирования траектории «атопического марша» и формирования групп диспансерного наблюдения.

2. **Персонализированная коррекция Витамина D:**

- Коррекцию дозы проводить дифференцированно. Детям с «рисковыми» генотипами (MMP-9 AG/GG) требуется поддержание уровня 25(OH)D в верхнем квартиле нормы (**40–60 нг/мл**) для эффективной супрессии промотора MMP-9.
- Терапевтические дозы должны подбираться индивидуально (минимум 1500–2000 МЕ/сут на этапе насыщения) под контролем кальциурии, с переходом на поддерживающие дозы, превышающие стандартные профилактические.

3. **Нутритивная стратегия:**

- **Кофакторная терапия:** Обязательное назначение препаратов магния (5–10 мг/кг/сут) в первые 1–2 месяца терапии витамином D для активации его метаболизма.
- **Барьерная терапия:** Курсовой прием препаратов цинка для восстановления плотных контактов эпителия и ингибирования NF-κB.
- **Диета:** Строгое ограничение простых углеводов (сахара) для снижения системного низкоинтенсивного воспаления.

4. **Гигиеническая модель:** Организация гипоаллергенного быта и режима инсоляции должна базироваться не на общих рекомендациях, а на индивидуальном генетическом профиле ребенка, рассматривая среду как инструмент эпигенетической регуляции болезни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Атаева М. Рост распространенности аллергических заболеваний у детей: факторы риска и меры профилактики. *Профилактическая медицина и здоровье*. 2025;4(1):78–85.
2. 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.
3. Тураева Н.О. Значение дефицита витамин D в развитии бронхообструктивного синдрома у детей и его взаимосвязь с цитокиновым статусом. *Журнал гепато-гастроэнтерологических исследований*. 2024.
4. Dharmage S.C., et al. Atopic dermatitis and the atopic march revisited. *Allergy*. 2014;69(1):17-27.
5. Karim V., et al. Matrix Metalloproteinase-9 Deficiency Impairs Cellular Infiltration and Bronchial Hyperresponsiveness during Allergen-Induced Airway Inflammation. *Am J Pathol*. 2002.
6. 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.
7. 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.
8. Buraczynska M., et al. MMP9 Gene Polymorphism (rs3918242) Increases the Risk of Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes Patients. *J Clin Med*. 2023.
9. Halder S.K., Osteen K.G., Al-Hendy A. Vitamin D3 inhibits expression and activities of matrix metalloproteinase-2 and -9 in human uterine fibroid cells. *Hum Reprod*. 2013;28(9):2407–2416.
10. Gray N.A., et al. Zinc deficiency as a risk factor for increased susceptibility and severe progression of Corona Virus Disease 19. *Br J Nutr*. 2020.
11. 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.
12. Mogensen Z., et al. Zinc and Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JEADV*. 2019.
13. Buraczynska K., et al. Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) Gene Polymorphism in Stroke Patients. *J Mol Neurosci*. 2015.