

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области
«Научно-исследовательский клинический институт детства Московской области»
(ГБУЗ Московской области «НИКИ детства Минздрава Московской области»)

На правах рукописи

Лошкова Елена Владимировна

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
ХРОНИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ.
ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ СТРАТЕГИЙ**

3.1.21. - Педиатрия

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук,
профессор Е. И. Кондратьева

Москва - 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	3
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ЦИТОКИНАХ, ГЕНЕТИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ ВОСПАЛЕНИЯ И ВИТАМИНЕ D НА ПРИМЕРЕ РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	22
Воспаление и его виды	22
1 Влияние цитокинов и генов цитокинов на течение различных моделей воспаления в детском возрасте	26
1.1 Цитокины и гены цитокинов: общая характеристика и обоснование выбора для исследования	26
1.2 Аутоиммунная модель воспаления: цитокины и гены – модификаторы иммунного ответа	32
1.3 Микробно-воспалительная модель: цитокины и гены-модификаторы иммунного ответа	34
1.4 Метаболическая модель воспаления: цитокины и гены-модификаторы иммунного ответа	39
1.5 Влияние генов-модификаторов иммунного ответа на канцерогенез (лимфопролиферативная модель воспаления)	41
1.6 Цитокины при бронхиальной астме	49
2. Роль витамина D в формировании здоровья ребенка	51
2.1 Современные представления о гене рецептора витамина D (<i>VDR</i>) и метаболизме 25(ОН)D	55
2.2 Витамин D, ген <i>VDR</i> , цитокиновый каскад и модели воспаления	56
2.3 Ген <i>VDR</i> и 25(ОН)D при аллергической модели воспаления	60
2.4 Аутоиммунная модель воспаления: обеспеченность витамином D и генетические ассоциации с <i>VDR</i>	66
2.5 Микробная модель воспаления: обеспеченность витамином D и генетические ассоциации с <i>VDR</i>	67
3. Концепция индивидуальной реакции на витамин D и ее генетическая регуляция	73
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	80

Материал исследования	80
Методы исследования	122
Статистические методы исследования	136
ГЛАВА 3. РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В ФОРМИРОВАНИИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ И ОСЛОЖНЕНИЙ НА ПРИМЕРЕ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И МОДЕЛЕЙ ВОСПАЛЕНИЯ	139
ГЛАВА 4. РОЛЬ ГЕНОВ ЦИТОКИНОВ В ФОРМИРОВАНИИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ И ОСЛОЖНЕНИЙ НА ПРИМЕРЕ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И МОДЕЛЕЙ ВОСПАЛЕНИЯ	181
ГЛАВА 5. ОЦЕНКА ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ВИТАМИНОМ D НА ТЕРРИТОРИИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ	235
ГЛАВА 6. ВЛИЯНИЕ ГЕНА РЕЦЕПТОРА ВИТАМИНА D НА ФОРМИРОВАНИИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ, ОСЛОЖНЕНИЙ И ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ ВИТАМИНОМ D НА ПРИМЕРЕ РАЗЛИЧНЫХ МОДЕЛЕЙ ВОСПАЛЕНИЯ	295
ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	334
Выводы	406
Практические рекомендации	408
Список условных сокращений и обозначений	410
Приложение	413
Список литературы	414

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Хроническое воспаление связано с процессом развития многих заболеваний, включая сахарный диабет, целиакию, хронический аутоиммунный тиреоидит, муковисцидоз, хронический пиелонефрит, ожирение с метаболическим синдромом, ревматоидный артрит, бронхиальную астму и другие [1, 8, 9-14, 40, 49, 50, 273]. Манифестируя в детском возрасте, указанные заболевания являются причиной ранней смертности и инвалидизации. Признаки и симптомы хронического воспаления, лежащего в основе той или иной патологии, труднее своевременно распознать, чем острого [256, 274, 278, 288, 315, 339, 372]. Известно, что цитокины и кальцидиол являются облигатными компонентами любого воспалительного ответа, однако их продукция модифицируется различными эпигенетическими факторами – экзогенными (регион проживания, характер питания, приём холекальциферола и пр.) и эндогенными (возраст, пол, особенности самого заболевания) [61, 250, 339, 340, 413].

Изучение цитокиновой продукции, как составного компонента иммунного ответа и ее генетической регуляции, а также метаболизма витамина D при различных по патогенезу заболеваниях в детском возрасте, которые включают несколько механизмов воспаления (аутоиммунный при целиакии, сахарном диабете (СД) 1 типа и хроническом аутоиммунном тиреоидите (ХАИТ); лимфопролиферативный при онкогематологических заболеваниях (ОГЗ); микробно-воспалительный при хроническом пиелонефрите (ХП) и муковисцидозе (МВ); метаболический при ожирении (ОЖ) и снижении минеральной плотности кости (СМПК)), необходимо для расширения представлений о патогенезе, прогнозировании вариантов клинического течения, риске возможных осложнений, а также ожидаемого ответа на терапию для своевременной коррекции стратегии и тактики в рамках оказания помощи больному ребёнку.

Аутоиммунное воспаление, возникшее в детском возрасте, имеет склонность к формированию синтропий и многочисленных осложнений, которые влияют на качество и продолжительность жизни пациента в будущем [45, 48, 122, 160, 286].

Микробное воспаление при муковисцидозе характеризуется прогрессирующим течением и приводит к раннему снижению функции легких у детей, являясь основной причиной для трансплантации органов [25, 26, 87, 460], а при хроническом пиелонефрите у 1,5-3,3% детей реализуется в хроническую болезнь почек с прогрессивным течением [302, 341, 565, 571]. Важно подчеркнуть, что лимфопролиферативное воспаление в настоящее время хорошо контролируется таргетными противоопухолевыми препаратами. В то же время, существование гетерогенного клеточного микроокружения опухоли, резистентные формы рака, развитие отдаленных осложнений в отсутствие первичного очага и тяжелых краткосрочных осложнений на фоне глубокой иммуносупрессии, а также генерализации микробного компонента воспаления, требует уточнения генетических механизмов цитокиновой регуляции у детей [282, 309, 559].

Ожирение и снижение минеральной плотности кости являются примерами хронического метаболического воспаления, ожирение характеризуется формированием коморбидной патологии в детском возрасте (артериальная гипертензия, нарушение углеводного обмена, функции печени и почек) с прогрессирующим течением, при котором вялотекущий метаболический воспалительный процесс значительно усугубляет течение острых инфекционных заболеваний, что подтвердила пандемия COVID-19 [128, 152, 227, 253, 271, 355, 372, 426].

Аллергическое воспаление, в качестве модели может рассматриваться на примере бронхиальной астмы, манифестируя сразу после рождения, при сохранении причинных факторов и триггеров, прогрессирует с возрастом («атопический марш») и характеризуется изменением спектра сенсibilизации, тяжести течения, а также, необходимостью назначения генно-инженерных биологических, в том числе, антицитокиновых препаратов [6, 36, 333, 563].

Если цитокины играют важную роль в развитии острого и хронического воспаления, являясь его интегративным показателем, то 25(OH)D контролирует иммунные реакции на всех этапах воспалительного процесса. При этом, нарушение выработки цитокинов и негативное влияние низкой обеспеченности 25(OH)D

ассоциировано с активностью воспаления на фоне всех изучаемых заболеваний [7-13, 25, 26, 57, 61, 88, 89, 288, 297, 407, 409, 431, 443, 475, 496, 538, 577, 579, 580].

Учитывая роль витамина D, как фактора, модулирующего процесс воспаления, важно анализировать его обеспеченность в крупных педиатрических когортах на территории РФ, именно, в связи с негативными долгосрочными эффектами низкой обеспеченности этим нутриентом. Необходимо уточнение профилактических и лечебных доз витамина D для практически здоровых людей, детей с хроническими заболеваниями, поскольку без таргетных профилактических и терапевтических стратегий шансы на успех в нормализации статуса витамина D среди детей практически минимальны.

Цитокины и их рецепторы (IL-1 β , IL-1Ra, TNF- α , INF- γ , IL-4, IL-10), метаболиты витамина D (25(OH)D) находятся под контролем генов цитокинов (*IL1B* C(+3953)T, *IL1RN* VNTR, *TNFA* G-308A) и гена рецептора витамина D (*VDR*). Изучение вклада генетических вариантов генов цитокинов и гена рецептора витамина D в течение заболеваний с различными механизмами воспаления у детей (аутоиммунное, лимфопролиферативное, микробное, метаболическое, аллергическое), их проявлений и осложнений, в том числе однотипных, поможет углубить представления об иммунном звене их патогенеза и позволит разработать новые эффективные методы прогнозирования течения этих заболеваний и подходы к их лечению, что особенно ценно именно в детском возрасте.

Степень разработанности темы исследования

В последние два десятилетия активно проводится изучение иммунологических механизмов воспалительного процесса в детском возрасте на примере отдельных заболеваний [6, 36, 45, 48, 122, 160, 286, 256, 274, 278, 288, 315, 333, 339, 372, 563], но отсутствует описание особенностей цитокинового воспаления при разных моделях воспалительной реакции (аутоиммунной, микробной, метаболической, аллергической) и их вклада в формирование фенотипов хронических воспалительных заболеваний. Научные работы [131, 135, 142, 238, 250, 277, 278, 323, 342], изучающие систему: гены цитокинов и продукты их экспрессии, определяющую активность воспалительного процесса и

формирование фенотипов заболевания, не анализируют механизмы формирования однотипных осложнений при заболеваниях с различным характером воспаления.

Актуальными являются прикладные аспекты данной работы, касающиеся описания клинико-иммунологических фенотипов и генетического контроля течения заболеваний, формирования их осложнений и особенностей ответа на терапию у детей для разработки и внедрения диагностических алгоритмов и поиска новых терапевтических мишеней.

Изучение обеспеченности одним из важных участников воспаления - витамином D проводят активно по всему миру, однако данные исследования не сопряжены с комплексным анализом экзогенных факторов (продолжительность солнечного сияния, т.е. сезоны года, потребление витамина D с пищей, саплементация холекальциферолом), а также эндогенными факторами (пол, возраст, особенности состояния здоровья, генетическими, такими как полиморфизм гена *VDR*) [7, 9-13, 16, 33-35, 45, 48, 64, 73, 80, 84, 111, 114, 132-134, 145, 147, 168, 172, 261, 262, 264, 279, 284, 335, 396, 484, 558, 570].

Анализ публикаций показывает, что недостаточно обоснований профилактических и лечебных доз витамина D как для практически здоровых детей, так и для детей с различными хроническими воспалительными заболеваниями. Отсутствует обоснование системы мониторинга уровня кальцидиола в крови у здоровых детей и детей с хронической патологией. Существующие клинические рекомендации не содержат подобной информации.

Отличие выполненной работы от аналогов

В настоящей работе поставлена цель уточнить механизмы прогрессирования локального и системного воспаления, определяющие прогноз, и особенности их генетического контроля на примере различных по патогенезу заболеваний, как отдельных, так и объединенных в модели воспаления (аутоиммунную, лимфопролиферативную, микробно-воспалительную, метаболическую, аллергическую) в детском возрасте. Данный подход ранее не применялся.

Отличием исследования является анализ общих осложнений и проявлений заболеваний, которые развиваются на фоне различных по патогенезу

патологических состояний, в частности, нарушение функции почек, реализовавшееся на фоне сахарного диабета 1 типа, хронического пиелонефрита, онкогематологических заболеваний; граммотрицательная бактериальная инфекция - на фоне гемобластозов, муковисцидоза и хронического пиелонефрита; артериальная гипертония и дислипидемия – на фоне ожирения, сахарного диабета 1 типа и хронического пиелонефрита. Определены факторы риска их развития и неблагоприятных исходов для детской популяции.

Впервые проведен анализ ген – продукт экспрессии гена (цитокины, кальцидиол) на фоне хронических воспалительных заболеваний с различными механизмами воспаления и на объединенных моделях воспаления у детей.

Для обоснования выводов о высокой частоте гиповитаминоза D проведено популяционное исследование обеспеченности витамином D в большой когорте здоровых детей и подростков. Впервые изучена обеспеченность витамином D детей с хроническими заболеваниями (муковисцидоз (МВ), бронхиальная астма (БА), ювенильный идиопатический артрит (ЮИА)) в рамках многоцентрового исследования. Ранее исследований подобного масштаба не проводилось.

Отличием данного исследования является комплексное изучение механизмов формирования дефицита витамина D с участием экзогенных факторов (потребление с пищей, зависимость от сезона года, географической широты и продолжительности солнечного сияния) и эндогенных факторов (поло-возрастные характеристики, клинические особенности течения заболевания, ответ на терапию, генетические варианты гена *VDR*) для разработки алгоритмов профилактики и терапии детей и подростков с гиповитаминозом D.

Рабочая гипотеза исследования заключается в изучении влияния эпигенетических и генетических факторов на течение хронического воспаления. В связи с этим проведены исследования для уточнения следующих положений: 1) общеизвестно, что при воспалении происходит изменение цитокиновой продукции, однако при объединении в модели воспаления (аутоиммунная, лимфопролиферативная, микробная, метаболическая, аллергическая) и выделении общих осложнений могут наблюдаться особенности выработки цитокинов, 2) поиск

ассоциаций генотипов полиморфных вариантов генов модификаторов иммунного ответа и гена *VDR*, которые определяют неблагоприятное течение заболеваний, в том числе, с учетом типа (модели) воспаления, что может использоваться для прогнозирования, 3) существующие профилактические и лечебные дозы холекальциферола не позволяют достичь оптимальных показателей кальцидиола у здоровых детей и при хронических заболеваниях, поэтому необходимо комплексное обоснование причин низкой обеспеченности и подходов к профилактике и терапии, в том числе, с учетом вклада полиморфизмов гена *VDR*.

Теоретическое обоснование цели исследования

Цель исследования: на основе комплексной оценки клинических, иммунологических и генетических факторов у детей, установить особенности формирования фенотипов хронических заболеваний и моделей воспаления, их неблагоприятных исходов для разработки программы оптимизации профилактических стратегий.

Задачи исследования:

1. Изучить клинические, иммунологические и генетические особенности течения ряда хронических воспалительных заболеваний и их осложнений в детском возрасте.
2. Провести анализ взаимосвязей неблагоприятного течения хронических воспалительных заболеваний и их осложнений, а также моделей воспаления в детском возрасте с генетическими вариантами генов модификаторов иммунного ответа (*IL1B* C(+3953)T, *IL1RN* VNTR, *TNFA* G-308A).
3. Установить иммунологические особенности пяти моделей воспаления (аутоиммунная, микробная, лимфопролиферативная, метаболическая, аллергическая) и молекулярно-генетические предикторы их неблагоприятного течения в детском возрасте.
4. Изучить влияние эпигенетических факторов (экзогенных (сезон года) и эндогенных (возраст, пол, заболевания)) на обеспеченность витамином D в детском возрасте и выделить группы риска по низкой обеспеченности.
5. Оценить влияние экзогенных (регион проживания, сезон года,

продолжительность солнечного сияния, пищевой рацион, фактический прием препаратов холекальциферола) и эндогенных (пол, возраст, генетические варианты гена *VDR*) факторов на обеспеченность витамином D детей с бронхиальной астмой, муковисцидозом и ювенильным идиопатическим артритом, относящихся к разным моделям воспаления (микробное, аллергическое, аутоиммунное).

6. Установить молекулярно-генетические предикторы формирования клинических проявлений и осложнений при муковисцидозе, бронхиальной астме и ювенильном идиопатическом артрите.

7. Разработать персонализированный алгоритм профилактики гиповитаминоза D у здоровых детей, детей с муковисцидозом, бронхиальной астмой и ювенильным идиопатическим артритом.

Научная новизна исследования

По результатам ретро- и проспективных исследований на большом клиническом материале на примере отдельных заболеваний, а также аутоиммунной, лимфопролиферативной, микробной, метаболической и аллергической моделей воспаления выявлены особенности воспалительных реакций и определены клинические и прогностические (иммунологические и генетические) факторы риска неблагоприятных исходов.

Установлены особенности цитокинового профиля при аутоиммунной, микробной, метаболической и лимфопролиферативной моделях воспаления. Впервые определены молекулярные предикторы неблагоприятного течения хронических воспалительных заболеваний в детском возрасте с формированием общих проявлений и осложнений.

На основе анализа ген – продукт экспрессии гена (цитокины) установлено, что пациенты с генотипом TT гена *IL1B* C(+3953)T характеризуются гиперпродукцией IL-1 β , TNF- α и IL-1Ra, генотипом A2A2 гена *IL1RN* VNTR – высоким уровнем IL-1 β и IL-1Ra, генотипом GG гена *TNFA* G-308A – избыточной выработкой TNF- α и IL-1 β , что определяет течение и прогноз хронических воспалительных заболеваний.

Впервые показана ассоциация генотипа A2A2 генетического варианта *IL1RN*

VNTR с микробной моделью воспаления (OR=2,44; p=0,036) и микробно-воспалительными заболеваниями. При изучении других моделей воспаления ассоциаций не было получено.

Впервые установлены молекулярные предикторы (наличие генотипа A2A2 гена *IL1RN* VNTR и повышенная выработка провоспалительных цитокинов) нарушения функции почек на фоне СД 1 типа, хронического пиелонефрита и ОГЗ, артериальной гипертензии на фоне хронического пиелонефрита и ожирения, грамтрицательной бактериальной инфекцией на фоне хронического пиелонефрита и муковисцидоза.

Установлена частота низкой обеспеченности витамином D в общей когорте детей и подростков, проживающих в Московском регионе, с учетом эндогенных факторов (пол, возраст, наличие или отсутствия патологических состояний и заболеваний) и экзогенных факторов (сезон года, продолжительность солнечного сияния). Исследование подтвердило ранее полученные данные по высокой частоте гиповитаминоза D среди здоровых детей (81,3%).

Впервые выявлены категории детей, имеющих низкую обеспеченность витамином D с учетом классов и отдельных заболеваний согласно классификации МКБ-10: церебральный паралич (100,0%), воспалительные заболевания кишечника (96,6%), дети, имевшие в анамнезе заболевания перинатального периода (95,3%), новообразования (95,1%), хроническая болезнь почек (93,5%), ювенильный идиопатический артрит (87,9%), недоношенные дети (84,0%), сахарный диабет 1 типа (70,8%).

Впервые в РФ на основании многоцентрового исследования пациентов с тремя хроническими заболеваниями (МВ, БА, ЮИА) и здоровых детей изучена обеспеченность витамином D, влияние экзогенных и эндогенных факторов на содержание кальцидиола и клиническое течение заболеваний. Установлены молекулярные предикторы (полиморфизмы гена *VDR*) формирования фенотипов изучаемых заболеваний и их осложнений, активности воспалительного процесса и резистентности к саплиментации холекальциферолом.

Теоретическая значимость

Получены новые данные о механизмах формирования хронического воспаления в детском возрасте и возможностей прогнозирования течения заболеваний, а также их осложнений, организации дифференцированной профилактики и терапии гиповитаминоза D. Полученные новые знания об особенностях течения хронических воспалительных заболеваний позволяют прогнозировать неблагоприятные исходы.

Разработана и научно обоснована новая концепция использования моделей воспаления, (аутоиммунная, лимфопрлиферативная, микробно-воспалительная, метаболическая, аллергическая) базирующаяся на изучении цитокинового воспаления и его молекулярно-генетического контроля. На основании проведенного исследования показано влияние модуляции иммунного ответа, регулируемого цитокинами и их генами, на клиническое течение изучаемых заболеваний.

Предложены новые предикторы (цитокины, кальцидиол, генотипы полиморфных вариантов генов иммунного ответа (ТТ гена *IL1B* C(+3953)T, A2A2 гена *IL1RN* VNTR, GG гена *TNFA* G-308A, ТТ полиморфного варианта с.1206T>C(A>G) TaqI гена *VDR*, AA полиморфизма BsmI (с.1174+283G>A) гена *VDR*, ТТ полиморфизма с.152T>C FokI гена *VDR*) для прогнозирования течения изучаемых заболеваний и их осложнений. Установлены генотипы генов цитокинов и *VDR*, предрасполагающие к развитию микробно - воспалительных заболеваний, их проявлений, а также общих осложнений (нарушение функции почек, артериальная гипертензия, граммотрицательная бактериальная инфекция) на фоне заболеваний с различным генезом воспаления.

По результатам проведенного исследования решена научная проблема определения прогностических маркеров формирования неблагоприятного течения хронических воспалительных заболеваний, установлены потенциальные мишени антицитокиновой терапии и выделены три генотипа генов цитокинов (ТТ гена *IL1B* C(+3953)T, A2A2 гена *IL1RN* VNTR, GG гена *TNFA* G-308A) с повышенной экспрессией соответствующего цитокина. Полученные результаты существенно дополняют роль регуляторной функции иммунной системы при различных видах

воспаления.

Приведен анализ частоты встречаемости обеспеченности витамином D среди многочисленной когорты здоровых детей и при хронической патологии. Выделены хронические заболевания с высокой частотой гиповитаминоза D.

Дана комплексная оценка влияния экзогенных и эндогенных и генетических факторов на уровень кальцидиола при различных заболеваниях у детей.

Разработаны практические рекомендации по дифференцированной профилактике и терапии низкой обеспеченности 25(OH)D при муковисцидозе, бронхиальной астме и ювенильном идиопатическом артрите на основе комплексного изучения экзогенных, эндогенных и генетических факторов. Полученные результаты могут служить основой для рекомендации новых подходов к коррекции гиповитаминоза D при изучаемых заболеваниях.

Полученные результаты могут использоваться не только в педиатрической практике, но и в смежных детских специальностях (нефрология, гастроэнтерология, пульмонология, онкогематология, ревматология, эндокринология) и обогащают концепцию усовершенствования медицинской помощи детям с хроническими заболеваниями, способствуют внедрению новых технологий молекулярной диагностики и дифференцированного подхода к профилактике и терапии гиповитаминоза D в клинической практике.

Практическая значимость

Разработаны и внедрены прогностические критерии исходов хронических воспалительных заболеваний с учетом клинико-иммунологических и генетических особенностей для прогнозирования неблагоприятного течения заболеваний и развития осложнений.

Предложенные иммунологические и молекулярно-генетические предикторы позволяют более широко использовать молекулярные и иммунологические методы в педиатрической практике.

При оказании медицинской помощи детям с тяжелым течением хронических воспалительных заболеваний следует учитывать, что выраженная провоспалительная модуляция иммунного ответа характерна для генотипов: TT

гена *IL1B* C(+3953)T, A2A2 гена *IL1RN* VNTR, GG гена *TNFA* G-308A, что определяет прогноз.

Нарушение функции почек, артериальная гипертензия, грамотрицательная бактериальная инфекция чаще развивается у пациентов с генотипом TT гена *IL1B* C(+3953)T на фоне всех заболеваний, кроме онкогематологических, а у детей с минорным генотипом A2A2 гена *IL1RN* VNTR, генотипом AA гена *TNFA* G-308A, генотипом GA гена *TNFA* G-308A – при онкогематологических заболеваниях и пиелонефрите.

Высокая частота низкой обеспеченности витамином D среди здоровых детей и при хронической патологии диктует необходимость обследования и определения уровня кальцидиола всем здоровым детям в зимний период года, а детям с хроническими заболеваниями – в каждый сезон года. Выделены хронические заболевания с высокой частотой низкой обеспеченности витамином D: церебральный паралич, воспалительные заболевания кишечника, дети, имевшие в анамнезе заболевания перинатального периода, новообразования, хроническая болезнь почек, ювенильный идиопатический артрит, недоношенные дети, сахарный диабет 1 типа. Выраженный дефицит витамина D чаще встречался среди детей при онкологических заболеваниях (41,7%), хронической болезни почек (19,4%), сахарном диабете 1 типа (16,7%), ювенильном идиопатическом артрите (15,5%), анемии (14,8%), заболеваниях нервной системы (12,9%) и системы крови (10,9%), воспалительных заболеваниях кишечника (10,3%), недоношенности (7,9%).

Разработаны и внедрены прогностические предикторы гиповитаминоза D при хронических воспалительных заболеваниях (муковисцидоз, бронхиальная астма и ювенильный идиопатический артрит) с учетом экзогенных, эндогенных и генетических (ген *VDR*) факторов. Предложены и обоснованы алгоритмы персонализации назначения витамина D при данных заболеваниях.

Установлены генетические предикторы тяжелого течения МВ, БА и ЮИА, снижение уровня 25(OH)D, неудовлетворительного ответа на саплиментацию витамином D: наличие генотипа TT полиморфного варианта с.1206T>C(A>G) TaqI,

и генотипа AA полиморфизма BsmI (с.1174+283G>A) гена *VDR*, а для MB – дополнительно генотипа TT полиморфизма с.152T>C FokI гена *VDR*.

Данные клинических наблюдений на протяжении более 10 лет с подробной характеристикой заболеваний по клинической симптоматике, формам, степени тяжести, структуре осложнений и синтропных заболеваний могут быть основой при планировании мероприятий по оказанию медицинской помощи больным с изучаемыми нозологиями.

Созданная система прогнозирования течения хронических воспалительных заболеваний в педиатрии может быть рекомендована к внедрению в реальную клиническую практику, в профессиональную образовательную программу высшего образования – программу подготовки врачей в ординатуре и аспирантуре по специальности «Педиатрия», а также детских врачей по 6 специальностям в рамках непрерывного дополнительного профессионального образования.

Методология и методы исследования

Методология исследования планировалась в соответствии с современными принципами научного познания, поставленной целью и базировалась на принципах доказательной медицины.

Работа выполнялась в несколько этапов:

1 этап – исследование клинических особенностей течения изучаемых заболеваний (целиакция (Ц), сахарный диабет 1 типа (СД 1 типа), хронический аутоиммунный тиреоидит (ХАИТ), ожирение (ОЖ), онкогематологические заболевания (ОГЗ), снижение минеральной плотности кости (СМПК), муковисцидоз (МВ) и хронический пиелонефрит (ХП)), варьирования патогенетически значимых качественных и количественных признаков, формирования осложнений, изучение цитокинового воспаления и его генетического контроля. Затем эти заболевания в зависимости от ведущего компонента воспаления были сгруппированы в модели: «аутоиммунную» - целиакция, СД 1 типа и ХАИТ, «лимфопролиферативную» - онкогематологические заболевания, «метаболическую», включающую ожирение и снижение минеральной плотности кости, «микробно-воспалительную», объединяющую муковисцидоз и

хронический пиелонефрит.

Влияние генетических факторов оценивали, как на моделях воспаления, так и на примере общих осложнений, которые развиваются на фоне различных по патогенезу болезней, в частности, «нарушение функции почек» при СД 1 типа, хронический пиелонефрите, ОГЗ, «артериальная гипертензия» при СД 1 типа и пиелонефрите, «грамотрицательная инфекция» при хроническом пиелонефрите, муковисцидозе, фебрильной нейтропении на фоне ОГЗ, «нарушение липидного обмена» при СД 1 типа и ожирении.

Контрольные группы для исследования были сформированы, учитывая идеологию исследования. Поэтому группы контроля, представленные в работе, помимо показателей цитокинового статуса включают характеристику продукции антител к глютену, процессов минерализации и резорбции костной ткани, липидного обмена.

2 этап – изучение обеспеченности витамином D в общей популяции детей с учетом классов по МКБ 10 при проведении одномоментного, когортного, открытого, сравнительного исследования. Исследование влияния экзогенных, эндогенных факторов, в том числе, генетических факторов на формирование гиповитаминоза D при трех заболеваниях (МВ, БА, ЮИА) проводили в рамках многоцентрового, проспективного, продольного, когортного, открытого, сравнительного исследования. Выбор регионов для формирования основных групп и контрольной группы был обусловлен наличием в них клинических центров, включенных в многоцентровое исследование в рамках выполнения научного проекта, а также особенностями географических широт расположения данных регионов с целью комплексного анализа экзогенных факторов.

3 этап – разработка критериев риска прогрессирования изучаемых заболеваний, подходов к профилактике неблагоприятных исходов хронических воспалительных заболеваний, алгоритмов персонафицированного назначения холекальциферола.

Объект и предмет исследования

Объект исследования – 937 пациентов с различными хроническими

заболеваниями, 232 практически здоровых ребенка на 1 этапе, 593 пациента и 333 ребенка контрольной группы на 2 этапе исследования, истории болезни (форма № 003/у) и амбулаторные карты (форма № 025/у).

Предмет исследования – современные особенности клинической картины, цитокиновый статус, кальцидиол, результаты ПЦР и ПДРФ диагностики, саплементация витамином D.

Методы исследования:

Для решения поставленных задач использовали клиническо-анамнестические, иммунологические, гормональные, биохимические, генетические и статистические методы в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями по целиакии [22]; хроническому аутоиммунному тиреоидиту [20], сахарному диабету 1 типа [23], муковисцидозу [18, 19, 24, 25, 37, 38], пиелонефриту [17], ожирению [44], снижению минеральной плотности кости устанавливали в соответствии с клиническими рекомендациями [21, 35, 52]. Все исследования выполнены на сертифицированном оборудовании.

При выполнении работы использовали отечественные и международные научные базы данных «PubMed», «MeSH Database», «e-library», материалы российских и международных научных конференций.

Анализ полученных результатов проводили с использованием общепринятых статистических методов анализа биомедицинских данных с помощью программного обеспечения IBM SPSS Statistics, что обеспечило достоверность сформулированных положений, выводов и рекомендаций. Полученные в ходе статистического анализа данные легли в основу разработанных предикторов неблагоприятного течения заболеваний, алгоритмов подбора профилактической дозы и коррекции низкой обеспеченности витамина D при МВ, БА и ЮИА.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Хронические воспалительные заболевания детского возраста, входящие в аутоиммунную, микробную и лимфопролиферативную модели воспаления, а также их проявления и осложнения: нарушение функции почек, артериальная

гипертензия, грамотрицательная бактериальная инфекция характеризуются максимально выраженной продукцией провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-4, TNF- α) и противовоспалительного IL-1Ra. Заболевания с микробным и лимфопролиферативным воспалением сопровождаются гиперпродукцией IL-10. Метаболическую модель воспаления отличает повышение синтеза TNF- α , IL-1 β и IL-10. Аллергическая модель характеризуется гиперпродукцией IL-1 β и IL-4. При аутоиммунной, метаболической и аллергической моделях воспаления отмечено снижение активности интерферогенеза.

2. Реализация клинических проявлений, осложнений изучаемых хронических воспалительных заболеваний и их моделей регулируется геномными механизмами, в том числе, генами цитокинов (*IL1B* C(+3953)T, *IL1RN* VNTR и *TNFA* G-308A). Микробная модель воспаления ассоциирована с минорным генотипом A2A2 генетического варианта *IL1RN* VNTR. Для генотипов TT гена *IL1B* C(+3953)T, A2A2 гена *IL1RN* VNTR, GG гена *TNFA* G-308A характерна провоспалительная модуляция иммунного ответа, формирование общих осложнений, определяющих неблагоприятный прогноз.

3. Обеспеченность витамином D как среди здоровых детей, так и при хронической патологии зависит от эпигенетических (экзогенных: сезон года, возраст, саплементация холекальциферолом) и эндогенных: пол, возраст, заболевание) факторов. Клинические проявления, осложнения, обеспеченность витамином D ответ на терапию при МВ, БА и ЮИА определяются полиморфизмами гена *VDR* (с.152T>C FokI, с.1206T>C(A>G) TaqI, BsmII (с.1174+283G>A)), что диктует целесообразность выделения целевых групп риска и применения персонализированного алгоритма профилактики и коррекции нарушений метаболизма кальцидиола.

Степень достоверности результатов

На статистическую значимость результатов научно-квалификационной работы указывает достаточный объём выборки для клинического анализа, проведения иммунологических и молекулярно-генетических методов исследования, основанных на принципах доказательной медицины, с применением

соответствующего сертифицированного медицинского оборудования. Методики, используемые в исследовании, характеризуются высокой чувствительностью и специфичностью.

На 1 этапе за период 2000-2013 гг. создана клиническая база данных и биологический банк (генетический материал) 1169 детей с различными заболеваниями, моделями воспаления и контрольной группы. Выполнено 4980 молекулярно-генетических и 4936 иммунологических исследований. На 2 этапе в исследование включен 1501 ребенок общей когорты и 643 пациента с тремя моделями воспаления (микробной, аллергической, аутоиммунной). На 2 этапе исследования выполнено 2496 молекулярно-генетических и 1675 иммунологических исследований.

Статистические методы применены в соответствии с поставленными задачами. Статистическую обработку проводили с помощью программ IBM SPSS Statistics 24.

Представленные в диссертационном исследовании выводы и практические рекомендации полностью обоснованы, аргументированы и логично вытекают из полученных в работе результатов. Результаты работы были сопоставлены с аналогичными данными, представленными в независимых литературных источниках.

Диссертационная работа одобрена локальными этическими комитетами: ГБОУ ВПО СибГМУ МЗ РФ (протокол № 830 от 26.05.2008 года), ТНИИКиФ ФГБУ СибФНКЦ ФМБА России (протокол №4 от 20.06.2011 года), ГБОУ ВПО КубГМУ МЗ РФ (протокол №6 от 20.06.2011 года), ФГБНУ «МГНЦ» (протокол №9 от 08.12.2017 года), ФГБНУ «МГНЦ» (протокол №11 от 23.12.2019 года), ГБУЗ Московской области «НИКИ детства Минздрава Московской области» (протокол № 12 от 22.12.2021 года).

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертационная исследование соответствует паспорту научной специальности 3.1.21. Педиатрия, медицинские науки и направлениям исследования: п. 3 «Оптимизация научно-исследовательских подходов и

практических принципов ведения – диагностики, профилактики, лечения, абилитации и реабилитации, а также сопровождения детей с хроническими рецидивирующими болезнями, острой патологией, подвергшихся воздействию внешних факторов, в том числе экологических и социальных. Формирование моделей и параметров оценки ведения пациента и подходов к аудиту осуществленного объема вмешательств и качества оказываемой медицинской деятельности», п. 5 «Разработка научных, методологических и практических подходов к ведению детей с врожденными пороками развития, наследственно обусловленными болезнями и нарушениями обмена веществ».

Апробация результатов исследования

Материалы диссертации доложены и обсуждены на XVII, XVIII Национальных конгрессах «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 24-26 октября 2018г.; 22-24 октября 2019г.; 41-й конференции Европейского общества по муковисцидозу (European Cystic Fibrosis Society, ECFS; Белград (Сербия); 06-10 июня 2018г.); XIV Национальном конгрессе «Актуальные проблемы муковисцидоза» (Красноярск, 25-26 апреля 2019г.); 42-й конференции Европейского общества по муковисцидозу (European Cystic Fibrosis Society, ECFS; Ливерпуль, Великобритания, 5-8 июня 2019г.); на XVII съезде педиатров России с международным участием «Актуальные вопросы педиатрии» (Москва, 14-17 февраля 2013г.); на XIII Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 21-23 октября 2014г.), XXIV Национальном конгрессе по болезням органов дыхания, (Москва, 14-17 октября 2014г.), XIII Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 21-23 октября 2014г.), XVIII Конгрессе педиатров России (Москва, 13-15 февраля 2015г), Европейской конференции по муковисцидозу (ECFS) (Бельгия, Брюссель, 10-13 июня 2015г.), II-ом Конгрессе ЗДРАВ 2016 (Томск, 1-4 ноября 2016г.), XVIII Российский конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» с международным участием (Москва, 22-24 октября 2019г.), 8-я Международной конференции по питанию и росту (Португалия, Лиссабон, 26-28 августа 2021г.), Всероссийская

научно-практическая онлайн конференция «Школа педиатра имени профессора А.В. Мазурина» (Москва, 15.02.2023г.), 1st HOT TOPICS EUROPAEDIATRICS Joint Meeting of EPA / UNEPSA and Pediatric Association of Serbia (Belgrade, 5-8.10.2023г.), 11th Europaediatrics Congress, Antalya, Turkey, 17-21 April 2024.

Исследование проведено при частичном финансировании гранта ФЦП №16.740.11.0482 от 13.05.2011 г. «Изучение эффектов генов модификаторов иммунного ответа на различных моделях воспаления в детском возрасте» (ГБОУ ВПО КубГМУ МЗ РФ); грантов РФФИ № 10-04-10126 «Организация и проведение экспедиционных работ в Краснодарском крае» (ГБОУ ВПО СибГМУ МЗ РФ); № 09-04-00732-а «Генетические и иммунологические механизмы воспалительного процесса при целиакии. Роль HLA и не HLA- зависимых генетических маркеров» (ГБОУ ВПО СибГМУ МЗ РФ); темы «Разработка технологий персонализированной диагностики и терапии при муковисцидозе АААА-А18-118081390036-6», №А 18-015-00482 «Изучение влияния генетических и экологических факторов на развитие дефицита витамина D у здоровых детей и детей с муковисцидозом в возрастном аспекте» (ФГБНУ «МГНЦ»).

Внедрение результатов работы в практику

Результаты диссертационного исследования внедрены в практику работы в специализированных отделениях ЛПУ Московской области («Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»), Красноярского края (КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 20 им. И.С. Берзона»), Ставропольского края (Краевая детская клиническая больница г. Ставрополя), Томской области (ОГАУЗ «Детская Больница №1»), Пермского края (ГБУЗ Пермского края «Краевая детская клиническая больница»), а также учебно-педагогический процесс кафедр госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО СибГМУ МЗ РФ, кафедры генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», кафедры детских болезней с курсом постдипломного образования ФГБОУ ВО КрасГМУ им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства

здравоохранения Российской Федерации, кафедры факультетской педиатрии Ставропольского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Личный вклад автора

Личный вклад автора состоит в разработке научной идеи исследования, формулировке цели и задач, определении методологического подхода и методов их решения, анализа научной отечественной и зарубежной литературы, получении результатов, изложенных в диссертации, на всех этапах планирования и проведения работы. Автор лично в течение 13 лет провел клинико-анамнестическое обследование детей, сбор биологического материала для проведения биохимических, иммунологических и молекулярно-генетических исследований (Томск, Краснодар, Московский регион), динамическое и катамнестическое наблюдение за пациентами, создание биобанка и базы данных пациентов с различными моделями воспаления. Автор лично осуществлял иммунологические и генетические исследования (пациентам из Томска и Краснодара), всю статистическую обработку полученных данных.

Самостоятельно автором было проведено научное обобщение результатов, формулирование закономерностей, выводов, практических рекомендаций и подготовка материалов по теме диссертации.

Публикации по теме работы

По материалам диссертации опубликовано 38 статей, в рецензируемых научных журналах, рекомендуемых ВАК, из них 24 статьи, индексируются в базе данных Scopus, в том числе Q1 – 2, Q3 – 8, Q4 – 13, а также 15 тезисов. Результаты работы представлены в материалах двух монографий и клинических рекомендациях, утвержденных Министерством здравоохранения РФ.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 482 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований и их обсуждений, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 589 источников, из них 54 отечественных и 535 –

зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 175 таблицами и 49 рисунками.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ЦИТОКИНАХ, ГЕНЕТИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ ВОСПАЛЕНИЯ И ВИТАМИНЕ D НА ПРИМЕРЕ РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Воспаление и его виды

Научная гипотеза данной работы предполагает, что хроническое воспаление, являющееся основой различных заболеваний детского возраста находится под общим эпигенетическим (экзогенные и эндогенные, включая особенности продукции цитокинов и кальцидиола факторы) и генетическим контролем, поскольку цитокины (IL-1 β , TNF- α , INF- γ , IL-4, IL-10) и их рецепторы (IL-1Ra), метаболиты витамина D (25(OH)D) активируют и ингибируют воспалительный процесс, в свою очередь продукция цитокинов находится под контролем генов цитокинов (*IL1B* C(+3953)T, *IL1RN* VNTR, *TNFA* G-308A) и гена рецептора витамина D (*VDR*) [27, 55, 61, 67, 68, 73, 77, 106, 111, 135, 168-171, 173, 186, 189, 203, 238, 277-279, 297, 346, 347, 350, 353, 357, 382, 474, 497, 518, 519, 531, 557, 574].

В настоящей работе отдельные заболевания на основе ведущих патогенетических механизмов воспаления сгруппированы в несколько моделей. Так, аутоиммунная модель воспаления включает целиакию, хронический аутоиммунный тиреоидит, сахарный диабет 1 типа, ювенильный идиопатический артрит. Ведущим патофизиологическим механизмом реализации и прогрессирования аутоиммунного воспаления является избыточная выработка аутоантител и повреждение ими клеток-мишеней, а также цитокиновый дисбаланс, опосредующие развитие клинической картины [40, 55, 64, 78, 85, 86, 160, 183, 204, 250, 272, 287, 295, 326, 379, 342, 352].

Микробно-воспалительная модель рассматривается на примере муковисцидоза и хронического пиелонефрита. Микробное воспаление нередко предваряется и сочетается с воспалением, индуцированным вирусами и грибами, и ответ на него обусловлен как характеристиками и свойствами самого патогена, так и во многом особенностями генетического контроля и коморбидностью пациента. Особенно отчетливо это было показано в период пандемии COVID-19 [128, 152,

202, 222, 375, 507].

Лимфопролиферативная модель воспаления представлена онкогематологическими заболеваниями, ведущую роль в прогрессировании и исходе которых играет, в свою очередь, микробный фактор, часто являющийся определяющим [184, 185, 282, 309, 416, 549, 560].

Метаболическая модель воспаления рассматривается на примере ожирения и снижения минеральной плотности кости [271], ожирение, в свою очередь, в ряде случаев включает симптомокомплекс полного метаболического синдрома с реализацией всех его компонентов, в том числе, артериальной гипертензии, которая также сопровождается субклиническим хроническим воспалением [49] и рассматривается как однотипное осложнение, реализующееся на фоне нескольких моделей. Модель аллергического воспаления рассмотрена на примере бронхиальной астмы.

В настоящем исследовании осложнения, реализовавшиеся на фоне различных по патогенезу заболеваний, объединяются в фенотипы. Понятие «фенотип» представляет собой совокупность характеристик, присущих индивиду на определённой стадии развития и формируется на основе генотипа, опосредованного рядом внешнесредовых факторов [293]. В последние годы термин фенотип стал применяться не только к индивиду, но и к какому-либо заболеванию, активно создаются и систематизируются фенотипы, присущие рассматриваемой нозологической форме, что необходимо для назначения таргетной диагностики, профилактики и терапии. Таким образом, фенотип представляет собой группу признаков эпидемиологических, демографических, клинических, патофизиологических, дающих возможность системного понимания сути патологического процесса и его особенностей, с целью оптимального разработки персонализированных стратегий профилактики и терапии. Кроме того, на сегодняшний день фундаментально обосновано изучение заболеваний и эпигенетических факторов их регуляции в контексте синтропий [45, 48, 383, 454, 538].

Показано, что нарушение выработки цитокинов и негативное влияние низкой обеспеченности 25(OH)D характеризует воспалительный процесс при заболеваниях, напрямую связанные с микробным агентом (хронический пиелонефрит, муковисцидоз, нейтропеническая лихорадка и сепсис на фоне онкогематологических заболеваний и др.), а также патологических состояний, при которых микробные возбудители являются триггерным фактором, определяя дальнейшее течение воспалительного процесса у генетически предрасположенных лиц, как, при аутоиммунных, метаболических, аллергических заболеваниях, хронической болезни почек, причем в детском возрасте эти процессы имеют свои особенности и отличия [1, 14, 25, 26, 57, 61, 201, 288, 386, 431, 496, 577]. Активность воспаления, проявляющаяся гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, может быть крайне высока на фоне системного варианта ювенильного идиопатического артрита (ЮИА), тяжелого течения бронхиальной астмы, морбидного ожирения, обострения хронической легочной инфекции (ХЛИ) на фоне муковисцидоза и хронического пиелонефрита [89, 409, 431, 443, 475, 496]. Несмотря на успехи фундаментальной и прикладной медицины врачебное сообщество продолжает изучать механизмы воспаления и терапевтические возможности контроля воспалительного процесса, их поддерживающего.

Эпигенетические механизмы играют решающую роль в регуляции экспрессии генов. При рассматриваемых заболеваниях нарушается эпигенетическая система регуляции метаболизма витамина D. Витамин D взаимодействует с эпигеномом на нескольких уровнях, во-первых, критический ген в сигнальной системе витамина D, кодирующий его рецептор (VDR) может быть подавлен метилированием ДНК, во-вторых, белок VDR физически взаимодействует с белками-коактиваторами и корепрессорами, находящимися в контакте с модификаторами хроматина и с ремоделерами хроматина, в-третьих, ряд генов, кодирующих модификаторы и ремоделеры хроматина, являются первичными мишенями VDR и его лигандов, наконец, что некоторые лиганды VDR обладают эффектом деметилирования ДНК [90, 297, 407].

Таким образом, степень контроля организмом продукции цитокинов и нюансы метаболизма витамина D, других сигнальных путей, генетически и эпигенетически детерминирована. Следовательно, изучение цитокиновой продукции, как составного компонента иммунного ответа и ее генетической регуляции, а также метаболизма витамина D при различных по патогенезу заболеваниях в детском возрасте, которые включают несколько механизмов воспаления (аутоиммунный при целиакии, сахарном диабете (СД) 1 типа и хроническом аутоиммунном тиреоидите (ХАИТ); лимфопролиферативный при онкогематологических заболеваниях; микробно-воспалительный при хроническом пиелонефрите и муковисцидозе; метаболический при ожирении и снижении минеральной плотности кости), необходимо для прогнозирования вариантов клинического течения, оценки риска реализации возможных осложнений, в том числе, однотипных, а также ожидаемого ответа на терапию для своевременной коррекции тактики лечения и разработки профилактических стратегий.

Цитокиновый дисбаланс и низкая обеспеченность 25(OH)D в прогрессировании и контроле воспаления продолжают активно изучаться на модели аутоиммунного воспаления при СД 1 типа (аутоиммунный инсулит) [544, 567], целиакии (гиперрегенераторная атрофия тонкого кишечника) [437, 570], ХАИТ (аутоиммунное воспаление с исходом в гипотиреоз) [326], микробном воспалении (муковисцидоз, хронический пиелонефрит) [409, 475], нейтропеническая лихорадка при онкогематологических заболеваниях) [282, 416], метаболическом воспалении (ожирение [191, 315, 372] и снижение минеральной плотности кости [253, 332]), иммунопатологический процесс изучается на примере астмы, как модели аллергического воспаления [340].

Количество иммунокомпетентных клеток, участвующих в воспалении и синтезирующих цитокины невелико. Однако, продуцируемые цитокины могут участвовать в реализации мультиорганных дисфункций, влияя на формирование фиброза в почечных клубочках, легочной ткани, ремоделирование сосудистой стенки, прогрессирование эндотелиальной дисфункции, генерализацию очага

микробного воспаления и трансформации воспаления низкой интенсивности в активную клинически значимую инфекцию [370].

Функциональная активность цитокинов находится под контролем соответствующих генов. Поэтому риск, скорость, выраженность, исход патологического процесса и ответ на терапию, при формирующихся осложнениях, неодинаков у конкретного пациента и требует формирования индивидуального прогноза, а также профилактических и терапевтических подходов.

1. Влияние цитокинов и генов цитокинов на течение различных моделей воспаления в детском возрасте

1.1 Цитокины и гены цитокинов: общая характеристика и обоснование выбора для исследования

Хроническое воспаление связано с процессом развития многих долгосрочных хронических заболеваний, включая метаболический синдром, ревматоидный артрит, сахарный диабет, бронхиальную астму и другие [49, 63, 128, 152, 167, 202, 210, 266, 323, 328, 341, 375, 409, 475, 496, 575]. Стартуя в детском возрасте, они являются причиной ранних смертей и инвалидизации во всем мире. Зачастую признаки и симптомы хронического воспаления труднее распознать, чем острого. У людей, страдающих хроническими воспалительными заболеваниями, повышены уровни маркеров воспаления. Цитокины и кальцидиол являются облигатными компонентами любого воспалительного ответа, однако их продукция модифицируется различными эпигенетическими факторами [90]: экзогенными (регион проживания, характер питания, прием холекальциферола) и эндогенными (возраст, пол, заболевания), в свою очередь способность организма контролировать продукцию цитокинов и метаболизм витамина D генетически детерминирована. Следовательно, изучение цитокиновой продукции, как составного компонента иммунного ответа и ее генетической регуляции при различных по патогенезу заболеваниях в детском возрасте, которые включают несколько механизмов воспаления: аутоиммунный при целиакии, сахарном диабете (СД) 1 типа и хроническом аутоиммунном тиреоидите (ХАИТ); лимфопролиферативный при онкогематологических заболеваниях; микробно-воспалительный при хроническом

пиелонефрите и муковисцидозе и метаболический при ожирении и снижении минеральной плотности кости, необходимо для расширения представлений о патогенезе, прогнозировании вариантов клинического течения и риске осложнений, а также ответа на терапию.

Аутоиммунное воспаление, манифестирующее в детском возрасте, имеет склонность к формированию синтропий и множественных осложнений, влияющих на качество и продолжительность жизни пациента в будущем [122, 160, 286].

Лимфопролиферативное воспаление, с одной стороны, в настоящее время значительно лучше контролируется таргетными противоопухолевыми препаратами, с другой, существование гетерогенного клеточного микроокружения опухоли, резистентные формы рака, развитие отдаленных осложнений в отсутствие первичного очага и тяжелых краткосрочных осложнений на фоне глубокой иммуносупрессии и генерализации микробного компонента воспаления, требует уточнения генетических механизмов цитокиновой регуляции у детей [282, 309, 559].

Микробное воспаление при муковисцидозе имеет прогрессирующий характер и приводит к раннему снижению функции легких у детей, являясь основной причиной для трансплантации органов, а также приводит к снижению эффективности таргетной терапии [18, 25, 26, 87, 460], а при хроническом пиелонефрите у 1,5-3,3% детей реализуется в хроническую болезнь почек, которая не имеет обратного развития, а характеризуется прогрессивным течением [302, 341, 564, 571].

Частота метаболических воспалительных заболеваний в детском возрасте продолжает ежегодно увеличиваться во всем мире. На примере ожирения это прослеживается наиболее отчетливо, поскольку глобальная его распространенность за последние 40 лет выросла с долей процента до 6-8% [271, 355, 372, 426]. Необходимо отметить, что на протяжении последних двух лет вирусных пандемий, именно когорта детей с ожирением оказалась наиболее уязвимой, как в отношении тяжелого мультисистемного воспалительного процесса, так и летального исхода [71]. Причём, частота таких неблагоприятных исходов

увеличивается в когорте детей с ожирением в 8-10 раз [128, 152]. Еще одним представителем субклинического метаболического воспаления является снижение минеральной плотности кости (СМПК), которое широко распространено как среди практически здоровых детей (0,5-1,0%), так и вторично на фоне хронических заболеваний в 15,0-30,0% [227, 253].

Аллергическое воспаление запускаясь сразу после рождения, при сохранении причинных факторов и триггеров, прогрессирует с возрастом («атопический марш») и характеризуется изменением спектра сенсибилизации и тяжести течения, но и необходимостью назначения генно-инженерных биологических, в том числе, антицитокиновых препаратов, поиска новых терапевтических мишеней [333, 340].

Иммунный ответ – крайне сложный, многокомпонентный процесс, включающий несколько функциональных блоков врожденной и приобретенной иммунной системы: захват антигена, процессинг, представление НЛА-системе, дифференцировку Т-клеток, пролиферацию В-клеток. При этом, цитокины являются облигатным компонентом всех звеньев иммунного ответа, а 25(OH)D контролирует иммунные реакции на всех этапах воспалительного процесса (Таблицы 1, 2).

Таблица 1. – Характеристика различных цитокинов [339]

Цитокины	Основная направленность	Клетки-продуценты	Биологические функции	Ссылка
IL-1 β	Провоспалительное действие	Моноциты/макрофаги	Основной медиатор системных эффектов ИЛ-1; он влияет на экспрессию генов, индуцированную IL-6	[62]
TNF- α	Провоспалительное действие	Макрофаги, тучные клетки, NK-клетки, ГМКС, Т- и В-клетки	Провоспалительные, активация нейтрофилов, резорбция кости, антикоагулянт, некроз опухоли, активируют и увеличивают проницаемость, стимулируют молекулы адгезии	[222]
IFN- γ	Провоспалительное действие	Макрофаги, Th1-клетки, Тс-клетки, В-клетки, естественные киллеры (NK-клетки), VSMCs	Провоспалительные, способствуют иммунным ответам Th1/секреции Th1-ассоциированных цитокинов, ингибируют синтез ЕСМ с помощью экспрессии SMC MHC I	[62]

IL-1RA	Противовоспалительное действие	Моноциты/макрофаги, дендритные клетки	Ингибирование IL-1 α - и IL-1 β -опосредованной клеточной активации на уровне клеточного рецептора IL-1	[222-225]
IL-4	Противовоспалительное действие	T-клетки (Th2), тучные клетки, В-клетки, стромальные клетки	Способствует развитию Th2-лимфоцитов; ингибирование LPS-индуцированного синтеза провоспалительных цитокинов	[62]
IL-10	Противовоспалительное действие	Моноциты/макрофаги, T-клетки (Th2), В-клетки	Ингибирование продукции цитокинов моноцитами/макрофагами и нейтрофилами и ингибирование ответов лимфоцитов Th1-типа	[62]

Таблица 2. – Цитокины и их связь с различными биологическими состояниями [339]

Состояние	Цитокины	Ссылка
Аутоиммунные заболевания	ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-15, ИЛ-16, ИЛ-17, ИЛ-18, ИЛ-23, ФНО- α , ИФН- α , ИФН- γ	[62]
Аллергия	ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-13	[219]
Болезнь Альцгеймера	TNF- α , TGF- β , IL-1, IL-4, IL-6, IL-10	[220]
Атеросклероз	TNF- α , IFN- γ , TGF- β , IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-17, IL -18, Ил-20, Ил-33, Ил-37	[221]
Сердечно-сосудистые нарушения	TNF- α , TGF- β , IL-1, IL-6, IL-10, IL-17, IL-18	[51]
Рак	TNF- α , TRAIL, IL-6, IL-10, IL-12, IL-17, IL-23	[3]
Депрессия	TNF- α , IFN- γ , IL-1, IL-2, IL-6	[222]
Желудочно-кишечные заболевания	TNF- α , IFN- γ , TGF- β , IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10	[223]
Сепсис	TNF- α , IFN- γ , TGF- β , MIF, IL-1, IL-6, IL-4, IL-10, IL-12	[224]
Старение	IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, TNF- α , IFN- γ	[225]

Интерлейкин-1 (IL-1) – провоспалительный цитокин с множеством биологических эффектов [55, 77, 106, 135, 168-171]. Семейство генов IL-1 на хромосоме 2q13-14 кодирует три белка: IL-1 α , IL-1 β и их естественный ингибитор IL-1RN. IL-1 β , в основном продуцируемый моноцитами крови и тканевыми макрофагами, участвует в опосредовании как острого, так и хронического воспаления [106]. Кроме того, он имеет свойство стимулировать микроокружение опухоли в пользу увеличения пролиферации клеток и тканевого ангиогенеза [55, 77, 541].

Ген *IL-1 β* является высокополиморфным и имеет замены между С и Т в положениях -511 (СТ; dbSNP: rs16944), -31 (ТС; dbSNP: rs1143627) и +3954 (СТ; dbSNP: rs1143634) пар оснований. Наиболее исследованными являются следующие полиморфизмы: в положении -511, +3953, -3737, -1469, -999. Первые два полиморфизма расположены в промоторной области и демонстрируют высокий уровень неравновесия по сцеплению [186]. Замена *IL-1 β* -31Т/С влияет на транскрипционную активность *IL-1 β* [186]. Исследования *in vitro* показали, что как -511Т, так и + 3954Т связаны с повышенной секрецией *IL-1 β* индуцированной липополисахаридом [238].

Эти функционально важные полиморфизмы в гене *IL-1 β* связаны с предрасположенностью к различным заболеваниям и их осложнениям, например, к туберкулезу и плохим ответом на антибактериальную терапии и восприимчивостью к мультирезистентным микобактериям, муковисцидозу и снижением функции легких, СД 1 типа с диабетической нефропатией, морбидному ожирению, миастении, периодонтиту, остеомиелиту, воспалительным заболеваниям кишечника [55, 77, 106, 135, 168-171, 518, 574, 557].

Ген рецепторного антагониста интерлейкина-1 (*IL1RN*) локализован на 2 хромосоме (2q14.2), изучен тандемный повтор состоящий из 86 базовых точек (*VNTR*), находящийся во втором интроне. Вышеуказанный полиморфизм влияет на уровень секреции белка. Моноциты индивидуумов гомозиготных и гетерозиготных по аллелю *A2* продуцируют *IL-1Ra* в значительно большем объеме в ответ на воздействие GM-CSF [48, 230]. Функцией рецепторного антагониста к *IL-1*, кодируемого геном *IL1RN* является взаимодействие с рецептором к цитокину. Уровень *IL-1Ra* в плазме крови скоординированно и совместно регулируется генами *IL1B* и *IL1RN*, а наличие аллеля *A2* гена *IL1RN* ответственно за повышенный уровень как циркулирующего *IL-1Ra*, так и опосредованно *IL-1 β* , увеличенная активация экспрессии и продукции которого является следствием сверхвыработки *IL-1Ra* [48, 230, 554]. Согласно этой версии, при реализации воспалительного ответа у пациентов с генетически обусловленным перевесом в сторону выработки *IL-1Ra* количество этого белка больше, чем необходимо для

адекватной реализации воспаления, что вызывает компенсаторное образование еще большего количества IL-1 β . При этом и IL-1Ra в ответ вырабатывается тоже больше.

Таким образом, наличие сочетаний генов *IL1 β* и *IL1RN*, определяющих перевес в сторону выработки IL-1Ra, приводит к более продолжительному воспалительному ответу. В целом, также следует учитывать, что в процессе воспаления соотношение продукции IL-1 β и IL-1Ra и, соответственно, способности клеток к их выработке, зависит как от степени и продолжительности воспалительного ответа, обусловленных, в том числе, генетически, так и от влияния многих других факторов [48, 230, 554]. Для данного гена найдена связь с туберкулезом, онкологическими заболеваниями, алкогольным фиброзом печени, сахарным диабетом 1 типа, сахарным диабетом 2 типа, ишемической болезнью сердца, шизофренией, аутоиммунным тиреоидитом и др. [48, 230, 554].

Ген фактора некроза опухолей- α (*TNFA*) расположен на 6 хромосоме (6p21.3) в высоко полиморфном регионе III класса главного комплекса гистосовместимости (*HLA*) между геном лимфотоксина- α (*LTA*) и лимфотоксина- β (*LTB*). Он состоит из 4 экзонов, протяженностью 2,68 Кб. В промоторе гена *TNFA* находятся несколько распространенных полиморфных вариантов, которые модулируют экспрессию ФНО- α [48, 556]. На сегодняшний день описано значительное количество полиморфных вариантов гена (однонуклеотидные полиморфизмы, микросателлиты), но влияние на экспрессию TNF- α *in vitro* доказано только для двадцати из них [48, 230, 554, 556]. Исследования гена *TNFA* в качестве гена-кандидата различных комплексных заболеваний активно проводятся учеными многих стран. Наиболее изученными являются полиморфизмы *G(-238)A*, *C(-863)A* и *G(-308)A*, локализованные в промоторной области гена *TNF*. Однонуклеотидная замена гуанина на аденин в -308 положении промотора приводит к повышению его транскрипционной активности и увеличению уровня TNF- α в сыворотке крови [48, 556]. Однако остается неясным вопрос, является ли данный полиморфный вариант функциональным или он находится в неравновесии по сцеплению с другими аллельными вариантами близлежащих генов [210, 226, 341]. Проведено более 1000

исследований влияние гена *TNF* в развитие эндокринных, бронхолегочных, кожных, нервно-психических заболеваний, патологии опорно-двигательного аппарата и мочевыделительной системы [48, 210, 226, 341, 556].

Аллель *-308A* ассоциирован с увеличением риска инфекционных заболеваний (смертельного исхода при сепсисе, церебральной формы малярии, цирроза печени при гепатите С и др.), аутоиммунных заболеваний (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, сахарный диабет, 1 типа и др.), отторжения трансплантата, преждевременных родов, невынашивания беременности, бронхиальной астмы, ожирения и инсулинорезистентности [210, 226, 341].

В настоящем исследовании концепция изложения обзора литературы предполагает объединение заболеваний с однотипным патогенезом в воспалительные модели, данный подход применен автором впервые, далее по мере изложения материала используется предложенный подход.

1.2 Аутоиммунная модель воспаления: цитокины и гены – модификаторы иммунного ответа

Сахарный диабет 1 типа и выработка цитокинов

Цитокины, продуцируемые иммунными клетками и клетками поджелудочной железы (ПЖ), играют разные роли при СД 1 типа, что влияет на развитие и прогрессирование этого заболевания [55, 78, 85, 204, 342, 415, 439]. Цитокины, такие как IL-10, IL-5, IL-4, IL-2, IL-15, IL-33 и IL-35, могут индуцировать регуляторный фенотип в иммунных клетках, которые, в свою очередь, высвобождают противовоспалительные цитокины, такие как IL-10 [342]. В частности, IL-7, высвобождаемый регуляторными дендритными клетками, важен для поддержания Treg, которые избирательно экспрессируют IL-7R α при СД1. Провоспалительные цитокины, такие как IL-1 β , IL-6, TNF- α , IFN- α , IL-17 и IL-21, усиливают воспаление за счет пролиферации и активации диабетогенных иммунных клеток, включая Th1, Th17, CD8+ Т-клетки и NK-клетки [342, 350, 382]. Однако из-за плейотропной природы отдельно взятый цитокин, например, IL-2 или IL-15, может запускать активацию как диабетогенных, так и регуляторных иммунных клеток. Кроме того, β -клетки экспрессируют высокие уровни

рецепторов цитокинов, таких как IL-1R, IL-4R и IL-22R, и проявляют повышенную чувствительность к индуцированному цитокинами апоптозу или регенерации [342, 524, 544, 568].

Целиакия и продукция цитокинов

Обращаясь к патогенетическим особенностям развития и прогрессирования аутоиммунной непереносимости глютена – целиакии, необходимо обратить внимание на наличие сочетанных механизмов воспаления и повреждения кишечного барьера. Так, пептиды глютена презентуются CD4⁺ Т-клеткам антиген-презентирующими клетками слизистой оболочки кишечника (СОТК), несущими HLA-DQ2 или HLA-DQ8, внутриклеточный фермент трансглутаминаза 2 (ТГ2) модифицирует пептиды глютена, усиливая их аффинность к DQ2 и DQ8, путем деамидирования глутамина и образования токсичной формы глютена – деамидированного пептида глиадина (ДПГ), который инициирует иммунный ответ [86, 160, 183]. Активированные CD4⁺ Т-клетки продуцируют провоспалительные цитокины (IL-1 β , TNF- α , IL-4, INF- γ) [272]. На сегодняшний день в клинических и экспериментальных исследованиях показано, что IL-1 β , TNF- α , INF- γ активно влияют на проницаемость кишечного барьера путем ингибирования синтеза белков плотных контактов [86, 317, 362]. Повышение проницаемости кишечного барьера вследствие нарушения плотных межклеточных контактов (tight junctions, TJ) является центральным звеном патогенеза не только при целиакии, но и при воспалительных заболеваниях кишечника, аллергической энтеропатии, синдрома раздраженного кишечника, муковисцидозе [93, 150, 183]. IL-1 β -индуцированное увеличение проницаемости TJ кишечника опосредовано регуляторными сигнальными путями и активацией ядерного фактора-кВ, активацией гена киназы легкой цепи миозина и посттранскрипционной модуляцией гена окклюдина. Такой каскад событий приводит к повреждению кишечного барьера и способствует прогрессированию кишечного воспаления путем увеличения интенсивности инфильтрации СОТК иммунокомпетентными клетками [516].

Кроме того, провоспалительные цитокины индуцируют активацию фибробластов и мононуклеарную инфильтрацию собственной пластинки, что

нарушает проницаемость слизистой оболочки тонкой кишки (СОТК), в свою очередь металлопротеазы, выделяющиеся активированными мононуклеарами, вызывают remodelирование СОТК типичное для целиакии в виде гиперплазии крипт и атрофии ворсин [533].

Хронический аутоиммунный тиреоидит и цитокиновая продукция

Активность продукции цитокинов напрямую влияет на течение аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, путем потенцирования неконтролируемой пролиферации, миграции CD3⁺ и CD4⁺ Т-лимфоцитов, приводящим к формированию гипofункции щитовидной железы и как крайний вариант неконтролируемого стромального воспаления и ангиогенеза с гиперинвазией - канцерогенез [250, 287, 531].

Доказано, что провоспалительные цитокины (IL-1 β , TNF- α и IL-4) рекрутируют воспалительные и иммунные клетки, индуцируют remodelирование стромы щитовидной железы и стимулируют ангиогенез и ингибируют противоопухолевый иммунный ответ, что касается IL-10, то несмотря на его классический противовоспалительный эффект, в отношении заболеваний щитовидной железы обсуждается его роль в ингибиции противоопухолевого ответа и увеличении агрессивности опухоли и риска отдаленного метастазирования [287, 326, 379, 497, 531, 557, 574].

Таким образом, в условиях *in vivo* сложность цитокиновых сетей по-разному способствует фазам инициации и деструкции β -клеток ПЖ, кишечника, тиреоцитов манифестации и прогрессированию СД 1 типа, целиакии, ХАИТ (Таблица 7).

1.3 Микробно-воспалительная модель: цитокины и гены-модификаторы иммунного ответа

Вклад цитокинов и генов-модификаторов иммунного ответа в формирование хронического пиелонефрита

Хронический пиелонефрит (ХП) – одно из наиболее распространенных инфекционных заболеваний у детей, протекающих с лихорадкой в течение первого года жизни [442], первый эпизод ХП, ассоциированного с рефлюксом, манифестирует чаще всего у мальчиков в течение первых 6 месяцев и девочек во

втором полугодии [276]. Приблизительно от 20% до 30% пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР) обнаруживается при первых лихорадочных эпизодах инфекций мочевой системы (ИМС) у детей, половина из них – это ПМР III – V степени [478]. *Escherichia coli* - это преобладающий патоген в структуре возбудителей ХП, обнаруживаемый у 90% девочек и 80% мальчиков при первых рецидивах ХП. При повторных рецидивах увеличивается доля штаммов «поп-*E.coli*», например, *Klebsiella*, *Enterobacteriaceae* и *Proteus* [318]. Существует сильная корреляция между рецидивом ХП с лихорадкой и рубцеванием почек, что может привести к прогрессирующему повреждению почек, гипертонии и терминальной стадии почечной недостаточности [66].

Витамин D оказывает выраженное влияние на иммунную систему. Антимикробные пептиды, индуцируемые витамином D, оказывают противовоспалительный эффект [327]. Витамин D может модулировать выработку цитокинов и подавлять воспаление, и, таким образом, уменьшать тяжесть рецидивов на фоне ХП [356-359, 370, 378, 380, 433, 447, 457, 483].

На сегодняшний день активно изучаются молекулярно-генетические механизмы предрасположенности к инфекциям мочевой системы, в том числе, бессимптомной бактериурии и острому пиелонефриту, так, Ambite I и соавт. было показано, что наличие полиморфизмов гена *TRIF* (Toll/IL1R, индуцирующий интерферон- β) связан с низкой экспрессией CD4 и выработкой провоспалительных цитокинов в ответ на инвазию *E. Coli*, что объясняет отсутствие перехода бессимптомной бактериурии у части пациентов в пиелонефрит [71].

Гены семейства *IL-1* являются одной из ключевых генетических детерминант в патогенезе бактериальной инфекции мочевой системы и опосредуют свои воспалительные эффекты через различные цитокины и металлопротеиназы [310]. Бактерии взаимодействуют с рецепторами уротелиальных клеток и запускают экспрессию про-IL-1 β , активируя передачу сигналов Toll-подобного рецептора 4 (TLR4) через MyD88 и фактор транскрипции NF- κ B. IL-1 β играет важную роль в патогенезе заболевания, о чем свидетельствует защита от острого цистита у мышей *Il1b* *-/-* и *Tlr4* *-/-*, у которых отсутствует про-IL-1 β ответ на инфекцию

уропатогенными штаммами *Escherichia coli* (UPEC). Уропатогены активируют инфламмасому NLRP3 посредством второго сигнала, включающего такие механизмы, как потоки ионов [113]. Затем активированная каспаза 1 (Casp-1) расщепляет про-IL-1 β до его зрелой и активной формы. Высвобождение IL-1 β вызывает воспаление в мочевом пузыре и вызывает преходящее легкое заболевание у мышей C57BL/6 дикого типа [527]. Показано, что у мышей с дефицитом инфламматом действует альтернативный механизм процессинга IL-1 β [115, 311]. У мышей, лишенных генетической детерминанты воспаления NLRP3 из-за делеций гена (*Asc* -/- или *Nlrp3* -/- мыши), развивается синдром гиперактивации IL-1 β , объясняемый чрезмерным процессингом матриксной металлопротеиназы 7 (MMP7) [115]. Кроме того, ASC и NLRP3 регулируют экспрессию рецептора боли нейрокинина 1 (NK1R; кодируется TACR1), действуя как репрессоры транскрипции такие как MMP7 и TACR1. Следовательно, белок, связанный с апоптозом (ASC) и NLRP3 определяют уровень транскрипции провоспалительного ответа, вызываемого про-IL-1 β , и болевого ответа, управляемого NK1R и веществом P (SP). У *Asc*-дефицитных или *Nlrp3*-дефицитных мышей, у которых эта функция контроля доступа утрачена развивается тяжелый острый цистит, опосредованный чрезмерным расщеплением MMP7 про-IL-1 β и избыточной продукцией NK1R [115, 479, 527].

В исследованиях показаны также ассоциации уровней цитокинов и эпизодов ИМС, вызванных *E. coli* и *Klebsiella*, с множественной лекарственной устойчивостью [288]. В последние годы накапливаются результаты исследований, посвященных изучению генетических мутаций, регуляции иммунного статуса, предрасположенности к инфицированию отдельными возбудителями и интенсивности воспалительной реакции на различные патогены при патологии почек.

Тем не менее, сведения о полиморфизме сигнальных молекул при заболеваниях почек у детей все еще нуждаются в накоплении. Научные исследования могут обеспечить хорошие ресурсы для анализа полиморфных маркеров в ассоциированных исследованиях, углубить представления об

иммунном звене патогенеза заболеваний почек у детей и разработать новые эффективные методы прогнозирования течения болезней почек у детей.

Цитокины и гены-модификаторы иммунного ответа в формировании клинических проявлений муковисцидоза

Муковисцидоз является одним из наиболее распространенных жизнеугрожающих аутосомно-рецессивных генетических заболеваний у представителей европеоидной расы, от которого страдают примерно 48 000 человек в Европе и 30 000 человек в США [24-26, 512]. МВ вызывается мутациями регулятора трансмембранной проводимости при муковисцидозе (*CFTR*), который представляет собой трансмембранный ионный канал, высоко экспрессируемый клетками респираторного, пищеварительного и мужского уrogenитального трактов [24-26, 456, 460]. Известно, что эпителиальные и секреторные клетки страдают от мутаций *CFTR* из-за измененной физиологической функции в результате аномальной продукции, созревания и функции белка CFTR и aberrаций в транспорте ионов, особенно ионов хлора (Cl) [456]. Эти изменения приводят к мультисистемному заболеванию, характеризующемуся рецидивирующими легочными инфекциями, недостаточностью поджелудочной железы, желудочно-кишечными осложнениями, сахарным диабетом, связанным с муковисцидозом, недостаточностью питания, артропатиями и мужским бесплодием [24-26, 141, 119, 150, 213, 216, 217, 291]. До недавнего времени лечение муковисцидоза было основано на лечении симптомов и осложнений заболевания, однако на сегодняшний день во всем мире используется таргетная терапия МВ [26, 126, 460].

Хотя первоначально только несколько исследований подчеркивали важность *CFTR* в регуляции функции иммунных клеток, в настоящее время имеется больше доказательств, свидетельствующих о значимости экспрессии *CFTR* в различных клетках иммунной системы и их связь с выработкой цитокинов [58, 95, 107, 110, 142, 143, 217, 223, 256, 267, 273, 308, 313, 314, 377, 393, 419, 429, 434, 435, 446, 456, 460, 465, 471, 480, 507, 512, 525, 526, 568, 569, 581, 582, 585].

Важность изучения эффектов генов цитокинов на примере разных моделей обусловлена их очевидным влиянием на течение заболеваний, в основе которых лежит воспаление различной этиологии. В частности, при МВ пациенты с одинаковыми мутациями в гене *CFTR*, даже братья и сестры, демонстрируют различные фенотипы и исходы заболевания, поэтому активно изучаются т.н. «гены модификаторы иммунного ответа» или «не-*CFTR*» гены.

Было показано, что «гены-модификаторы» более чем на 50% определяют функцию легких [529], а на примере сибсов с МВ показано, что «гены-модификаторы» определяют ответ на хроническую инфекцию [374], и, вероятно, оказывают влияние на ответ на таргетную терапию. Так, и при других заболеваниях с микробно-воспалительным патогенезом, например, при хроническом остеомиелите, пневмонии, пиелонефрите и т.д. при одинаковом характере возбудителя течение гнойно-воспалительного процесса и его исходы значительно отличаются.

Недавний метаанализ на примере классической микробной модели воспаления с хроническим течением демонстрирует наличие ассоциаций генов цитокинов с остеомиелитом [558]. Xie X и соавт. проанализировали 1,248 случаев и 1,712 контроля с 25 SNP 17 генов.

Одно из крупных исследований в США, которое включало 808 пациентов с МВ показало связь минорных аллелей А и Т полиморфизмов rs1143634 и rs1143639, соответственно, с прогнозом, инфицированием мукоидной *P. aeruginosa* - инфекции и функцией легких у женщин [323]. Полиморфизмы гена *IL1R* ассоциированы с лучшими исходами при МВ [496] (Таблица 3).

Таблица 3. – Влияние генов цитокинов на течение микробно-воспалительных заболеваний

Ген/SNPs	Ссылка/страна/год	N-количество, случай/контроль	Сравнение генотип/аллель	OR (95% CI)	p
Остеомиелит – модель хронического бактериального воспаления					
<i>IL-1β</i> rs16944	Jiang и соавт., Китай, 2020 [278, 279]	233/200, РКИ	GG+AG vs. AA	1.85 (0.98–1.74)	0.017
			GG vs. AA	1.83 (1.03–3.27)	0.041
			AG vs. AA	1.87 (1.09–	0.022

				3.19)	
rs1143627			TT+CT vs. CC	1.74 (1.05–2.87)	0.032
			TT vs. CC	1.84 (1.03–3.29)	0.040
<i>IL-1β</i> rs16944	Osman и соавт., Саудовская Аравия, 2016 [410]	52/103, РКИ	GG vs. AG+AA	0.34 (0.16–0.73)	0.005
			AA vs. GG+GA	4.11 (1.51–11.21)	0.005
<i>IL-1β</i> rs1143634	Asensi и соавт., Испания, 2003 [82]	52/109, РКИ	TT vs. CC+CT	6.98 (1.2–52.14)	0.014
<i>IL1RN</i> rs4251961	Jiang и соавт., Китай, 2020 [278, 279]	233/200, РКИ	C vs. T	0.52 (0.31–0.86)	0,01
			CC+CT vs. TT	0.45 (0.25–0.78)	0.005
			CT vs. TT	0.41 (0.23–0.74)	0.003
<i>IL-4</i> rs2070874	Osman и соавт., Саудовская Аравия, 2016 [410]	52/103, РКИ	C vs. T	2.1 (1.92–3.71)	0,01
			CC vs. TT+TC	2.53 (1.25–5.13)	0.009
			CT vs. CC+TT	0.45 (0.21–0.97)	0,041
rs2243248			GT vs. GG+TT	9.18 (1.87–45.0)	0,009
<i>IL-4</i> rs2243248	Tsezou и соавт., Греция, 2008 [518]	81/110, РКИ	TT+TG vs. GG	21.33 (9.49–47.96)	<0,01
rs2243250			TT+TC vs. CC	10.09 (5.15–19.75)	<0,01
<i>TNF-α</i> rs1799964	Hou и соавт., Китай, 2018 [266]	233/200	T vs. A	1.47 (1.03–2.09)	0,035
			TT vs. AA+AT	1.52 (1.01–2.29)	0,048
Муковисцидоз – модель хронического бактериального воспаления					
<i>IL-1β</i> rs1143634	Levy H, США, 2009 [323]	808, 58 SNPs	Аллель А	Фактор риска	0,016
<i>IL-1β</i> rs1143639			Аллель Т	Фактор риска	0,016

1.4 Метаболическая модель воспаления: цитокины и гены-модификаторы иммунного ответа

Ожирение, как модель воспаления

Известно, что инсулинорезистентность ассоциирована с дислипидемией, и предполагается, что такое сочетание обеспечивает пациентам высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний. Было показано, что дефицит витамина D связан с дислипидемией [473]. Кроме того, доказано, что инсулинорезистентность и

дислипидемия сочетаются с воспалением слабой степени, проявляющимся в повышении уровней провоспалительных цитокинов [455].

Одно из крупных (n=4114) исследований последних лет демонстрирует связь уровня 25(OH)D<20 нг/мл с инсулинорезистентностью и двухкратным увеличением риска дислипидемии в виде снижения уровня ХС-ЛПВП (OR 2,09; p=0,009), а также высокими значениями IL-6 (p=0,001), IL-8 (p=0,003) и тромбомодулина (p<0,0001) [455].

Таким образом, дефицит витамина D определяет провоспалительную направленность цитокинового каскада, нарушения липидного обмена и эндотелиальное повреждение, что замыкает порочный круг метаболического воспаления.

Другая иллюстрация итога метаболического воспаления – это сердечно-сосудистая недостаточность (ССН) и нарушение функции почек, где исходом вялотекущего воспаления является ремоделирование, эндотелиальная дисфункция, фиброз стенки сосудов и сердца, и как итог, недостаточность их функции [535]. Так, у пациентов с сердечно-сосудистой недостаточностью дефицит кальцидиола ассоциируется с низким уровнем противовоспалительных медиаторов (IL-10, IL-12p70) и, напротив, высокой концентрацией провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-8, IL-17A) и нарушением липидного статуса (ОХ, ЛПНП, Apo-B) [443].

На сегодняшний день медико-социальное значение ожирения (ОЖ) не вызывает сомнения. Исследования в этой области посвящены средовым факторам, метаболическим, в том числе особое внимание уделяется роли воспаления в развитии ОЖ и его прогрессировании [44, 271, 355, 426]. Для ОЖ характерна активация воспалительных молекул за счет того, что жировая ткань является экзокринным органом, активно секретирующим провоспалительные цитокины и поддерживающим хроническое воспаление, приводя к дисрегуляции и нарушениям липидного и углеводного обменов, что доказано значительным количеством экспериментальных и клинических исследований [69, 105]. В результате, у пациентов с ожирением высокая концентрация провоспалительных цитокинов обнаружена во многих локусах, в частности, в жировой ткани, печени,

поджелудочной железе, скелетных мышцах, гипоталамусе, поэтому в настоящее время общепризнанным является факт наличия «метаболического воспаления» при ОЖ [105, 167, 191, 315, 494], что утяжеляет течение сопутствующих (астма) и / или интеркуррентных (COVID-19) заболеваний [194, 271, 355]. Проанализирован вклад генов модификаторов иммунного ответа и продуктов экспрессии этих генов в воспалительный процесс и патогенез заболевания, показанный в работах разных авторов (в настоящее время данные по большинству ассоциаций противоречивы), для изучаемых генетических вариантов доказано влияние гена на функциональную активность и количество конечного продукта [194, 372].

Существующие методы лечения ОЖ часто не оправдывают себя и с позиций разработки новых подходов к терапии ОЖ максимально важно анализировать вовлеченность генов, контролирующих иммунный ответ для того, чтобы выбирать наиболее значимые в патогенезе генетически детерминированные процессы, например, назначение диеты с включением продуктов, пищевых добавок, имеющих противовоспалительную направленность, для пациентов, склонных к гиперпродукции провоспалительных цитокинов.

1.5 Влияние генов-модификаторов иммунного ответа на канцерогенез (лимфопрролиферативная модель воспаления)

Достижения в области биологии опухолей за последнее столетие показывают тесное взаимодействие между иммунной системой и здоровыми и злокачественными клетками [73, 97, 111, 114, 145, 147, 354]. Эти идеи заложили основу для концепции иммунного надзора: способности иммунной системы распознавать и уничтожать трансформированные клетки [168, 173, 185, 220, 228, 246]. Напротив, иммуноредактирование описывает взаимное взаимодействие и формирование иммунной системы и раковых клеток, что в конечном итоге приводит к развитию и прогрессированию рака [179, 180]. Устойчивость к иммунной атаке и наличие проопухолевого воспаления являются двумя основными признаками рака [243]. Иммунная среда в очаге рака может определять исход у пациентов с колоректальным раком [114, 414]. Цитокины опосредуют ключевые взаимодействия между иммунными и неиммунными клетками в микроокружении

опухоли (TME, tumour microenvironment) [228, 243, 283, 284]. Недавно было выявлено как TME, например, при аденокарциноме легкого позволяет злокачественным клеткам эволюционировать совместно с иммунными реакциями [364].

Среди цитокинов несколько интерлейкинов особенно важны для развития и прогрессирования рака [357, 371, 379, 396]. Множество клеточных источников, рецепторов и сигнальных путей и даже дозозависимость определяют плеiotропную роль интерлейкинов при раке. В соответствии с этим действие интерлейкина может быть клеточно-специфическим и охватывает инициацию рака, прогрессирование опухоли и контроль над опухолью [396, 414, 425, 469].

Уточнение механизмов иммунного контроля опухоли и отклонения от нее позволит разработать новые, адаптированные и высокоэффективные методы лечения. В последние годы терапевтический потенциал интерлейкинов вызывает интерес как в фундаментальных, так и в трансляционных исследованиях рака. Растущее число клинических испытаний, проводимых в настоящее время, подчеркивает их ценность как терапевтического средства и молекул-мишеней.

Цитокины были протестированы в клинических испытаниях в качестве отдельных терапевтических агентов с ограниченными показателями эффективности и в настоящее время переживают возрождение в сочетании с синтетической биологией, генной и клеточной терапией (Таблица 4, 6) [543].

Таблица 4. – Роль цитокинов в развитии рака [111]

Интерлейкин	Рецептор	Роль в канцерогенезе	Потенциальные терапевтические стратегии	Ссылка
<i>Суперсемейство IL-1: подсемейство IL-1</i>				
IL-1 α	IL-1R1–IL-1R3, sIL-1R3	Плейотропный: способствует воспалительному канцерогенезу и противоопухолевому иммунитету.	Лечение кахексии в клинических испытаниях	189, 353, 354
IL-1 β	IL-1R1–IL-1R3, IL-1R2–IL-1R3, sIL-1R2, sIL-1R3	Плейотропный: способствует индуцированному воспалением канцерогенезу, но	Терапевтическая контроль CRS (cytokine release syndrome, синдром высвобождения)	189, 220

		рекрутирует противоопухолевые клетки, может блокировать метастатический рост	цитокинов) при АСТ (adoptive cell transfer, адаптивный перенос клеток), профилактике и лечении рака (CANTOS, Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study)	
IL-33	IL-1R3–IL-1R4, sIL-1R4	Проопухолевый эффект: туморогенная ниша, функция Treg-клеток, поляризация Th2-клеток	Доклиническая нейтрализация	246, 510
<i>Семейство IL-2 (общая γ-цепь)</i>				
IL-4	IL-4Rα–γс, IL-4Rα–IL-13Rα1	Проопухолевый эффект: способствует воспалению Th2-типа и поляризации клеток Th9. IL-4R при сверхэкспрессии способствует росту опухоли	Нацеливание на раковые клетки, несущие IL-4R, блокирование передачи сигналов. Продукция противоопухолевых клеток Th9	504
<i>Семейство IL-10</i>				
IL-10	IL-10Rα–IL-10Rβ	Плейотропный: способствует цитотоксичности, но ингибирует противоопухолевый ответ.	rIL-10 использован для повышения цитотоксичности в клинический исследованиях	396, 412
IL-22	IL-22Rα1–IL-10Rβ, IL-22Rα2 (IL-22BP)	Проопухолевый эффект: способствует прогрессированию карциномы	Доклиническая нейтрализация	357, 412

Хроническое воспаление уже давно считается одним из факторов канцерогенеза при многих онкологических заболеваниях, таких как рак легких, кожи, пищевода, желудка, толстой кишки и поджелудочной железы, гепатоцеллюлярная карцинома, онкологические заболевания крови [114]. Некоторые интерлейкины непосредственно индуцируют передачу сигналов в неиммунных клетках и поддерживают тканевый гомеостаз [203]. Однако после онкогенного события передача сигналов интерлейкинов в раковых клетках может

стать патологическим механизмом роста опухоли, метастатического распространения и прогрессирования рака. Показана избыточная секреция IL-1 β из фибробластов, эпителиальных клеток и миелоидных клеток, таких как дендритные клетки (DC), моноциты и макрофаги (МФ). Кроме того, IL-1 β индуцирует продукцию оксида азота (NO) и активных форм кислорода (АФК) эпителиальными клетками, что может вызвать повреждение ДНК, и способствует продукции IL-6 и IL-11 эпителиальными и миелоидными клетками, а также IL-22 из врожденных лимфоидных клеток типа 3 (ILC3) и $\gamma\delta$ T-клеток. В экспериментальных условиях IL-22 способствует репарации ДНК, но в трансформированных клетках IL-6 и IL-11 вместе с IL-22 быстро индуцируют фосфорилирование (P) преобразователя сигнала и активатора транскрипции 3 (STAT3). Активация передачи сигналов STAT3 наблюдается при множественных типах рака и индуцирует пролиферацию, выживание, эпителиально-мезенхимальный переход (EMT) и миграцию трансформированных клеток. IL-1 β вместе с TGF- β индуцирует дифференцировку Т-хелперов 17 (Th-17), которые при стимуляции IL-23 из ДК секретируют IL-17A и IL-17F (IL-17A/F). IL-17, который обычно активирует NF- κ B, чтобы опосредовать передачу сигналов для заживления ран, и может усиливать рост зарождающейся опухоли [357, 371, 379, 396].

Рак считается сложным, многоступенчатым и смертельным заболеванием, возникающим в результате взаимодействия экологических и генетических факторов [425]. Все чаще признается, что воспаление способствует патогенезу многих видов рака [147, 469]. Хроническое воспаление ведет к окислительному стрессу и усиливает распространение и прогрессирование опухоли [145, 353, 354]. Цитокины — это гликопротеины или растворимые белки, которые действуют как медиаторы воспалительного ответа и являются неотъемлемой частью функции иммунных клеток. Роль цитокинов в противораковом иммунитете и канцерогенезе в целом хорошо известна [353, 354]. Они продуцируются опухолевыми клетками, макрофагами и другими фагоцитарными клетками, а затем активируют факторы транскрипции, такие как NF- κ B, AP-1 и STAT3, тем самым индуцируя гены, которые стимулируют пролиферацию и выживание клеток [309, 432, 554]. В

дополнение к усилению пролиферации мутировавших клеток воспалительное микроокружение также может увеличивать частоту мутаций ДНК [173, 228, 229]. С другой стороны, иммунные клетки воздействуют на злокачественные клетки посредством выработки цитокинов, хемокинов, реактивного кислорода и других медиаторов [396]. В итоге, цитокины особенно важны для инициации новообразования.

IL-1 β , TNF- α - провоспалительные цитокины, которые являются ключевыми медиаторами канцерогенеза, характеризующими взаимодействия между организмом и факторами окружающей среды [97,561]. Эпидемиологические исследования, изучающие связь между двумя полиморфизмами IL-1 β (-511C/T и +3954C/T) показали увеличение риска в 1,3 раза в целом для онкологической заболеваемости при наличии мажорного генотипа полиморфизма +3954C/T гена IL-1 β , а также для рака других локализаций (Таблица 5, 6).

Таблица 5. – Влияние генов цитокинов на течение воспаления при онкологических заболеваниях

Ген/SNPs	Ссылка/страна/год	N-количество, случай/контроль	Сравнение генотип/аллель	OR (95% CI)	Ассоциация
IL-1 β -511C/T	561, Китай, 2013	Метаанализ 91 РКИ, 19547/23935	TT vs CT+CC	1.19 (1.04–1.37)	Гемобластозы (5 РКИ)
IL-1 β -511C/T			TT+CT vs CC	1.74 (1.35–2.23)	Рак шейки матки (4 РКИ)
IL-1 β -511C/T			TT+CT vs CC	0.68 (0.47–0.99)	Гепатоцеллюлярная карцинома (4 РКИ)
IL-1 β +3954C/T			TT+CT vs CC	1.16 (1.02–1.23)	Общий риск с канцерогенезом
IL-1 β +3954C/T			CT vs CC	1.14 (1.00–1.31)	Общий риск с канцерогенезом

Таким образом, изучение особенностей цитокиновой и генетической регуляции иммунного ответа при лимфопролиферативном воспалении у больных со злокачественными заболеваниями крови – онкогематологическими

заболеваниями (ОГЗ) является актуальным для совершенствования терапии, в том числе, таргетного лечения.

Таблица 6. – Основные биологические эффекты цитокинов и патогенетическая роль при изучаемых заболеваниях [203]

Цитокины	Аутоиммунная модель воспаления			Метаболическая модель воспаления		Микробно-воспалительная модель		Лимфопролиферативная модель воспаления	Биологический эффект
	Целиакия	СД 1 типа	АИТ	Ожирение	Остеопороз	Муковисцидоз	Пиелонефрит		
IL-1 β	Прогрессирование атрофии ворсин слизистой кишечника [86, 160, 183]	Прогрессирование инсулита [76, 382, 568]	Прогрессирование тиреоидита [209, 250]	Высокое содержание в жировой ткани [105, 372, 494]	Усиление резорбции хряща и костной ткани, остеокласт опосредованная резорбция, апоптоз остеобластов, ингибирование синтеза коллагена [64,227,253,332]	Фиброз легких и печени [58, 87, 93, 503]	Фиброз, ХПН, нарушение функции почек [70, 501]	Высокие значения при фебрильной нейтропении [184, 186]	Провоспалительный ответ, стимуляция клеточного звена иммунитета [346, 474, 518]
IL1Ra	Снижение при рефрактерной целиакии (РЦ) [86, 272]	Контроль гликемии [76, 382]			Антиостеопоротическое действие [332]	Низкие значения при развитии осложнений [87, 93]	Низкие значения при осложнениях [277]	Высокие значения при фебрильной нейтропении [184, 186]	Взаимодействие с рецептором к IL1Ra и ингибирование провоспалительного ответа [346, 474]
IL-10	Снижение при РЦ [86, 272, 384]	Повышение уровня С-пептида [76, 382]	Доброкачественная и злокачественная гиперплазия ЩЖ [326]	Снижение в висцеральной жировой ткани при ожирении	Антиостеопоротическое действие [332]	Низкий уровень при осложнениях [95, 110]	Низкий уровень при ХБП [277]	Высокие значения при фебрильной нейтропении [184, 186]	Ингибирование провоспалительного ответа [353, 497]

				иях ОЖ [271, 372]					
IL-4	Повышение без диеты [86, 272]	Контроль гликемии [76, 382]	Прогрессирование тиреоидита, связь с карциномой [287, 326]		Антиостеопоротическое действие антирезорбтивное действие путем стимуляции специфического ингибитора остеокластов – остеопротегерина [227, 253, 332]	Рост при бронхолегочном аспергиллезе и в сочетании с астмой [110, 119]		Высокие значения при фебрильной нейтропении [184, 186]	Провоспалительный ответ, стимуляция клеточного звена иммунитета, преимущественный синтез антител IgG1 и IgE [497, 518]
INF- γ	Контакт с глиадином-рост концентрации и [272]	Адекватный метаболический контроль [76, 382, 586]	Прогрессирование тиреоидита, связь с карциномой [287, 326]	Повышение в висцеральной жировой ткани при осложнениях ОЖ [315, 372]	Антиостеопоротическое действие [332]	Низкий уровень при осложнениях [110, 119]	Нарушение функции почек [318, 325]	Повышение при летальном исходе [184, 186]	Ингибирование провоспалительного ответа [353]
TNF- α	Контакт с глиадином-рост концентрации, РЦ [272, 362]	Гипергликемия, увеличение потребности в инсулине [99, 350, 578]	Прогрессирование тиреоидита [379]	Высокое содержание в жировой ткани [315, 372, 494]	Пролиферация синовиоцитов, остеокластов, усиливается синтез коллагеназы, стромелизина [227, 253, 332]	Высокий особенно при легочном сепсисе [110, 119, 223]	Летальность и осложнения [318, 325]	Повышение при летальном исходе [282, 309, 416]	Острое воспаление, хронизация воспаления [353]

СД 1 типа – сахарный диабет 1 типа, ХАИТ – хронический аутоиммунный тиреоидит.

1.6 Цитокины при бронхиальной астме

В связи с крайней гетерогенностью БА в ряде клинических ситуаций оправдано выделение фенотипов БА [158, 191, 293].

Среди основных фенотипов чаще наблюдаются следующие: аллергическая астма является наиболее распространенным фенотипом астмы, который часто начинается в детстве, характеризуется отягощенным семейным анамнезом в отношении аллергии, часто реализуется в структуре «атопического марша», эволюционируя с пищевой аллергии и атопического дерматита [482], далее вовлекая верхние дыхательные пути в форме аллергического ринита, и финализируя БА и другими формами тяжелой аллергии, например, лекарственной. Исследование индуцированной мокроты у этих пациентов перед лечением часто выявляет эозинофильное воспаление дыхательных путей, пациенты с фенотипом аллергической БА обычно хорошо отвечают на терапию ИГКС [197, 201, 208, 218, 230].

Фенотип неаллергической БА характеризуется отсутствием связи с аллергией в семейном анамнезе, отсутствием феномена «атопического марша», наличием полиморфно-клеточной инфильтрации (нейтрофильной, эозинофильной, смешанной) слизистой оболочки дыхательных путей, соответственно, менее эффективным ответом на терапию ИГКС [218]. Следующий фенотип: БА с поздним дебютом, чаще свойственна женщинам, как правило, не связана с аллергией, имеет плохой ответ на лечение высокими дозами ИГКС [218]. БА со стойким снижением воздушного потока и снижением степени обратимости бронхиальной обструкции, как правило, формируется при длительном стаже заболевания, хуже контролируется стандартной терапией и связана с ремоделированием стенки бронхов [218].

Фенотип БА в сочетании с ожирением (ОЖ) у ряда пациентов характеризуется выраженной респираторной симптоматикой в сочетании с незначительным эозинофильным воспалением [218].

Терапия тяжелой БА согласно GINA построена, в том числе, на оценке воспалительного фенотипа. В свою очередь идентификация основного 2 типа

воспаления при БА основывается на детекции ряда показателей: определение уровня цитокинов ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, ИЛ-25, ИЛ-33 и других цитокинов; фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе (*FeNO*). Зачастую рефрактерное к терапии высокими дозами ИГКС или оральными ГКС воспаление 2 типа характеризуется: эозинофилией крови ≥ 150 / мкл и/или; *FeNO* ≥ 20 ppb, и/или; эозинофилией мокроты $\geq 2\%$, и/или; астмой, клинически обусловленной аллергенами [218].

На сегодняшний день доступно использование биологической терапии несколькими препаратами, так, в РФ зарегистрирован омализумаб (анти-IgE), в мире также доступны меполизумаб (анти-IL5), бенрализумаб (анти-IL5 рецептор α), для взрослых доступен реслизумаб (анти-IL5), а также дупилумаб (анти-IL4-рецептор α).

Назначение биологической терапии проводится, опираясь на воспалительный фенотип БА, одной из характеристик которого является цитокиновый дисбаланс (Таблица 7).

Таблица 7. – Фенотипические критерии для выбора биологической терапии

Название препарат	Омализумаб	Меполизумаб/ реслизумаб	Бенрализумаб	Дупилумаб
Возраст	≥ 6 лет	6-11 лет/ ≥ 18 лет	≥ 12 лет	≥ 12 лет
Доза	100 мг	40 мг/3 мг/кг	30 мг	200-300 мг
Способ введения	Подкожно	Подкожно/ внутривенно	Подкожно	Подкожно
Кратность введения	Каждые 2-4 недели	Каждые 4 недели	Индукция 3 дозы через 4 недели, затем каждые 8 недель	Каждые 2 недели
Механизм действия	Связываясь с Fc IgE, предотвращает связывание IgE с рецепторами Fc ϵ R1, уменьшая свободный IgE и подавляя экспрессию рецептора	Связывание циркулирующего IL-5	Связывание с альфа-субъединицей рецептора IL-5, апоптоз эозинофилов	Связывание с рецептором IL-4 альфа, блокирует передачу сигналов IL-4 и IL-13
Предикторы эффективности				
Возраст манифестации БА	Детский	Детский/Взрослый	Детский	Детский
Аллерген-зависимые	+++	+	+	+++

обострения				
Наличие сенсibilизации по результатам прик-теста или sIgE	+++	+	+	+++
Пероральные ГКС	-	+	+	+++
Снижение функции легких	-	ОФВ1 <65%	-	-
Эозинофилия крови	$\geq 260/\mu\text{l}$	$\geq 150 - \geq 300/\mu\text{l}$	Высокая	$\geq 300/\mu\text{l}$
FeNO	≥ 20 ppb	Нет данных	Нет данных	≥ 25 ppb
Атопический дерматит	-	-	-	+
Назальный полипоз	+	+	-	+
Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом	+	+	-	-
Хроническая идиопатическая крапивница	+	-	-	+
Гиперэозинофильный синдром	-	+	-	-

Реализация фенотипов БА обусловлена генными взаимодействиями [481], клиническое течение, контроль заболевания и ответ на терапию ассоциирован с уровнем кальцидиола [430, 502, 523, 530]. На примере терапевтических агентов и, соответственно, биологических мишеней становится понятно, насколько различными могут быть патофизиологические механизмы воспаления в популяции пациентов с БА и насколько сложно разобраться врачу-клиницисту с выбором стратегии терапии без выделения фенотипов воспаления [218].

Таким образом, для изучения хронического эозинофильного и/или аллергического воспаления 2 типа дыхательных путей при БА важной задачей является идентификация особенностей цитокинового воспаления, статуса витамина D и ансамблей генов, ответственных за регуляцию механизмов этого воспаления, одним из таких генов является ген *VDR* [218].

2. Роль витамина D в формировании здоровья ребенка

В связи со значением витамина D для здоровья человека [216, 261-263, 542], его роли в патогенезе ряда заболеваний [59, 104, 539, 545, 546, 562, 563], многообразием функций и сложностью метаболизма [98, 582, 585], обусловленного полиморфизмом генов-регуляторов [139, 140, 192, 212, 264, 540], с одной стороны

представляется весьма актуальным мониторинг обеспеченности этим биологически активным эффектором различных групп населения, а также, своевременное выявление недостаточной обеспеченности и необходимости дополнительного приема витамина D, переходом на таргетную терапию при необходимости, а с другой стороны изучение отдельных особенностей молекулярно-генетических механизмов его влияния на течение и исход заболеваний с различными патофизиологическими механизмами воспаления.

По результатам многочисленных исследований, дефицит витамина D – частое явление даже среди здоровых людей, не говоря о пациентах с хроническими заболеваниями [194, 214, 269]. В то же время, говоря об обеспеченности витамином D, остается нерешенной проблемой неполной информации из-за данных, полученных при изучении ограниченных групп пациентов, как правило, с одной патологией, без учёта сезона года и возраста обследуемых, а также генетических факторов.

Поэтому исследования, направленные на изучение обеспеченности 25(OH)D с учетом наличия или отсутствия патологических состояний, сезона года и продолжительности солнечного сияния, возраста обследуемых и генетических факторов необходимы, поскольку позволят перевести профилактику и лечение недостаточности 25(OH)D на качественно новый, пациент-ориентированный, а именно, персонифицированный уровень. Особенно это важно, учитывая недостаточный синтез как в организме человека, так и дефекты нутритивного пути поступления 25(OH)D, регистрируемые во всем мире.

Высокую активность в регуляции воспалительных процессов проявляют метаболиты витамина D, в частности, 25(OH)D [59, 104, 139, 140, 192, 212]. На сегодняшний день экспериментальными и клиническими исследованиями доказано, с одной стороны, влияние гормоноактивных метаболитов витамина D на всасывание кальция в кишечнике, ремоделирование костной ткани, регуляцию клеточного цикла, стимуляцию макрофагов, образования антимикробных пептидов, снижение экспрессии провоспалительных (фактор некроза опухоли, интерлейкин-4), индукцию синтеза противовоспалительных цитокинов

(интерлейкин-10) секрецию инсулина, увеличение числа Т-регуляторных лимфоцитов, стимуляцию апоптоза активированных В-лимфоцитов, уменьшение синтеза аутоантител, регуляцию ренин-ангиотензиновой системы, свертывание крови, фибринолиз, функционирование сердечной мышцы, развитие скелетной мускулатуры и прочие влияния [88, 222, 386, 558]. С другой стороны, доказана эффективность холекальциферола при снижении общей смертности в популяции за счёт разнообразных мультиорганных эффектов, в том числе, сокращении летальности на фоне онкологических заболеваний, снижении активности воспаления, улучшении контроля и ответа на терапию при ювенильном идиопатическом артрите, аутоиммунных эндокринопатиях, уменьшении числа обострений при муковисцидозе, хроническом пиелонефрите и бронхиальной астме, снижении риска прогрессирования и развития осложнения на фоне ожирения и снижения минеральной плотности кости [61, 184, 420, 484].

Учитывая роль витамина D, представляется важным изучение обеспеченности им различных групп населения. В РФ большое количество исследований среди детей и взрослых направлено на оценку уровня 25(OH)D в отдельных группах, где обследуемыми становятся лица, чаще всего страдающие хроническими инфекционными и неинфекционными заболеваниями, однако, основным ограничением подавляющего большинства работ является отсутствие оценки поло-возрастных различий, влияния сезона года, количества потребляемого с пищей витамина D [9-13, 15, 16, 46, 51]. На сегодняшний день необходимо продолжение исследований в данной области как в отдельных когортах больных, группах риска, так и среди практически здоровых лиц, включая детей, а также в проведение крупномасштабных эпидемиологических исследований по оценке обеспеченности витамином D в общей детской популяции, именно, в связи с важными негативными долгосрочными эффектами низкой обеспеченности этим нутриентом.

Необходимо уточнение профилактических и лечебных доз витамина D как для практически здоровых людей, так и для детей с хроническими заболеваниями, так как без таргетных профилактических и терапевтических стратегий шансы на

успех в нормализации статуса витамина D среди детей – минимальны. Важно отметить, что в исследованиях последних лет подчеркивается роль витамина D как неотъемлемого участника патогенеза любого воспаления, а не адъювантного лекарственного препарата. Исследования по содержанию витамина D у детей с различными заболеваниями чаще всего проведены независимо от уровня инсоляции, выполнены на небольших когортах и требуют дальнейшего продолжения с целью накопления и анализа данных для разработки целевых программ коррекции низкой обеспеченности витамином D у детей.

Цитокины и их рецепторы (IL-1 β , IL-1Ra, TNF- α , INF- γ , IL-4, IL-10), метаболиты витамина D (25(OH)D) участвуют в активации и ингибировании воспалительного процесса. Биологически активные вещества находятся под контролем генов цитокинов (*IL1B* C(+3953)T, *IL1RN* VNTR, *TNFA* *G-308A) и гена рецептора витамина D (*VDR*). Изучение вклада генетических вариантов генов цитокинов и гена рецептора витамина D в течение заболеваний с различными механизмами воспаления у детей (аутоиммунное, лимфопролиферативное, микробное, метаболическое, аллергическое), их проявлений и осложнений, в том числе, однотипных, поможет углубить представления об иммунном звене их патогенеза и позволит разработать новые эффективные методы прогнозирования течения этих заболеваний и подходы к их лечению, что особенно ценно именно в детском возрасте, поскольку является здоровьезберегающим эффективным инструментом.

Многочисленными экспериментальными и клиническими исследованиями на примере заболеваний с различным характером воспаления была показана противовоспалительная активность метаболитов витамина D при его нормальном содержании в сыворотке крови, которая проявляется подавлением секреции провоспалительных патофизиологически активных молекул и увеличением продукции противовоспалительных молекул [56, 57, 62, 72, 74, 80, 270, 275, 580].

2.1 Современные представления о гене рецептора витамина D (*VDR*) и метаболизме 25(OH)D

VDR является членом суперсемейства рецепторов стероидных/тиреидных гормонов. *VDR*, расположен на 12 хромосоме 12 (12q.13.11), включает около 100 000 п.н. ДНК, и только 4600 п.н. кодируют белок VDR. *VDR* состоит из 9 экзонов и 8 интронов [101].

Функционально *VDR* представляет собой фактор транскрипции, регулируемый связыванием лиганда и фосфорилированием [148, 149, 205]. Это растворимый белок из 427 аминокислот, расположенный в основном в ядре, цитоплазме клетки и клеточной мембране, откуда он перемещается в ядро через систему микротрубочек после взаимодействия со своим лигандом - кальцитриолом [577].

VDR имеет высокую вариабельность полиморфных последовательностей, которые возникают как в кодирующих, так и некодирующих частях гена, и это ведет к изменениям его функции за счет активации экспрессии гена, реже структуре белка. Ген *VDR* определяет классические и неклассические эффекты витамина D. Из более чем 900 известных SNP наиболее изученными являются *ApaI* (rs7975232), *BsmI* (rs1544410), *FokI* (rs2228570), *TaqI* (rs731236) [83, 195, 206, 436, 581].

FokI (rs2228570), расположенный во 2 экзоне, отвечает за замену треонина на метионин (C> T, F> f). Присутствие *FokI* C аллеля (F-аллель) отвечает за образование стартового кодона (ATG), который транслируется в более короткий усеченный белок *VDR* из 424 аминокислот с большей транскрипционной активностью по сравнению с изоформой *VDR* A из 427 аминокислот (аллель f); *BsmI* (rs1544410), расположен в 8 интроне, представляет собой изменение A>G (также называемое B>b), может влиять на стабильность (мРНК) и экспрессию гена *VDR*, а также может вызывать изменение в сплайсинге; *ApaI* (rs7975232), расположен в 8 интроне *VDR*, представляет собой изменение A>C (также называемое A>a), не изменяет аминокислотную последовательность белка *VDR*, но может влиять на стабильность мРНК и экспрессию гена *VDR*; *TaqI* (rs731236) расположен в 9 экзоне *VDR*, представляет изменение C>T (также называемое T>t) и вызывает изменение аминокислоты изолейцин в кодирующей последовательности.

Все перечисленные SNP связаны с изменением сывороточного уровня витамина D [83, 436, 581].

VDR активируется связыванием $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ и экспрессируется в большинстве иммунных клеток, включая В- и Т-лимфоциты, моноциты, макрофаги и дендритные клетки [138]. Многочисленные исследования случай-контроль, метаанализы демонстрируют наличие высокого или низкого риска с учетом этнической принадлежности, особенностей фенотипов (осложненные, неосложненные, коморбидные и т.д.). В частности, для СД 1 типа было выявлено снижение риска в европейской популяции среди пациентов с генотипами Ff и FF FokI (rs2228570), напротив, среди африканцев зарегистрирован высокий риск СД 1 типа [578]. TaqI (rs731236), BmsI (rs1544410) и ApaI (rs7975232) не показали взаимосвязи с заболеванием в общей популяции, однако для американской популяции и BmsI (rs1544410) было выявлено снижение риска СД 1 типа [578].

2.2 Витамин D, ген *VDR*, цитокиновый каскад и модели воспаления

Витамин D, в свою очередь, подавляет провоспалительные цитокины – $\text{TNF}\alpha$, IL-2, IL-17, IL-8, и IL-13, а также IFN- γ , ингибирует противовоспалительный IL-4 и стимулирует противовоспалительный IL-10 [132-134, 443, 522]. Кроме того, холекальциферол сдвигает баланс иммунного ответа от Th1 к Th2-фенотипу [120, 121, 130, 138, 506].

На модели канцерогенеза было показано, что $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -индуцированные сигнальные пути участвуют в регуляции пролиферации клеток, апоптоза и воспаления. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ препятствует переходу G_1 в S-фазу клеточного цикла либо напрямую, путем увеличения продукции ингибиторов циклин-зависимых киназ, либо косвенно через индукцию других факторов роста, например, TGF- β , EGF [155, 239]. Кроме того, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ индуцирует апоптоз за счет активации TNF- α , EGF, β -катенина и простагландинов [155]. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ обладает также иммуносупрессивной активностью, на что указывает подавление транскрипции NF κ B-опосредованного гена, приводящее к подавлению продукции воспалительных цитокинов, таких как IL-1, IL-6, IL-8 и TNF- α [57, 203, 284, 409, 443].

На примере многочисленных заболеваний с различным характером воспаления были описаны противовоспалительные эффекты кальцидиола при его нормальном статусе, заключающиеся в ингибировании синтеза провоспалительных молекул, индукции антимикробных пептидов [56, 154, 485], нормализации гормонального статуса [484] и противовоспалительных цитокинов, и, напротив, индукция синтеза провоспалительных цитокинов и прогрессирование заболеваний, а также снижение эффективности медикаментозной и немедикаментозной (безглютеновая диета) терапии на фоне его дефицита (Таблица 8) [57, 203, 284, 409, 443].

От отдельных патологических состояний и их патофизиологической регуляции закономерно перейти к регуляции воспалительного ответа на примере групп заболевания, объединенных по ведущему патофизиологическому механизму воспаления (Таблица 8).

Таблица 8. – Влияние VDR и 25(OH)D на продукцию цитокинов на примере различных моделей воспаления

Цитокины	Эффекты иммунологические	Патофизиологические и клинические эффекты	Ссылки
<i>Аллергическая модель воспаления: бронхиальная астма</i>			
TNF α	↓ уровень	Летальный исход ассоциирован с ↓ 25(OH)D	[258]
IL8	↓ уровень		[258]
IL-10	↑ уровень	Увеличение количества регуляторных Т-клеток	[247, 251, 397]
CCL5 (RANTES)	↓ уровень	Уменьшение спазма гладкомышечных клеток	[94]
CXCL10 (IP-10)	↓ уровень		[108]
Фракталкин	↓ уровень		[60]
Импортин $\alpha 3$	↓ уровень		[60, 94, 101]
CCL2, CCL13, CXCL12	↓ уровень	Снижение воспалительной инфильтрации	[258]
IL8	↓ уровень		
IL-2, 6, 8, 17 и 18	↓ уровень	Снижение синтеза провоспалительных цитокинов на фоне приема витамина D (p < 0,001)	[57]
IL-11	↑ уровень	Увеличение синтеза противовоспалительных цитокинов на фоне приема витамина D (p	

		<0,001)	
IL-6, IL-8 Тромбомодулин	↑ уровень	Дефицит витамина D связан с увеличением концентрации провоспалительных цитокинов, эндотелиальной дисфункцией, дислипидемией	[97,455]
25(OH)D	↓ уровень	Снижение функции легких Учащение обострений Увеличение потребности в короткодействующих бета-агонистах (КДБА)	[7, 8, 109, 136, 137, 187, 258]
25(OH)D	↑ уровень	Уменьшение массы гладкомышечных клеток дыхательных путей	[94, 235]
<i>Микробная модель воспаления: муковисцидоз, пиелонефрит, пневмония, остеомиелит, туберкулез, вирусные инфекции</i>			
IL-1β, TNFα	↓ уровень	Высокая концентрация цитокинов ассоциирована со снижением функции легких, развитием МЗСД, склерозированием клубочков на фоне пиелонефрита	[93,115,314,325,419,465,512,553]
25(OH)D	↓ уровень	Увеличение летальности при сепсисе, вирусных инфекциях Снижение функции легких при МВ Рецидивирование обострений при остеомиелите	[29, 96, 118, 154, 159, 177, 181, 182, 280, 465]
<i>Аутоиммунная модель воспаления: РА, СД I типа, целиакия</i>			
IL-1β, TNFα	↓ уровень	Выше активность воспаления и болевой синдром при РА; Прогрессирование инсулита при СД I типа; Рефрактерное течение и плохой ответ на безглютеновую диету	[99,122,144,147,160,272,360,439,470,568]
1,25(OH) ₂ D ₃	N уровень	Увеличивает пролиферацию Treg и	[225]

		ингибирует Th1, что приводит к снижению заболеваемости СД1 типа на модели мышей с диабетом без ожирения	
1,25(OH) ₂ D ₃	↑ уровень	Способствует секреции инсулина за счет взаимодействия с VDR в β-клетках поджелудочной железы	[321]
Холекальциферол	Прием в любой дозе	Снижение риска СД (0,67; 95% CI: 0,53–0,86), РКИ, n=825/2335	[515]
Холекальциферол	Прием 2000 МЕ на первом году жизни	Снижение риска СД (0,22; 95% CI: 0,05–0,89), РКИ, n=10366	[517]
Холекальциферол	Прием в любой дозе	Значительное снижение суточной дозы инсулина, а также повышение уровня С-пептида	[204, 225, 226, 517]
25(OH)D	↑ уровня на каждые 20 нг/мл	Снижение риска РА (0,59; 95% CI: 0,36–0,97)	[389]
Холекальциферол	Прием более 400 МЕ	Снижение риска РА	[390]
25(OH)D	↓ уровень	Увеличение активности РА, СКВ, РС	[156, 176, 199, 335, 476]
<i>Онкологическая модель воспаления: рак молочной железы, колоректальный рак</i>			
25(OH)D	N уровень	Остановка роста раковых клеток в фазе G0/G1 Индукция апоптоза Влияние на ангиогенез, снижение способности к адгезии, миграции и инвазивности раковых клеток	[146, 147, 233, 257, 260, 462, 562, 505]
25(OH)D	↓ уровень	Увеличение риска рака молочной железы в возрасте моложе 40 лет в 4,6 раза (4.63; 95% CI, 2.61–8.23), n=1048	[97,145,172]
VDR	Увеличение экспрессии	Увеличение выживаемости	[172, 252, 399, 461, 551]
<i>Метаболическая модель воспаления: ожирение, сахарный диабет 2 типа</i>			
25(OH)D	↓ уровень	Высокий ИМТ	[30, 65, 103, 174, 244, 450, 536]

Примечание: РА – ревматоидный артрит, СД 1 типа – сахарный диабет 1 типа

Заключение

Таким образом, данные многочисленных исследований подчеркивают важность и своевременность проведения работ, направленных на комплексный анализ обеспеченности витамином D с учетом эпигенетических и генетических факторов, изучения функций витамина D и его влияния на течение отдельных заболеваний и их фенотипов с параллельным анализом цитокиновой продукции и механизмов ее регуляции для того, чтобы иметь более полную картину о патогенезе и патофизиологии воспалительных моделей с целью совершенствования имеющихся терапевтических стратегий и их персонализации.

2.3 Ген *VDR* и 25(OH)D при аллергической модели воспаления

БА представляет собой хроническое воспалительное респираторное заболевание, характеризующееся повышенной реактивностью дыхательных путей и развитием воспаления в ответ на определенные экзогенные факторы [218]. Высокая распространенность и социально-экономическое бремя бронхиальной астмы (БА) побуждают ученых продолжать активное изучение как экзогенных, так и генетических факторов, влияющих на течение БА [218]. В рамках первичной профилактики БА эксперты GINA говорят о том, что выявление и коррекция недостаточности витамина D у беременных или планирующих беременность женщин с астмой может снизить риск приступов хрипов в раннем возрасте [92, 116, 245]. Результаты метааналитических исследований демонстрируют, что прием витамина D на протяжении всего периода беременности для поддержания уровня 25(OH)D не менее 30 нг/мл ассоциирован с уменьшением риска возникновения симптомов БА у детей младшего возраста на 25% [136, 137].

Напротив, низкие уровни витамина D связаны со снижением функции легких, учащением обострений БА и использованием лекарственных препаратов [79, 81, 127, 136, 137, 236, 237]. Механизмы, с помощью которых витамин D может уменьшить выраженность воспаления при БА, включают модуляцию воспаления за счет увеличения CD4⁺ Т-клеточного синтеза IL-10, подавления синтеза цитокинов Th17 в мононуклеарах периферической крови (РВМС) и увеличение количества регуляторных Т-клеток [177, 178]. Эти противовоспалительные эффекты витамина D распространяются и на гладкие мышцы дыхательных путей (ГМК) [60, 94, 108,

155, 258, 491]. Витамин D снижает индуцированную TNF α секрецию CCL5 (RANTES, (хемокин, экспрессируемый и секретируемый Т-клетками при активации)) и CXCL10 (IP-10) в гладких мышцах дыхательных путей, секреция CX3CL1 (фракталкина), нечувствительного к глюкокортикоидам (ГКС), также снижается при лечении витамином D [175, 178]. Обнаружено, что витамин D снижает экспрессию KPNA4 (импортин α 3), сигнальной молекулы для NF κ B-индуцированного воспаления в ГМК [108, 155, 258]. Противовоспалительные эффекты витамина D частично опосредованы усилением действия ГКС, что позволяет предположить, что добавление витамина D может принести пользу пациентам с БА, нечувствительным к ГКС [108, 155, 258].

Роль наследственности в сложном патогенезе астмы показана в большей степени для детской астмы, чем для взрослой астмы [83, 255, 552]. Идентификация генов предрасположенности к астме быстро выросла за последние годы, особенно после внедрения полногеномных исследований (GWAS) [157, 158, 584]. Более поздние исследования сосредоточились на роли генетической предрасположенности в отношении особенностей течения БА. Учитывая большую гетерогенность патогенеза астмы, такая стратегия, начиная с наблюдения за конкретными фенотипами, которые, скорее всего, регулируются генетическими механизмами, может помочь повысить эффективность генетических исследований [83, 492]. В некоторых исследованиях было выявлено совпадение между ранее идентифицированными генами предрасположенности к БА и SNP, прогнозирующими течение БА, поскольку несколько общих вариантов в одних и тех же генах могут способствовать как началу заболевания, так и особенностям его течения (Таблица 9).

Таблица 9. – Гены, ассоциированные с течением бронхиальной астмы

Ген	Продукт	Ассоциации	Ссылки
<i>GSDMB</i>	Гасдермин В	Обострение БА Восприимчивость к БА Степень тяжести БА Противовирусный ответ	[157, 158]
<i>RAD50</i>	Фермент репарации ДНК	Обострение БА Восприимчивость к БА Воспаление Th2	[392, 329]

<i>IL-33, IL1RL1</i>	IL-33, ILRL1	Обострение БА Эозинофильная БА	[230]
<i>IL4RA</i>	Рецептор IL-4	Обострение БА Увеличение тучных клеток Уровень IgE	[552]
<i>FLJ22447</i>	Длинная некодирующая РНК	Тяжелое обострение БА	[588,201]
<i>FCER2</i>	Низкоаффинный рецептор IgE FcεRII (CD23)	Обострение астмы Плохой ответ на ИГКС	[304, 476, 511]
<i>ALOX5, LTAH4, LTC4S</i>	Лейкотриеновый путь	Обострение БА у пациентов, получавших монтелукаст	[193, 334, 514]
<i>ADRB2</i>	β ₂ -адренорецепторы	Обострение БА у пациентов, получавших КДБА ДДБА	[521]
<i>CTNNA3, SEMA3D</i>	α3 катенин Семафорин 3 D класса	Обострение БА Ремоделирование дыхательных путей	[421]
<i>CHIT1, CHI3L1, CHIA</i>	Хитотриозидаза, Хрящевой гликопротеин (YKL-40), Кислая хитиназа млекопитающих (AMCase)	Обострение БА у взрослых Восприимчивость к астме	[406, 508]
<i>CDHR3</i>	3 родственный член суперсемейства кадгеринов	Обострение БА Риновирусная инфекция HRV-C	[190]
<i>TGF-β</i>	Трансформирующий фактор роста-β	Обострение БА, вызванное бытовой сенсибилизацией	[190]
<i>IL-9</i>	Интерлейкин - 9	Обострение БА, вызванное бытовой сенсибилизацией	[491]
<i>MMP9, MMP1, MMP12</i>	Матриксные металлопротеиназы	Ремоделирование дыхательных путей	[175]
<i>ADAM33</i>	Белок, содержащий дезинтегрин и металлопротеиназный домен 33	Ремоделирование дыхательных путей	[491]
Статус витамина D и течение астмы			
<i>CRTAM rs2272094</i>	Молекулы MHC I класса	Обострение БА на фоне дефицита витамина D	[175]

Одними из ключевых медиаторов воспаления по праву считаются цитокины. В течение последних лет уточняется информация о сигнальных путях и точечных влияниях цитокинов. Так, на примере БА уже давно была определена роль IL-4, исследования последних лет позволили уточнить, что IL-4 играет ключевую роль в Th2-опосредованном воспалении астмы, и его функции опосредуются взаимодействием с двумя рецепторами: IL-4R I типа, состоящего из IL-4Rα и γ-цепей общих цитокиновых рецепторов, и II типа, состоящего из цепей IL-4Rα и IL-13Rα1 [175]. Исследование, проведенное на двух взрослых когортах, показало, что

SNP в *IL4RA* (E375A, Q551R) коррелируют с обострением БА, эти SNP более распространены среди афроамериканцев. Более того, была подчеркнута связь между этими полиморфизмами и высоким количеством тучных клеток, а также связыванием IgE [258]. Исследования в детской популяции показали ассоциацию ряда генетических вариантов гена *IL4A* с БА. Так, L. Li и соавторы проанализировали экспрессию rs2243250 и rs2070874 (107 T/C) гена *IL-4* (589 C/T), а также rs1801275 (576 Q/R) гена рецептора IL-4 (*IL-4R*) у 317 детей с астмой, и у 351 здорового ребенка в качестве контроля, показали увеличение риска реализации астмы при наличии генотипа RR и аллеля R этого генетического варианта rs1801275 (576 Q/R) гена *IL-4R* (OR 2,97 (2,08–4,25)) и (OR 2,99 (2,32–3,85)), соответственно [589].

Ген Fc-фрагмента рецептора II IgE (*FCER2*) является одним из генов-кандидатов, обуславливающих терапевтическую эффективность ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) у детей с бронхиальной астмой, который косвенно вносит вклад в вариабельность ответа на иГКС путем изменения воспалительных механизмов [476]. Серия исследований показала парадоксальное увеличение уровня IgE в ответ на терапию иГКС, оказалось, что наличие одного из наиболее изучаемых полиморфизмов rs28364072 гена *FCER2* было ассоциировано с высоким риском тяжелых обострений БА на фоне терапии иГКС, что связано с ингибирующим действием ГКС на экспрессию *FCER2* и синтез CD23 с последующим увеличением продукции IL-2 и IL-4 и, как результат, увеличением уровня IgE [476]. Ученые предлагают использовать идентификацию rs28364072 гена *FCER2* как предиктор тяжелых обострений и рефрактерного ответа на терапию иГКС [476].

Влияние витамина D на активность воспалительного процесса в респираторном тракте существенным образом ассоциировано с клинической эффективностью использования ингаляционных глюкокортикостероидов, ключевого способа пролонгированной терапии астмы [164, 298,]. Благодаря своим иммуномодулирующим и противовоспалительным свойствам витамин D может оказывать влияние на тяжесть и уровень контроля симптомов при бронхиальной

астме (БА) у детей [83, 162, 197]. Сегодня понятна абсолютная необходимость изучения генетического контроля со стороны полиморфизмов гена *VDR* за течением БА, функцией легких, влиянием на обеспеченность витамином D [83, 163, 206]. Однако, становится все очевиднее, что прием витамина D с пищей далеко не всегда сопровождается увеличением его концентрации в крови. Также очевиден и тот факт, что часто пациенты демонстрируют различный ответ на саплементацию препаратами холекальциферола вплоть до его полного отсутствия [58, 59, 164, 441]. Возникает вопрос, такая невосприимчивость к саплементации и отсутствие ответа на обогащение рациона питания генетически детерминирована, т.е. существуют лица, т.н. «*non-responder*», или же для ответа на саплементацию достаточно приема высоких доз витамина D по сравнению с общепринятыми. Параллельно появлению работ, демонстрирующих наличие ассоциации дефицита витамина D с тяжестью симптомов и снижением контроля БА, публикуются результаты исследований, демонстрирующих обратную корреляцию [48,49]. Работы по анализу содержания витамина D у пациентов с БА, зачастую, проводятся без учёта географического положения и уровня инсоляции, а также нередко выполнены на небольших выборках пациентов, что затрудняет интерпретацию полученных результатов. Исследования, посвященные связи генетических полиморфизмов гена *VDR* и БА, единичны и не дают ответа на этот вопрос. Именно поэтому актуален анализ особенностей течения БА, характер ответа на саплементацию одновременно со статусом витамина D и генетическими маркерами, оказывающими влияние на метаболизм 25(OH)D.

Таким образом, на сегодняшний день огромное количество исследований демонстрирует важные с клинической точки зрения гено-фенотипические взаимоотношения, необходимые для выстраивания тактики наблюдения за пациентами с БА.

Заключение по аллергической модели воспаления

Обострения БА представляют собой серьезную проблему для пациентов, особенно для детей раннего возраста. Обострения БА влияют на качество жизни пациентов и лиц, ухаживающих за ними, ограничивая социальную и физическую

активность. Рецидивирующие обострения БА вызывают ремоделирование дыхательных путей и нарушение функции легких, ухудшая тяжесть астмы и повышая риск потенциально опасных для жизни событий. Эти проблемы актуальны как для тяжелой, так и для легкой БА. Важно, что легкая БА часто недооценивается, несмотря на высокий риск неблагоприятных исходов. Профилактика приступов приобретает решающее значение и является одной из приоритетных задач в ведении всех пациентов с БА, что, в свою очередь требует более полной характеристики фенотипов, предрасположенных к неконтролируемому течению. Учитывая неоднородность изучаемой популяции, необходимо продолжение исследования для описания фено-генотипических ассоциаций БА с целью персонализации терапии недостаточной обеспеченности витамином D.

2.4 Аутоиммунная модель воспаления: обеспеченность витамином D и генетические ассоциации с VDR

Ревматоидный артрит

В настоящее время происходит уточнение молекулярных механизмов терапевтического эффекта витамина D и его метаболитов, а также разработка терапевтических стратегий на фоне заболеваний с аутоиммунным характером воспаления.

Этиология и прогрессирование аутоиммунных заболеваний многофакторны и сложны [472]. Генетические факторы и факторы окружающей среды, в частности, нутриенты обсуждаются в качестве объяснения патофизиологического развития аутоиммунитета [199]. Цитокины и витамин D регулируют рост и дифференциацию различных клеток иммунной системы, таких как макрофаги, дендритные клетки, Т-клетки и В-клетки, которые способны экспрессировать рецептор витамина D (VDR), продуцировать активную форму $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ и отвечать на нее [59, 255, 509]. Эпидемиологические исследования показывают высокую распространенность дефицита витамина D при аутоиммунных заболеваниях, а также связь низкого уровня кальцидиола с нарастанием клинической активности и прогрессированием РА, системной красной волчанки

(СКВ), рассеянного склероза (РС), СД 1 типа, ХАИТ и других аутоиммунных заболеваний [80, 198, 205, 209, 210, 335, 458, 488, 570]. Экспериментальные исследования на мышцах с использованием добавок холекальциферола описали иммуномодулирующие свойства витамина D при аутоиммунных заболеваниях [156].

Дефицит кальцидиола в сыворотке крови у пациентов с аутоиммунными заболеваниями и среди населения, в целом, можно объяснить несколькими факторами, включая низкую инсоляцию, пигментацию кожи, использование солнцезащитных кремов, дефицит нутриентов, возраст, использование глюкокортикоидов и генетическая предрасположенность [112, 476]. Активно обсуждается роль функциональных SNP в *VDR* ((FokI (rs2228570), BsmI (rs1544410), ApaI (rs1544410), ApaI и TaqI (rs731236)), связанных с генетическим риском и наиболее значимыми клиническими признаками РА, СКВ, РС [211].

Таким образом, РА является «лидером» среди диффузных болезней соединительной ткани (ДБСТ) во взрослой популяции, а ЮИА среди детей, а особенности его течения, ответ на терапию и прогноз делают актуальным продолжение исследований в области изучения экзогенных факторов (статус витамина D) и эндогенных факторов (генетическая предрасположенность, в частности, SNP в *VDR*) прогрессирования недостаточной обеспеченности витамином D.

2.6 Микробная модель воспаления: обеспеченность витамином D и генетические ассоциации с *VDR*

Показано, что при дефиците витамина D макрофаги не могут продуцировать достаточное количество антимикробных пептидов, что может быть связано с особенностями течения инфекционно-воспалительных заболеваний [553].

Выявлено, что 25(OH)D является фактором пролиферации, роста и дифференцировки альвеолярного и бронхиального эпителия [358]. В метаанализах было показано, что низкий уровень 25(OH)D ассоциирован с неблагоприятными исходами и заболеваемостью острыми респираторными инфекциями, такими как внебольничная пневмония [88], респираторно-синцитиальная вирусная инфекция

(PCV) и другие респираторные вирусные инфекции [358, 359], в том числе, COVID-19 [336, 360, 576].

При МВ показано влияние низкого уровня кальцидиола на частоту легочных обострений, нутритивный статус, функцию легких, уровень антимикробных пептидов и цитокиновый каскад [409].

Связь полиморфизмов гена *VDR* установлено для многих легочных заболеваний в основе патогенеза которых лежит как острое (бронхиолиты РСВ, РВ-этиологии, COVID-19, пневмонии) [222, 576], так и хроническое (туберкулез, муковисцидоз) [208, 221, 459, 463] микробное воспаление (Таблица 8).

Экспрессия гена *VDR* на различных иммунных клетках, включая активированные CD4 + и CD8 + Т-клетки, В-клетки, нейтрофилы, макрофаги и дендритные клетки расширяет влияние комплекса 25(OH)D и *VDR* на экспрессию более 900 генов, в том числе генов цитокинов [486]. Такое широкое влияние гена *VDR* задействует его совместно с кальцидиолом в патогенезе различных микробно-воспалительных заболеваний, в частности, остеомиелита [558], пиелонефрита [318, 394].

Хронический пиелонефрит

Сообщалось о дефиците витамина D у детей и взрослых с сепсисом, внебольничной и нозокомиальной пневмонией [88], гриппом, остеомиелитом и другими микробно-воспалительными заболеваниями [161, 567]. Показан протективный эффект кальцидиола в отношении ИМС и пиелонефрита [442]. В экспериментальных условиях было показано увеличение экспрессии рецепторов кателицидина на клеточных линиях мочевого пузыря человека после обработки витамином D, авторы исследования обсуждают, что усиление антимикробного эффекта путем стимуляции синтеза антибактериальных пептидов – кателицидина и β -дефензина с помощью витамина D могут оказаться полезными в условиях растущей антибиотикорезистентности [477, 483].

В течение последних лет в мире опубликовано множество работ, демонстрирующих протективный 25(OH)D в отношении риска ИМС, так, Deng и соавторы в метаанализе, опубликованном в 2019 году, показали 3-кратное

увеличение риска ИМС при наличии дефицита 25(ОН)D <20 нг/мл [161], другой метаанализ демонстрирует даже большее (в 3,5 раза) увеличение риска ИМС среди обследованных с дефицитом витамина D, причем более выражен дефицит 25(ОН)D на фоне инфекции у женщин [66, 71]. Уровень витамина D был связан и с локализацией очага воспаления в мочевой системе, так, при пиелонефрите концентрация 25(ОН)D была ниже по сравнению с его уровнем при цистите [500, 566]. Кроме того, реципиенты почечного трансплантата с ИМС чаще имеют дефицит витамина D. Yang Jianhuan и соавт. показали пятикратное возрастание риска ИМС на фоне дефицита 25(ОН)D <20 нг/мл и снижение риска ИМС у детей первого года жизни, принимающих витамин D [178, 276, 288, 567] (Таблица 11).

Сепсис и тяжелые заболевания

Сепсис и системный воспалительный ответ является основной причиной смерти среди пациентов, госпитализированных в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [440]. Многочисленные РКИ свидетельствуют о связи между низким уровнем 25(ОН)D в сыворотке крови и возникновением сепсиса, а также повышенной заболеваемостью, смертностью и длительным пребыванием в ОРИТ у пациентов с сепсисом и другими критическими состояниями [159, 537]. Связь может быть объяснена эффектами 1,25(ОН)₂D, который ингибирует синтез провоспалительных цитокинов и способствует антибактериальному ответу в рамках врожденного иммунитета [292, 520]. Кроме того, витамин D₃ и его метаболиты могут оказывать негеномное действие на эндотелиальные клетки, предотвращая повышенную проницаемость сосудов микроциркуляторного русла [215, 216, 351]. Также возможно, что низкие уровни 25(ОН)D в сыворотке крови при сепсисе и критических заболеваниях могут быть вызваны внесосудистой потерей витамин D-связывающего белка и повышением активности 25-гидроксивитамин D-24-гидроксилазы из-за системного воспаления [153, 298, 448].

РКИ, изучающие влияние витамина D на клинические и биохимические исходы при сепсисе, демонстрируют неоднородные результаты. Показано, что однократное энтеральное введение 400 000 МЕ витамина D₃ пациентам с сепсисом

по сравнению с плацебо повышает уровень кателицидина в сыворотке крови [433]. В то же время аналогичный эффект не наблюдался при внутривенном введении 2 мкг 1,25(OH)₂D₃ пациентам с тяжелым сепсисом или септическим шоком [316]. В другом плацебоконтролируемом РКИ энтерально вводили 540000 МЕ витамина D₃ с последующими ежемесячными поддерживающими дозами 90000 МЕ в течение 5 месяцев при дефиците витамина D < 20 нг/мл 475 пациентам в критическом состоянии и наблюдали значительное снижение госпитальной смертности в подгруппе из 200 пациентов с тяжелым дефицитом витамина D (< 12 нг/мл, OR 0,56; 95% CI: 0,35– 0,90) [72, 363]. В ретроспективном анализе после исключения пациентов, которые умерли или были выписаны в течение 7 дней после включения в исследование, добавление витамина D было связано со снижением 28-дневной смертности у оставшихся 410 пациентов (OR 0,58; 95% CI: 0,35– 0,97) [363]. Другое пилотное исследование, в котором однократно вводили энтеральную дозу 500 000 МЕ или 250 000 МЕ витамина D₃ или плацебо 31 пациенту с дефицитом витамина D, получавшему ИВЛ, наблюдалось сокращение продолжительности пребывания в больнице по сравнению с группой плацебо [242, 292]. Тем не менее, в более крупном РКИ, в котором однократно вводили 540 000 МЕ витамина D₃ или плацебо 1360 тяжелобольным пациентам, влияние приема витамина D₃ на смертность и другие клинические исходы не наблюдалось [400].

На основании имеющихся данных можно сделать вывод о том, что тяжелобольные пациенты имеют очень высокий риск дефицита витамина D, поэтому должны проходить обследование и получать коррекцию статуса витамина D. Имеются убедительные доказательства потенциальной пользы купирования дефицита витамина D в отношении клинических и биохимических исходов для тяжелых пациентов с неконтролируемым микробным воспалением. Однако рутинное добавление витамина D до сих пор не является общепринятым из-за противоречивых результатов клинических исследований.

Вирусные инфекции и COVID-19

Известно, что вспышки острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) носят периодический характер и обычно происходят зимой в более высоких

широтах [118]. Одно из предлагаемых объяснений состоит в том, что сезонная вспышка может быть вызвана сезонными колебаниями уровня 25(OH)D, которые достигают самых низких значений зимой [118]. Несколько исследований подтвердили эту гипотезу, поскольку сообщили о независимой связи между низким уровнем сывороточного 25(OH)D с частотой и тяжестью инфекции дыхательных путей у детей и взрослых [232, 270, 493], а также с негативным влиянием на течение ВИЧ-инфекции [495]. Проспективное когортное исследование с участием здоровых взрослых показало двукратное снижение риска развития ОРВИ среди обследованных с уровнем 25(OH)D в сыворотке крови ≥ 38 нг/мл [452]. В исследовании «случай-контроль» с участием детей в возрасте до 2 лет сообщается, что у детей, нуждающихся в госпитализации по поводу ОРВИ, вероятность дефицита витамина D в 1,7 раза выше, чем у детей с ОРВИ легкой степени [270]. Это указывает на протективное влияние нормального статуса витамина D в отношении ОРВИ. 1,25(OH)₂D проявляет противовирусную активность и модулирует воспалительный ответ на вирусную инфекцию, стимулируя высвобождение кателицидина, модулируя экспрессию толл-подобных рецепторов и функцию НК-клеток, а также подавляя сверхэкспрессию провоспалительных цитокинов [96, 361]. Недавний метаанализ 25 РКИ показал, что добавление витамина D₂ или D₃ может защитить от развития ОРВИ дыхательных путей по сравнению с плацебо (OR 0,88; 95% CI: 0,81–0,96) [360].

Пандемия COVID-19, высокий уровень заболеваемости и смертности, наблюдаемый у афроамериканцев и лиц с ожирением, предполагает возможное влияние витамина D на реакцию и восприимчивость к инфекции [167, 202]. Помимо иммуномодулирующих и противовирусных эффектов, 1,25(OH)₂D специфически действует как модулятор пути ренин-ангиотензина и подавляет экспрессию ангиотензинпревращающего фермента-2, который служит рецептором клетки-хозяина, опосредующим заражение SARS-CoV-2 [149]. Поэтому предполагается, что добавление витамина D может снизить риск и тяжесть инфекции COVID-19 [118, 222, 375]. Хотя эффективность витамина D при COVID-19 все еще неясна, тем не менее рекомендуется поддерживать адекватное

потребление витамина D для достижения желаемого уровня 25(OH)D в сыворотке крови 40–60 нг/мл, чтобы минимизировать риск и тяжесть COVID-19 [128, 152].

Хорошо известно, что в среднем примерно 40% детей и взрослых во всем мире имеют уровень 25(OH)D <20 нг/мл и примерно 60% <30 нг/мл [263, 264]. Таким образом, пациенты, поступающие в стационары с COVID-19, могут иметь дефицит или недостаточность витамина D. Поэтому исследователи предлагают в качестве стандарта лечения использовать как минимум одну разовую дозу витамина D в размере 50000 МЕ для всех пациентов с COVID-19 сразу после госпитализации. Пациентам, которые интубированы и получают энтеральное питание через зонд или гастростому следует вводить жидкую форму витамина D ежедневно и лечить дефицит витамина D.

Таким образом, исследователями предлагаются различные терапевтические стратегии по нормализации статуса витамина D, зависящие прежде всего от характера воспалительного ответа, являющегося основой патогенеза той или иной патологии (Таблица 10).

Таблица 10. – Влияние витамина D и гена *VDR* на течение микробных и вирусных инфекционных заболеваний

Полиморфизм	Заболевание	N-количество, случай/контроль	Сравнение генотип/аллель	OR (95% CI)	p
<i>Fok</i> (rs731236) [266, 278-280]	Остеомиелит, взрослые	233/200	C vs T	1.83 (1.01–3.32)	0,044
			CC vs TC+TT	1.89 (1.01–3.56)	0,05
<i>FokI</i> (rs2228570)			C vs T	1.35 (1.03–1.76)	0,029
			CC vs TC+TT	1.56 (1.02–2.50)	0,042
<i>FokI</i> (rs2228570) [88]	Внебольничная пневмония (ВП), дети	160 с ВП/160 контроль	CT vs CC+TT	2.06 (1.25–3.39)	0,001
			T vs C	1,45 (1.06–2.00)	0,02
<i>TaqI</i> rs731236 [444]	Туберкулез	103/206	Tt vs TT	4,28 (1.88-9.75)	0,001
<i>TaqI</i> rs731236 [580]	Туберкулез, метаанализ	1126 пациентов	tt vs TT	8,09 (1.39-47.09)	0,001
	ТБМЛУ		tt	2,14 (1.11-5.18)	0,003
Эффекты витамина D					

Дизайн	Клинический эффект	OR (95% CI)	Ссылка
Метаанализ, 46 РКИ, 75 541 участник	Снижение частоты респираторных инфекций при ежедневном приеме 400-1000 МЕ	0,78 (0,65-0,94)	[285, 359]
Метаанализ, туберкулез, 1787 участников	Прием витамина D улучшает диагностику ТБ Увеличивается количество лимфоцитов Улучшение рентгенологической картины	p=0,007 p=0,003 p=0,01	[556]
Пиелонефрит РКИ 258/214	Прием витамина D усиливает выработку кателицидина Снижает риск инфекций мочевых путей	p=0,001	[483]
Метаанализ, 9 РКИ, n=1921	Увеличение частоты ИМС на фоне дефицита витамина D	3,01 (2.31-3.91)	[161, 344]
РКИ, 82/64	Увеличение частоты ИМС на фоне дефицита витамина D	3,50 (1.62-7.57), p=0.001	[70, 277, 318]
ИМС, РКИ 238/132	Дефицит кальцидиола увеличение риска ИМС Снижение частоты ИМС у детей 0-12 месяцев на фоне саплементации витамином D	5.62, (1.47–21.48), p=0.012 0.29, (0.15–0.59); p=0.001	[567]
РКИ, сепсис, n=475	Снижение летальности в группе 200 больных с тяжелым дефицитом витамина D (<12 нг/мл)	0,56; 95% CI: 0,35– 0,90	[72]
РКИ, сепсис, n=410	Добавление витамина D было связано со снижением 28-дневной смертности	0,58; 95% CI: 0,35– 0,97	[363]

3. Концепция индивидуальной реакции на витамин D и ее генетическая регуляция

Несмотря на многообещающие экспериментальные данные, свидетельствующие об иммуномодулирующем действии витамина D, подтвержденные наблюдаемой ассоциацией между низким уровнем 25(OH)D в сыворотке крови и множественными иммунными заболеваниями, между клиническими испытаниями по определению воздействия витамина D наблюдается заметное расхождение в результатах для лечения и профилактики большинства расстройств [123,124]. Это можно объяснить различиями в дозировке, форме (витамин D или 1,25(OH)₂D или другие метаболиты и аналоги), способе введения (пероральный, инъекционный), характеристиках пациентов, включая исходные уровни 25(OH)D, и измерение результатов. Одна из основных проблем РКИ, заключается в том, что многие из них не являются полностью контролируруемыми, поскольку контрольным субъектам разрешалось принимать определенное

количество витамина D до определенного предела, обычно 600 или 800 МЕ в день [132-134, 486]. Важно, что даже 600 МЕ витамина D в сутки могут существенно повлиять на экспрессию генов в иммунных клетках [486].

Не менее важно представление о том, что ряд индивидов может получать большую или меньшую пользу от витамина D, чем другие, это объясняется высокими межиндивидуальными различиями экспрессии генов в мононуклеарных клетках периферической крови в ответ на добавление витамина D, что было показано в нескольких исследованиях [123, 124, 351, 427, 486]. Carlberg и соавт. в своем исследовании ежедневно давали 3200 МЕ витамина D₃ 71 пациенту с преддиабетом в течение 5 месяцев и обнаружили устойчивые изменения в общей экспрессии генов в мононуклеарных клетках периферической крови лишь у половины пациентов [351]. В недавнем клиническом исследовании Shirvani и соавт., изучали геномные эффекты витамина D у здоровых взрослых с его дефицитом, однако было показано, что несмотря на аналогичное увеличение 25(OH)D в крови, уровень экспрессии генов отличался [487]. В данном исследовании 60% здоровых взрослых с дефицитом витамина D получали 10000 МЕ ежедневно в течение 6 месяцев и имели устойчивый ответ по экспрессии генов по сравнению с другими 40%, у которых были минимальные или умеренные ответы, несмотря на то, что среди этих участников уровень 25(OH)D в крови повышался в том же диапазоне 60–90 нг/мл [186, 486, 487].

Таким образом, показано, что влияние добавок витамина D на состояние здоровья на популяционном уровне может быть ослаблено вследствие различной экспрессии генов под влиянием витамина D и его метаболитов. Это с одной стороны помогает объяснить отсутствие клинических эффектов и ассоциаций, полученных по результатам некоторых крупных РКИ, а с другой стороны требует дальнейшего изучения как эпидемиологии статуса витамина D в различных популяциях, геномных и внегеномных его эффектов, так и совершенствования подходов к коррекции уровня 25(OH)D.

Генетическая регуляция восприимчивости к витамину D

Какие механизмы отвечают за индивидуальную восприимчивость к добавкам и препаратам витамина D, все еще не определено и требует дальнейшего изучения. Однако существуют потенциальные генетические вариации в путях, связанных с витамином D, которые могут играть определенную роль.

Во-первых, определенные полиморфизмы в гене *VDR* связаны с индивидуальным риском сердечно-сосудистых заболеваний [498, 499], рака и некоторых аутоиммунных заболеваний, независимо от уровней 25(OH)D в сыворотке [209, 343, 381, 547, 562].

Во-вторых, только ткани, которые экспрессируют комплекс мегалин/кубилин, такие как почечная паренхима, способны поглощать DBP-связанный-25(OH)D, тогда как большинство тканей могут использовать только свободный уровень [104]. Показано, что генетический полиморфизм GC в гене *VDR* влияет на соотношение между циркулирующим общим и свободным 25(OH)D [104]. Кроме того, было установлено, что вариации чувствительных к витамину D элементов, расположенных в промоторных областях генов-мишеней *VDR*, могут значительно влиять на аффинность связывания с комплексом *VDR-RXR*, что приводит к изменению экспрессии [263, 264].

Таблица 11. – Влияние полиморфизмов гена *VDR* на клинические фенотипы моделей воспаления

Полиморфизм	Н-число исследований, случай/контроль	Сравнение генотип/аллель	OR (95% CI)
<i>Воспаление на примере онкологических заболеваний</i>			
BsmI (rs1544410) [233]	N=13, 10267/11489	Bb vs bb BB vs bb BB+Bb vs bb BB vs Bb+bb	0,89 (0,77- 1,03) 1,00 (0,87-1,16) 0,92 (0,79-1,07) 1,02 (0,94-1,11)
<i>Аутоиммунное воспаление на примере СД 1 типа</i>			
FokI (rs2228570) [578]	N=29, 3723/5578 Европейцы: 3723/5578 Африканцы: 1107/1272	Европейцы: ff + Ff vs. FF Ff vs. FF Африканцы: ff + Ff vs. FF ff vs. Ff + FF f vs. F ff vs. FF Ff vs. FF	0,86, (0,74–1,00) 0,86, (0,75–0,99) 2,06, (1,20–3,53) 2,14, (1,03–4,43) 1,17, (1,06–2,97) 3,11, (1,44–6,69) 1,81, (1,13– 2,91)
TaqI (rs731236) [578]	N=20, 1837/1895	tt + Tt vs. TT tt vs. Tt + TT t vs. T tt vs. TT Tt vs. TT	1,06 (0.78 – 1.45) 0,91 (0.66 – 1.26) 1,02 (0.81 – 1.29) 0,90 (0.58 – 1.39) 1,12 (0.84– 1.49)
BsmI (rs1544410) [578]	N=34, 4826 / 7159 Американцы: 463/479	bb + Bb vs. BB bb vs. Bb + BB b vs. B bb vs. BB Bb vs. BB	0,57 (0.39–0.84) 0,62 (0.41–0.94) 0,66 (0.54–0.81) 0,52 (0.34–0.80) 0,66 (0.41–1.05)
ApaI (rs7975232) [578]	N=24, 2436/4074	aa+Aa vs. AA aa vs. Aa+AA a vs. A aa vs. AA Aa vs. AA	1,03 (0.82–1.29) 1,03 (0.90–1.17) 1,05 (0.90–1.23) 1,02 (0.77–1.33) 0,91 (0.80–1.04)
<i>Метаболическое воспаление на примере СД 2 типа и ожирения</i>			
BsmI (rs1544410), [67, 68]	570 случаев ОЖ	b	p=0,04 (ОЖ) p=0,08 (ИМТ) p=0,57 (ОТ)
BsmI (rs1544410), [67, 68]	891 случай ОЖ 627 случаев СД 2 типа	b	p=0,028 (ОЖ) p<0,001 (СД2)
BsmI (rs1544410), [69]	300 случаев ОЖ	b	p=0,04 (ОЖ) p=0,02 (ИМТ)
BsmI (rs1544410), [194]	319 случаев (дети) ОЖ	b	p=0,02 (ИМТ)
BsmI (rs1544410), [195]	176 случаев ОЖ	B	p=0,028 (ИМТ) p=0,03 (ОТ)
BsmI (rs1544410), [244]	198 случаев ОЖ	B	

BsmI (rs1544410), [349]	200 СД 2 типа	b	p=0,001 (СД2)
BsmI (rs1544410), [453]	355 СД 2 типа	B	p=0,031 (СД2)
BsmI (rs1544410), [407]	1545 СД 2 типа	B	p<0,005 (СД2)
BsmI (rs1544410), [579]	404 СД 2 типа	b	p=0,015 (СД2)
BsmI (rs1544410), [590]	4563 СД 2 типа	b	p> 0.05 (СД2)
TaqI (rs731236) [67, 68]	891 случай ОЖ	t	p=0,009 (ОЖ)
TaqI (rs731236) [69]	300 случаев ОЖ	t	p=0,04 (ОЖ) p=0,048 (ИМТ)
TaqI (rs731236), [388]	80 случаев СД 2 типа	t	p< 0.05 (СД2)
ApaI (rs7975232), [103]	882 случая ОЖ	a	p=0,003 (ОТ)
ApaI (rs7975232), [194]	319 случаев ОЖ	a	p>0,05 (ИМТ)
ApaI (rs7975232), [105]	140 случаев ОЖ	A	p=0,036 (ОЖ)
ApaI (rs7975232), [259]	171 СД 2 типа	A	p=0,006 (ИР)
FokI (rs2228570) [445]	302 случая ОЖ	F	p=0,01 (ИМТ)
FokI (rs2228570) [67, 68]	570 случаев СД 2 типа	F	p=0,02 (СД2)
FokI (rs2228570) [75]	310 случаев СД 2 типа	F	p=0,04 (СД2)
FokI (rs2228570) [453]	355 случаев СД 2 типа	F	p=0,0007 (СД2)
FokI (rs2228570) [570]	4077 случаев СД 2 типа	F	p< 0.001 (СД2)

Примечание: ОЖ – ожирение, СД2 – сахарный диабет 2 типа, ИМТ – индекс массы тела, ИР – инсулинорезистентность.

Таким образом, возможно, что наличие разных полиморфизмов гена *VDR* может влиять на различные геномные ответы на сопоставимые уровни общего 25(ОН)D в сыворотке крови и, следовательно, люди могут получать пользу от витамина D по-разному, т.е. быть «ответчиками» или резистентными к холекальциферолу. Возникает вопрос, такая невосприимчивость к саплементации и отсутствие ответа на обогащение рациона питания генетически детерминирована, т.е. существуют лица, т.н. «non-responder», или же для ответа на саплементацию достаточно приема высоких доз витамина D по сравнению с общепринятыми. Именно поэтому в вторая часть настоящей работы посвящена изучению эпидемиологии обеспеченности витамином D и генетических факторов, влияющих на уровень 25(ОН)D (Таблица 11).

Заключение

Изучая цитокиновое воспаление, исследователи делают акцент на исследование патофизиологически активных молекул, участвующих в воспалительной реакции при различных по патогенезу заболеваниях. В связи с этим отдельные заболевания принято рассматривать, как отдельные клинические фенотипы, а сходные по механизмам развития заболевания можно объединить в модели воспаления.

Изучение особенностей генетической регуляции продукции цитокинов при аутоиммунном, метаболическом, микробном, лимфопролиферативном воспалении является актуальной задачей современной фундаментальной медицинской науки, которое имеет огромное прикладное значение для прогнозирования течения заболеваний, развития и контроля за осложнениями, что в конечном итоге открывает новые возможности для разработки подходов к терапии и этому посвящена первая часть работы.

Бесспорно, что витамин D играет важную роль в поддержании костного метаболизма. Однако в настоящее время существуют убедительные доказательства того, что иммунные клетки самостоятельно и неконтролируемо превращают 25(OH)D в 1,25(OH)₂D при уровне 25(OH)D менее 30 нг/мл, в свою очередь 1,25(OH)₂D действует аутокринным и паракринным образом, модулируя врожденную и адаптивную иммунные системы, поэтому во второй части настоящего исследования анализируется реализация низкой обеспеченности витамином D с учетом экзогенных и эндогенных, в том числе, генетических факторов.

На сегодняшний день большая часть данных свидетельствует о том, что поддержание нормального статуса витамина D важно для регулирования иммунной функции организма. Низкие уровни 25(OH)D в сыворотке крови связаны с множественными иммунными нарушениями, включая аутоиммунные, аллергические, онкологические и инфекционные заболевания. Существуют менее убедительные доказательства того, что витамин D является эффективной стратегией комплексного лечения аутоиммунных, аллергических и инфекционных заболеваний.

Эффективна ли терапия витамином D в качестве дополнительного иммуномодулирующего средства для лечения большинства заболеваний, все еще остается спорным вопросом, учитывая неоднородность результатов клинических исследований.

В Национальной программе «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» утверждены профилактические и лечебные дозы витамина D для общей детской популяции, которые составляют 1000 МЕ холкальциферола на первом году жизни, 1500 МЕ от года до трех лет, и от 1000 до 2000 МЕ в старшем возрасте [41]. Тем не менее получая такие профилактические дозы, общая детская популяция характеризуется низкой обеспеченностью витамином D, а для детей с хроническими заболеваниями дозы холекальциферола пока остаются неуточненными.

Однако необходимы дополнительные исследования, чтобы определить, как генетические варианты *VDR* влияют на способность индивидов получать максимальную пользу от витамина D и сколько витамина D требуется для проявления его положительных эффектов.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материал исследования

Работа выполнялась в несколько этапов:

1 этап – изучение продукции цитокинов и влияния генетических вариантов генов цитокинов на активность воспаления и формирование фенотипов при различных заболеваниях и воспалительных моделях;

2 этап – изучение статуса витамина D, влияния кальцидиола и генетического контроля его метаболизма на проявления, течение заболеваний и моделей воспаления;

3 этап – разработка критериев риска формирования и прогрессирования заболеваний на основе изучения воспаления, возможности профилактики и терапии.

Дизайны исследования на 1 этапе

Для описания клинического материала использовали сравнительное исследование в параллельных группах. Одномоментное проспективное, нерандомизированное, сравнительное исследование применено к оценке лабораторно-инструментальных показателей выборки.

Поиск ассоциаций полиморфных вариантов генов – модификаторов иммунного ответа проводился последовательно. На первом этапе заболевания (сахарный диабет 1 типа, аутоиммунный тиреоидит, целиакия, ожирение, остеопороз, пиелонефрит, муковисцидоз, лейкоз) сравнивали между собой и контрольной группой. На втором этапе ассоциативного поиска сравнивали комплексные патологические фенотипы или модели воспаления.

Таким образом отдельные заболевания с аналогичным механизмом воспаления (аутоиммунное, лимфопролиферативное, микробное, метаболическое) соединяли в модели. В дальнейшем сравнивали модели воспаления между собой и с контрольной группой. И наконец, выделяли общие осложнения на фоне изучаемых заболеваний (нарушение функции почек, хроническая бактериальная грамтрицательная инфекция, артериальная гипертензия).

На третьем этапе проводили сравнение между общей группой «патология» (все фенотипы при различных моделях воспаления) с контрольной выборкой.

Дизайны исследования на 2 этапе

Дизайн исследования: открытое, проспективное, многоцентровое, нерандомизированное, когортное. Стратегия исследования предполагала комплексное изучение факторов, влияющих на развитие дефицита и недостаточности витамина D у детей. Были выделены экзогенные (модифицируемые) факторы: регион проживания, сезон года, продолжительность солнечного сияния, пищевой рацион, фактический прием препаратов холекальциферола. И эндогенные или немодифицируемые факторы к которым отнесены пол, возраст, наличие основного заболевания, генетические маркеры.

Выбор регионов для формирования основных групп и контрольной группы был обусловлен наличием в них клинических центров, включенных в многоцентровое исследование в рамках выполнения проекта, количеством пациентов с муковисцидозом, астмой, ревматоидным артритом, астмой и возможностью динамического наблюдения, продолжительностью солнечного сияния (ПСС), географической широтой. Был использован спектр методов, позволяющих определить экзогенные и генетические факторы, влияющие на развитие дефицита витамина D у здоровых детей, а также детей с муковисцидозом, астмой и ревматоидным артритом и разработан алгоритм диагностики и профилактики. Многоцентровое одномоментное проспективное сравнительное исследование применено к оценке лабораторно-инструментальных показателей выборки. Для оценки пищевого рациона проведено одномоментное, многоцентровое исследование.

На третьем этапе исследования была проведена оценка влияния генетических и эпигенетических факторов на обеспеченность витамином D и разработаны алгоритмы персонализированного назначения профилактических и лечебных доз на фоне МВ, БА, ЮИА (Рисунок 1).



Рисунок 1. Дизайн исследования

Описание 1 этапа исследования

На 1 этапе изучалось цитокиновое воспаление и его влияние на течение заболеваний, а также влияние генетических вариантов генов цитокинов на продукцию цитокинов при целиакии (Ц), сахарном диабете 1 типа (СД 1 типа), хроническом аутоиммунном тиреоидите (ХАИТ), онкогематологических заболеваниях (ОГЗ), муковисцидозе (МВ) пиелонефрите (ПТ), снижении минеральной плотности кости (СМПК), ожирении (ОЖ). Затем эти заболевания в зависимости от ведущего компонента воспаления были сгруппированы в т.н. модели: «аутоиммунную» в которую вошли целиакия, СД 1 типа и ХАИТ, «лимфопролиферативную» в которую вошли онкогематологические заболевания, «метаболическую», включившую ожирение и снижение минеральной плотности кости (СМПК), «микробно-воспалительную», объединившую муковисцидоз и пиелонефрит. Влияние генетических вариантов генов цитокинов оценивалось как на моделях воспаления, так и на примере общих осложнений, которые развиваются на фоне различных по патогенезу болезней, в частности, «нарушение функции почек» при СД 1 типа, ОГЗ и на фоне пиелонефрита, «артериальная гипертензия» при СД 1 типа и пиелонефрите, «грамотрицательная бактериальная инфекция» при ОГЗ, пиелонефрите и муковисцидозе, «нарушение липидного обмена» при СД 1 типа и ожирении. В группу детей с нарушением функции почек (НФП) на фоне СД 1 типа, хронического пиелонефрита и ОГЗ с острым почечным повреждением вошли респонденты в соответствии с критериями включения: наличие маркеров повреждения почек (1 и более): альбуминурия (скорость экскреции альбумина с мочой ≥ 30 мг/сут), изменения осадка мочи, электролитные нарушения, УЗИ / МРТ - структурные нарушения; снижение СКФ: СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² (детям в возрасте < 2 лет в зависимости от возраста).

Помимо изучения особенностей цитокинового воспаления и его влияния на течение заболеваний и варьирование патогенетически значимых для каждого заболевания и осложнения признаков, была дана характеристика ведущих звеньев патогенеза при каждом из изучаемых заболеваний. Так, при Ц дана характеристика уровня антител к глютену и тканевой трансглутаминазе, при снижении

минеральной плотности кости изучены биохимические маркеры резорбции и синтеза костной ткани, особенности углеводного, липидного обмена при СД 1 типа, ожирении, микробного пейзажа на фоне ОГЗ, пиелонефрита и муковисцидоза. Контрольные группы были сформированы, учитывая представленную концепцию исследования. Поэтому группы контроля, представленные в работе, помимо показателей цитокинового статуса включают характеристику уровня антител к глютену, процессов минерализации и резорбции костной ткани, липидного обмена.

Материал и объекты представлены согласно задачам, этапам и дизайну исследования.

В рамках исследования законные представители пациентов подписывали информированное согласие, на все исследования были получены разрешения этических комитетов.

Клинические базы исследования на 1 этапе

ОГАУЗ «Детская больница №1» (главный врач В.А. Карташов, с 2013 года главный врач А.П. Балановский) эндокринологическое отделение (заведующий отделением канд. мед. наук Е.В. Горбатенко), нефрологическое отделение (заведующий отделением канд. мед. наук Т.В. Ваганова), гастроэнтерологическое отделение (заведующий отделением С.В. Приставка). Разрешение локального этического комитета ГБОУ ВПО СибГМУ МЗ РФ (протокол № 830 от 26.05.2008 года). На данной клинической базе в исследование включены пациенты с сахарным диабетом 1 типа, хроническим аутоиммунным тиреоидитом, хроническим пиелонефритом, целиакией.

Детское отделение филиала ТНИИКиФ ФГБУ СибФНКЦ ФМБА России (руководитель детского отделения канд. мед. наук Н.П. Степаненко, директор Филиала ТНИИКиФ ФГБУ СибФНКЦ ФМБА России А.А. Зайцев). Разрешение этического комитета Филиала ТНИИКиФ ФГБУ СибФНКЦ ФМБА России (протокол №4 от 20.06.2011 года). На этой базе проводилось обследование пациентов с ожирением, снижением минеральной плотности кости, астмой.

ГБУЗ ДККБ ДЗ КК г. Краснодара (заведующий отделением гематологии канд. мед. наук Лебедев В.В., главный врач д-р мед. наук, профессор Клещенко Е.И.). Разрешение этического комитета Кубанского государственного медицинского университета (протокол №6 от 20.06.2011 года). На этой клинической базе включены в исследование дети с онкогематологическими заболеваниями.

Пациенты с муковисцидозом (26 человек) обследовались на базе генетической клиники НИИ Медицинской Генетики СО РАМН (директор д-р мед. наук, профессор, академик РАМН В.П. Пузырев), совместно с д-ром мед. наук, профессором Д.Ф. Сергиенко г. Астрахань (56 человек).

Иммунологические методы исследования выполнены на базе ЦНИЛ ГБОУ ВПО СибГМУ МЗ РФ (заведующий лабораторией иммунологии канд. мед. наук Т.В. Перевозчикова, руководитель ЦНИЛ д-р мед. наук, профессор А.Н. Байков) в г. Томске для целиакии, СД 1 типа, ХАИТ, МВ, пиелонефрита, ожирения, СМПК и астмы. На базе Центра коллективного пользования ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (зав. проф. Колесникова Н.В.) для онкогематологических заболеваний.

Молекулярно-генетические методы исследования проведены на базе лаборатории популяционной генетики НИИ Медицинской Генетики СО РАМН (директор д-р мед. наук, профессор, академик РАМН В.П. Пузырев).

В рамках выполнения гранта РФФИ (грант РФФИ № 10-04-10126-к «Организация и проведение экспедиционных работ в Краснодарском крае», 2010) была организована экспедиция в г. Краснодар для консультирования и обследования детей с Ц и групп риска по Ц – СД 1 типа и ХАИТ. Консультирование проводилось на базе Краснодарского краевого консультативно-диагностического центра для детей. Лабораторные методы исследования на 1 этапе были реализованы при поддержке гранта ФЦП №16.740.11.0482 «Изучение эффектов генов модификаторов иммунного ответа на различных моделях воспаления в детском возрасте».

Общая характеристика моделей воспаления

За период 2000-2013 гг. создана клиническая база данных и биологический банк (генетический материал) 937 детей с различными заболеваниями и моделями воспаления. *Аутоиммунная модель воспаления 372 пациента:* сахарный диабет 1 типа (СД 1 типа) – 154 ребенка, средний возраст 13,56 (2,67) лет; целиакия (Ц) – 99 детей, средний возраст 8,59 (0,59) лет; аутоиммунный тиреоидит (ХАИТ) – 119 больных, средний возраст 12,5 (1,44) лет. *Лимфопролиферативная модель воспаления 100 детей:* онкогематологические заболевания (ОГЗ) – 100 пациентов, средний возраст 7,6 (2,59) лет. *Микробная модель воспаления 181 пациент:* муковисцидоз (МВ) – 82 пациента, средний возраст 11,2 (4,58) лет; хронический пиелонефрит (ХП) – 99 пациентов, средний возраст 8,01 (3,26) лет. *Метаболическая модель воспаления 284 пациента:* ожирение (ОЖ) – 112 пациентов, средний возраст 13,03 (1,56) лет; снижение минеральной плотности костной ткани и остеопороз (СМПКТ и ОП) – 174 ребенка, средний возраст 13,9 (0,8) лет. (Таблица 12). Характеристика моделей воспаления в работе представлена в следующей последовательности: аутоиммунная модель, лимфопролиферативная, метаболическая модель, микробная модель воспаления.

Таблица 12. – Объем выборки детей и исследованных показателей на 1 этапе, n

Показатель, n	Аутоиммунная модель воспаления			Метаболическая модель воспаления		Микробно-воспалительная модель		Лимфопролиферативная модель воспаления	Аллергическая	Контроль, n	Итого
	Целиакия	СД 1 типа	ХАИТ	ОЖ	СМПК	МВ	ПТ	ОГЗ	БА		
Пациенты	99	154	119	112	172	82	99	100		232	1169
	372			284		181		100		-	937
Мальчики	44	82	38	51	86	37	25	57		100	-
Девочки	55	72	81	61	86	45	74	43		132	-
Средний возраст	8,59 (0,59)	13,6 (2,7)	13,5 (0,6)	12,9 (1,5)	12,6 (0,3)	11,2 (1,58)	10,01 (1,26)	7,6 (2,59)	-	12,4 (0,3)	-
IL-1 β	86	127	110		121	21	84	57	99	212	917
TNF- α	86	127	110	112	121	21	84	57		212	930
IL-4	86	127	110		121	21	84	57	99	212	917
IL1Ra	86		110		121	21	84	57		212	691
INF- γ	86		110		121	21	84	57	99	212	790
IL-10	86		110		121	21	84	57		212	691
Всего	516	381	660	112	726	126	504	342	297	1272	4936
<i>TNF-α/G-308A</i>	81	151	119	112	172	82	89	70		123	996
<i>IL1B C(+3953)T</i>	81	151	119	112	172	82	89	70		123	996
<i>IL1RN VNTR</i>	81	151	119	112	172	82	89	70		123	996
<i>IL4/G717C</i>	81	151	119	112	172	82	89	70		123	996
<i>IL4R/I50V</i>	81	151	119	112	172	82	89	70		123	996
Всего	405	755	595	560	860	410	445	350		615	
Итого	4365										4980

Примечание: СД 1 типа – сахарный диабет 1 типа, ХАИТ – хронический аутоиммунный тиреоидит.

Характеристика пациентов с аутоиммунной моделью воспаления

Клинико-лабораторная характеристика пациентов с целиакией

Пациенты соответствовали критериям включения: дети с 1 года до 18 лет, с верифицированным диагнозом Ц; наличие добровольного информированного согласия и критериям исключения: отсутствие целиакии и других форм непереносимости глютена (аллергической, неаутоиммунной/неаллергической); возраст до 1 года и старше 18 лет; тяжелые сопутствующие заболевания в фазе декомпенсации; пищевая аллергия к глютену (наличие специфических IgE); отсутствие добровольного информированного согласия. Обследовано 99 детей с целиакией, сопоставимых по полу и возрасту.

Типичная форма заболевания значительно преобладала (65 пациентов с типичной формой и 34 ребенка с атипичной формой целиакии). Медиана возраста постановки диагноза 6,5 лет, а медиана возраста манифестации заболевания 1,4 года. Пациенты имели следующую частоту клинических проявлений: абдоминальная боль зарегистрирована среди 64% детей с целиакией с одинаковой частотой среди мальчиков и девочек, диарейный синдром у 46%, запоры среди 17% обследованных, полифекалия имела место у 59% детей с целиакией, положительная клиническая динамика на фоне безглютеновой диеты (БГД) отмечена среди половины пациентов (52%), а 48% детей не ответили клинически на назначение БГД.

Концентрация антител к глютену класса А (AGA А) характеризовалась положительной динамикой на фоне соблюдения БГД в течение 6 месяцев, при контрольном обследовании пациентов уровень AGA А снижался до нормальных значений, однако уровень антител к глютену класса G (AGA G) через 6 месяцев оставался высоким в общей группе пациентов с целиакией, и значимо отличался от нормы при атипичной форме заболевания (Таблица 13).

Таблица 13. – Клинико-лабораторная характеристика пациентов с целиакией, n, %, Me (Q1–Q3)

Признаки	Всего	Мальчики	%	Девочки	%
Целиакия, всего	99 (100%)	50	51,0	49	49,0
Возраст, годы	8,5 6,00-10,00	8,1 6,40-10,50		8,8 6,00-9,50	-

Возраст установления диагноза	6,50 (5,10-8,50)	7,50 (5,50-8,50)		5,40 (4,50-6,60)	-
Возраст манифестации	1,4 (0,80-2,50)	1,50 (1,10-2,50)		1,20 (0,80-1,60)	-
ИМТ	16,40 (15,60-18,50)	16,10 (15,50-18,10)		16,80 (15,90-18,70)	-
БЭН	63 (64%)	35	55,5	28	44,5
Абдоминальная боль	63 (64%)	32	51	31	49
Диарея	45 (46%)	23	51	22	49
Запоры	16 (17%)	10	62,5	6	37,5
Полифекалия	58 (59%)	35	60,3	23	39,7
«+» динамика на БГД	52 (52%)	31	59,6	21	40,4
Нет динамики на БГД	47 (48%)	18	38,3	29	61,7
Гипогонадизм	18 (19%)	7	38,9	11	61,1
Характеристика уровня антител к глютену					
	Целиакия	ЦТ	ЦА		
AGA A до лечения	16,30 (5,40-34,90)	14,70 (5,20-34,90)	18,60 (6,60-38,60)		
AGA A после лечения	9,00 (3,11-41,90)*	6,80 (2,30-34,00)	14,25 (4,40-45,00)		
AGA G до лечения	99,00 (51,40-222,70)*	103,40 (51,40-265,0)*	94,50 (47,10-186,90)*		
AGA G после лечения	32,0 (9,10-73,80)	23,00 (7,30-76,00)	55,25 (12,30-73,80)		

Примечание: БГД – безглютеновая диета, ЦТ – целиакия типичная, ЦА – целиакия атипичная. Референтные значения уровня антител к глютену менее 40 ед/мл. * - статистическая значимость различий до и после лечения менее 0,05.

Определение уровня цитокинов проведено 86 детям, генотипирование - 81 пациенту с целиакией.

Клинико-лабораторная характеристика пациентов с хроническим аутоиммунным тиреоидитом

Пациенты соответствовали критериям включения: дети с верифицированным диагнозом ХАИТ; наличие добровольного информированного согласия. И критериям исключения: отсутствие ХАИТ; сопутствующие заболевания в фазе субкомпенсации и декомпенсации; отсутствие добровольного информированного согласия. Обследовано 119 детей с ХАИТ, медиана возраста 13,5 лет, среди пациентов преобладали девочки (68%). Увеличение щитовидной железы присутствовало у 69,7% пациентов с ХАИТ, чаще (57,8%) среди девочек. Снижение работоспособности, которое по данным опроса и сбора жалоб включало утомляемость, сонливость, слабость регистрировалось среди 57,1% подростков с ХАИТ с преобладанием среди

мальчиков (58,8%). Субклинический гипотиреоз выявлен среди 62,2% детей с ХАИТ с достоверным преобладанием девочек (83,8%), эутиреоидное состояние щитовидной железы среди 37,8% пациентов с преобладанием среди мальчиков (57,8%). ИМТ пациентов с ХАИТ был в пределах нормальных значений. В рамках настоящего исследования все дети с ХАИТ были обследованы в отношении аутоиммунной непереносимости глютена, высокие уровни антител обнаружены 11 пациентов (9,2%) – 6 мальчиков и 5 девочек, в зависимости от пола достоверных отличий уровня антител к глютену не было выявлено. Обращает на себя внимание, что концентрация антител к глютену была выше при гипофункции щитовидной железы на фоне ХАИТ (Таблица 14).

Таблица 14. – Клинико-лабораторная характеристика пациентов с хроническим аутоиммунным тиреоидитом, n, %, Me (Q1–Q3)

Признаки	Всего	Мальчики	%	Девочки	%
ХАИТ, всего	119 (100%)	38	31,9	81	68,1
Возраст, годы	13,50 11,00-14,80	13,80 12,00-14,50		13,50 11,00-14,80	
Увеличение ЩЖ	83 (69,7)	35	42,2	48	57,8
Снижение работоспособности	68 (57,1%)	40	58,8	28	41,2
Субклинический гипотиреоз	74 (62,2%)	12	16,2	62	83,8
Эутиреоз	45 (37,8%)	26	57,8	19	42,2
ИМТ	21,40 (18,50-22,50)	20,20 (18,10-21,50)		21,80 (18,50-22,50)	
Уровень антител к глютену					
Частота наличия высоких АГА	11 (9,2)	6	54,5	5	45,5
АГА А, ед/мл	43,50 (34,80-68,70)	49,50 (32,10-65,40)	p>0,05	42,50 (39,50-72,70)	p>0,05
АГА G, ед/мл	65,60 (41,50-85,10)	62,40 (45,50-83,50)	p>0,05	68,60 (41,50-88,60)	p>0,05
	Субклинический гипотиреоз, n=7			Эутиреоз, n=4	
АГА А, ед/мл	63,50 (49,10-75,40)		p<0,05	36,50 (29,50-48,70)	
АГА G, ед/мл	85,40 (65,50-91,50)		p<0,05	56,60 (41,50-68,20)	

Примечание: ЩЖ – щитовидная железа, p – статистическая значимость.

Определение уровня цитокинов проведено 110 пациентам, генотипирование - 119 пациентам с ХАИТ.

Клинико-лабораторная характеристика пациентов с сахарным диабетом 1 типа

В группу СД 1 типа вошли 154 пациента, соотношение полов значимо не отличалось, Ме возраста 13,6 лет, средняя продолжительность болезни составила 5,5 лет, физическое развитие было средним, уровень гликированного гемоглобина у большинства пациентов был более 7%. Показатели липидного обмена отличались от группы контроля, дислипидемия зарегистрирована у 81 пациента (44 девочки (54,3%) и 37 мальчиков (55,7%)). Значимо более высокие значения ТГ зарегистрированы среди 56 детей с СД 1 типа (26 девочек (46,4%) и 30 мальчиков (53,6%)). Уровень общего холестерина имел тенденцию к повышению в сравнении с контролем, однако она не была значимой. Дислипидемия за счет увеличения концентрации ХС-ЛПНП выявлено среди 25 пациентов, чаще у девочек (21 пациентка (80,0%) и 4 мальчика (20,0%)). Значимо более высокие значения ХС-ЛПНП были выявлены среди девочек (Таблица). Самыми частыми осложнениями были жировой гепатоз и полинейропатия, которые регистрировались у половины пациентов с СД 1 типа, ретинопатия наблюдалась у каждого пятого ребенка, нефропатия у каждого шестого пациента с СД 1 типа (Таблица 15).

Таблица 15. – Клинико-лабораторная характеристика пациентов с сахарным диабетом 1 типа, n, %, Ме (Q1–Q3)

Признаки	Всего	Мальчики	%	Девочки	%
СД 1 типа, всего	154 (100%)	82	53,3	72	46,7
Возраст, годы	13,6 7,00-14,00	13,7 6,40-14,50		13,4 7,00-3,50	
Продолжительность СД1	5,57 (5,10-6,50)	6,00 (5,50-6,60)		5,04 (4,80-5,90)	
ИМТ	19,54 (18,43-20,58)	18,66 (17,50-19,58)		20,75 (19,60-21,79)	
НbA1c	14,75 (6,56-15,75)	13,83 (5,56-14,38)		15,88 (6,77-16,11)	
Степень компенсации по уровню НbA1c (%)					
НbA1c <7,0	6 (3,9%)	4	66,7	2	33,3
НbA1c >7,0	148 (96,1%)	78	52,7	70	47,3
Характеристика показателей липидного обмена					
ТГ (ммоль/л)	1,15 (0,75-1,65)*	1,03 (0,66-1,45)*		1,30 (0,90-1,65)*	
ХС (ммоль/л)	4,35 (3,44-5,21)	4,07 (3,31-4,78)		4,71 (3,65-5,21)	

ХС-ЛПНП (ммоль/л)	2,38 (2,23-2,80)	2,14 (1,90-2,44)		2,68 (2,33-2,80)**	
ХС-ЛВНП (ммоль/л)	1,46 (1,01-1,70)	1,46 (1,21-1,70)		1,46 (1,01-1,67)	
Частота осложнений					
Нефропатия	26 (16,9%)	14	53,8	12	46,2
Жировой гепатоз	83 (53,9%)	46	56,1	37	51,4
Полинейропатия	76 (49,4%)	44	53,7	32	44,4
Ретинопатия	30 (19,5%)	21	25,6	9	12,5*
Артериальная гипертензия	26 (16,9%)	14	53,8	12	46,2
Уровень антител к глютену					
Частота наличия высоких АГА	4 (2,5)	2	50,0	2	50,0
АГА А	65,50 (29,50-72,50)	45,50 (20,50-72,50)		55,40 (29,50-66,50)	>0,05
АГА G	70,60 (35,10-85,50)	64,60 (30,10-90,20)		78,90 (40,50-85,50)	>0,05

Примечание: * – статистическая значимость различий показателей по сравнению с группой практически здоровых детей и подростков $p < 0,05$;

**— статистическая значимость различия сравнению между мальчиками и девочками, $p < 0,05$;

Определение уровня цитокинов проведено 127 пациентам, генотипирование всем детям с СД 1 типа.

Характеристика пациентов с лимфопролиферативной моделью воспаления

Клинико-лабораторная характеристика пациентов с онкогематологическими заболеваниями

Обследовано 100 детей (57 (57%) мальчиков и 43 (43%) девочки), Ме возраста 7,50 (2,5-12,60) лет) со злокачественными заболеваниями крови, находящихся на лечении в гематологическом отделении ГБУЗ ДККБ г. Краснодара. Из них 50 детей наблюдались с Т-клеточным острым лимфобластным лейкозом (В-ОЛЛ), 17 детей - с В-клеточным острым лимфобластным лейкозом (Т-ОЛЛ), у 9-ти детей был диагностирован острый миелобластный лейкоз (ОМЛ), 5 пациентов с Т-клеточной неходжскинской лимфомой (Т-НХЛ), 5 пациентов с В-клеточной неходжскинской лимфомой (В-НХЛ), 2 пациента с апластической анемией, 5 детей с лимфомой Ходжкина (ЛХ), 5 пациентов с гистиоцитозом, 2 ребенка с лимфогранулематозом. Пациенты получали следующие протоколы лечения: ALL-MB (2008); AML (2007);

ВНХЛ 2010 mab, EURO – LB 02; SAA 94-Pilotstudie; LCH – 2005; OEPА, COPDAC, BEASCOPE ЛГМ – 2007. В соответствии с дизайном исследования, который предполагал изучение цитокинового статуса и проведение генетического ассоциативного анализа на примере отдельных фенотипов и моделей воспаления была сформирована общая группа детей с онкогематологическими заболеваниями (ОГЗ).

Основными клиническим признаками ГБ были слабость, лихорадка, недомогание, боли в костях и суставах, кровоточивость слизистых оболочек, кожный геморрагический синдром, бледность. Лихорадка была связана с наличием бактериальной, вирусной, грибковой или протозойной инфекции, особенно на фоне глубокой нейтропении и отмечалась у всех пациентов. Слабость беспокоила всех больных. Распространение blast в лимфатические узлы, приводящее к развитию лимфоаденопатии, а также увеличение печени и селезенки выявлено у 100% детей. Анемический синдром наблюдался у всех пациентов. Геморрагический синдром проявлялся развитием петехий, экхимозов, кровоизлияний и регистрировался у 70 (70%) детей. Нейролейкоз развился у 35 детей с ОЛЛ. Кровотечение из желудочно – кишечного тракта наблюдалось у 25 (25%) детей. Кардиомиопатия была диагностирована у 20 (20%) больных в процессе терапии ОГЗ. Нарушение функции почек выявлено у 19 (19%) пациентов. Показатели минеральной плотности кости (МПК) ниже -2,0 зафиксированы у 19 (19%) детей, пациенты получали следующие протоколы лечения: ALL-MB (2008); AML (2007); ВНХЛ 2010 mab, EURO – LB 02; SAA 94-Pilotstudie; LCH – 2005; OEPА, COPDAC, BEASCOPE ЛГМ – 2007 и частота СМПК не зависела от назначенного протокола терапии. 14 (14%) случаях был зарегистрирован летальный исход. Поражение глаз – кровоизлияние в сетчатку, инфильтрация сосудов, отек соска зрительного нерва наблюдались у 11 (11%) детей (Таблица 16).

Таблица 16. – Клинико-лабораторная характеристика пациентов с онкогематологическими заболеваниями, n, %, Me (Q1–Q3)

Признаки	Всего	Мальчики	%	Девочки	%
ОГЗ всего	100 (100%)	57	57	43	43
ИМТ	18,80 (17,50-	18,50 (17,90-		19,20 (18,60-	

	20,50)	20,50)		20,20)	
Возраст, годы	7,50 (2,5-12,60)	7,70 (2,9-13,40)		7,10 (1,9-11,80)	
ОЛЛ	67 (67%)	36	54	31	46
Другие	33 (33%)	18	54	15	46
Иммуноварианты острого лимфобластного лейкоза					
В-ОЛЛ	50 (75%)	23	46	27	54
Т-ОЛЛ	17 (25%)	14	82	3	18
Клинические проявления					
Лихорадка	100 (100%)	57	100	43	100
Анемия	100 (100%)	57	100	43	100
Лимфаденопатия	100 (100%)	57	100	43	100
Гепатоспленомегалия	100 (100%)	57	100	43	100
Геморрагический синдром	70 (70%)	42	74	28	65
Нейролейкоз	35 (35%)	19	33	16	37
ЖК-кровотечения	25 (25%)	11	19	14	32,5
Кардиомиопатия	20 (20%)	8	14	12	27,9
НФП	19 (19%)	12	21	7	16,3
СМПК	19 (19%)	9	15,8	10	23,3
ГБИ	14 (14%)	8	60	6	40
Летальность	14 (14%)	8	60	6	40
Поражение глаз	11 (11%)	7	70	4	30

Примечание: ОГЗ - онкогематологические заболевания; НФП – нарушение функции почек; СМПК – снижение минеральной плотности кости;

Определение уровня цитокинов проведено 57 пациентам, генотипирование 55 пациентам с онкогематологическими заболеваниями.

Характеристика пациентов с микробной моделью воспаления

Клинико-лабораторная характеристика пациентов с муковисцидозом

Пациенты соответствовали критериям включения: дети с муковисцидозом от 1 до 18 лет с установленным диагнозом; наличие добровольного информированного согласия и исключения: отсутствие муковисцидоза; возраст до 1 года и старше 18 лет; пациенты с пороками развития легких; отсутствие добровольного информированного согласия. Под наблюдением находилось 82 пациента с МВ, медиана возраста пробандов с МВ составила 11,50 лет, девочек - 45, мальчиков – 37, соотношение мальчиков к девочкам 1:1,1. До 3 лет было 7 детей (8,5%), с 3 до 15 лет – 50 (61%), в возрасте старше 15 лет – 25 (30,5%) детей с МВ. Все пациенты наблюдались со смешанной формой заболевания, распространенность мутации F508del составила 43,9%. Среди клинических проявлений частота бронхоэктазов составила 32%, частота ДН – 43%, легкая степень нарушений вентиляционной функции легких

зарегистрирована среди 22% пациентов, умеренная у 17%, среднетяжелая среди 4% детей с муковисцидозом. Нутритивная недостаточность наблюдалась у 45% детей, цирроз печени реализовался у 34% пациентов, назальный полипоз – у 14,6%. Частота обострений была следующей, так, редкие обострения регистрировались у 37%, обострения заболевания 3-4 раза в год встречались среди 34% пациентов, обострения 5-6 раз в год наблюдались у 12% детей, 6-8 раз в год в 11% случаев, в 3% имело место непрерывно-рецидивирующее течение заболевания. Хроническая инфекция легких (ХИЛ) *Ps. aeruginosa* – этиологии наблюдалась у 38% пациентов, ХИЛ, вызванная *St. aureus* имела место у 34%, смешанная инфекция у 23,2% пациентов, инфицирование *Burkholderia cepacia complex* регистрировалось в 4,9% случаев (Таблица 17).

Таблица 17. – Клинико-лабораторная характеристика пациентов с муковисцидозом, n, %, Me (Q1–Q3)

Признаки	Всего	Мальчики	%	Девочки	%
МВ всего	82 (100%)	37	45	45	55
возраст, годы	11,50 (8,20-12,50)	11,10 (9,50-12,50)		10,80 (8,10-11,40)	
Бронхоэктазы	26 (32%)	12	46	14	54
Степень тяжести нарушения вентиляционной функции легких, ОФВ ₁ , % долж.					
70-80%	18 (22%)	10	55,5	8	44,5
60-69%	14 (17%)	6	42,8	8	57,2
50-59%	3 (4%)	2	66,7	1	33,3
Всего ДН	35 (43%)	18	51,4	17	48,6
Кровохарканье	1 (1,2%)	1	100	0	0
Назальный полипоз	12 (14,6%)	6	50,0	6	50,0
Нутритивная недостаточность	37 (45%)	15	40,5	22	59,5
ИМТ	16,40 (15,60-18,50)	16,10 (15,50-18,10)		16,80 (14,90-18,70)	
Цирроз печени	28 (34%)	12	42,9	16	57,1
Характеристика хронической инфекции легких					
<i>Ps. aeruginosa</i>	37 (45,1%)	18	48,6	19	51,4
<i>St. aureus</i>	22 (26,9%)	10	45,5	12	54,5
<i>Ps. aeruginosa</i> + <i>St. aureus</i>	19 (23,2%)	9	24,3	10	22,2
<i>Burkholderia cepacia complex</i>	4 (4,9%)	2	5,4	2	4,4
<i>Ps. aeruginosa</i> + <i>Burkholderia cepacia complex</i>	9 (11,0%)	4	45,0	5	55,0
Частота обострений хронической легочной инфекции					
Без обострений	2 (2,4%)	1	50		50
1-2 раза в год	30 (37%)	14	46,7	16	53,3

3-4 раза в год	28 (34%)	11	39,3	17	60,7
5-6 раз в год	10 (12%)	4	40,0	6	60,0
6-8 раз в год	9 (11%)	5	55,6	4	44,4
Непрерывно-рецидивирующее течение	3 (4%)	2	66,7	1	33,3

Примечание: ДН – дыхательная недостаточность.

Определение уровня цитокинов проведено 21 пациенту, генотипирование - всем пациентам с муковисцидозом.

Клинико-лабораторная характеристика пациентов с хроническим пиелонефритом

Критерии включения: наличие диагноза вторичный хронический пиелонефрит; достижение полной или частичной клинико-лабораторной ремиссии; длительность заболевания более 2 лет; наличие информированного согласия родителей. Критерии исключения: обострение хронического пиелонефрита, острый первичный пиелонефрит, острые и обострение хронических заболеваний других локализаций.

В группе больных с хроническим пиелонефритом (ХП) обследовано 99 пациентов. Средний возраст пациентов составил 8,01 (3,26) (3,00-15,00) лет. В три раза чаще микробно-воспалительный процесс мочевыделительной системы диагностирован среди девочек (74 человека, 75%), по сравнению с мальчиками (25 человек, 25%) (Таблица). Первичный хронический пиелонефрит (ПХП) наблюдался у 21 ребенка (21%), вторичный (ВХП) – у 76 детей (76%), пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) имел место у 40 пациентов (40%), осложнения в виде артериальной гипертензии (АГ) реализовались у 9 человек (9%), функция почек была сохранена у 79 пациентов (79%) и 20 человек (21%) была нарушена, а исход в хроническую почечную недостаточность зарегистрирован среди 7 детей (7%) (Таблица 18). Положительные результаты бактериологического посева были зарегистрированы среди 40% детей в периоде ремиссии ХП, данная группа детей впоследствии рассматривалась в качестве пациентов с персистирующей грамтрицательной бактериальной инфекцией (ГБИ).

Таблица 18. – Клинико-лабораторная характеристика пациентов с хроническим пиелонефритом, n, %, M (SD), Me (Q1–Q3)

Признаки	Всего	Мальчики	%	Девочки	%
Пиелонефрит всего	99 (100%)	25	25	74	75
ИМТ	18,50 (17,22-20,44)	17,13 (16,50-18,23)		18,65 (18,10-20,44)	
ПХП	21 (21%)	5	29	16	71
ВХП	76 (76%)	18	24	58	76
Возраст, годы	8,01(3,26) 3,00-15,00	9,67 (2,34) 2,40-14,10		10,01 (1,26) 2,80-14,50	
ПМР	40 (20%)	18	72,0	22	18,0
Возраст, годы	8,20 (3,75) (4,00-15,00)	9,20 (2,75) (4,50-13,80)		10,40 (2,95) (4,70-14,50)	
АГ	9 (9%)	3	30	6	70
Возраст для АГ, годы	12,50 (1,05) (11,00-15,00)	13,90 (1,00) (12,00-15,00)		12,50 (1,50) (11,00-15,00)	
СФП	79 (79%)	17	22	62	78
НФП	20 (21%)	8	40	12	60
Возраст для НФП, годы	11,50 (1,01) (10,00-15,00)	11,90 (1,00) (10,00-15,00)		12,50 (1,00) (11,00-15,00)	
ХПН	7 (7%)	6	86	1	14
Возраст для ХПН, годы	11,50 (2,05) (11,00-15,00)	10,50 (2,00) (8,00-15,00)		12,50 (1,00) (11,50-15,00)	
Характеристика хронической инфекции почек в периоде ремиссии					
<i>E. coli</i>	19 (19,0%)	7	36,8	12	63,2
<i>Klebsiella oxytoca</i>	6 (6,0%)	2	33,3	4	66,7
<i>Proteus vulgaris</i>	6 (6,0%)	3	50,0	3	50,0
<i>Ps. aeruginosa</i>	8 (8,0%)	5	62,5	3	37,5

Примечание: ПХП - первичный хронический пиелонефрит; ВХП - вторичный хронический пиелонефрит; ПМР – пузырно-мочеточниковый рефлюкс; АГ - артериальная гипертензия СФП - сохранная функция почек; НФП - нарушенная функция почек; ХПН –хроническая почечная недостаточность.

Определение уровня цитокинов проведено 84 пациентам, генотипирование – 89 пациентам с пиелонефритом.

Характеристика пациентов с метаболической моделью воспаления

Клинико-лабораторная характеристика пациентов со снижением минеральной плотности кости

Обследовано 172 ребенка со снижением минеральной плотности кости (СМПК) без хронической патологии или с первичным СМПК. В этой группе наблюдались 73 пациента с переломами костей и без переломов 99 пациентов. Критерии включения в группу «СМПК с переломами костей»: 1. Наличие переломов позвонков, крупных трубчатых костей, мелких губчатых костей при минимальной травме. 2. СМПК по данным количественной ультрасонометрии (КУС) и рентгенологических методов исследования. 3. Подписание добровольного согласия. Критерии исключения: 1.

Дети, получавшие терапию кортикостероидами более 3 месяцев. 2. Дети с целиакией. 3. Дети с онкогематологическими заболеваниями (ОГЗ). 4. Дети с эндокринологическими заболеваниями (ожирение, патология щитовидной железы, сахарный диабет 1 типа). 5. Дети, получающие противосудорожную терапию. Критерии включения в группу «СМПК без переломов костей»: 1. Снижение СМПК по данным КУС и рентгенологических методов исследования. 2. Подписание добровольного согласия. Критерии исключения: 1. Наличие переломов позвонков, крупных трубчатых костей, мелких губчатых костей при минимальной травме. 2. Дети, получавшие терапию кортикостероидами более 3 месяцев. 3. Дети с целиакией. 4. Дети с ОГЗ. 5. Дети с эндокринологическими заболеваниями (ожирение, патология щитовидной железы, сахарный диабет 1 типа). 6. Дети, получающие противосудорожную терапию.

Для подробного изучения цитокиновой продукции в зависимости от характера снижения минеральной плотности кости была сформирована группа сравнения «Вторичного СМПК», в которую вошли пациенты с целиакией и эпилепсией. Критерии включения в группу «Дети с эпилепсией»: 1. Дети с эпилепсией, получавшие противосудорожную терапию более 1 года. 2. СМПК по данным КУС. 3. Подписание добровольного согласия. Критерии исключения: 1. Дети, получавшие терапию кортикостероидами более 3 месяцев. 2. Дети с установленным диагнозом целиакия. 3. Дети с эндокринной патологией (ожирение, патология щитовидной железы, сахарный диабет 1 типа). 4. Дети с ОГЗ. Критерии включения в группу «Дети с целиакией»: 1. Дети с установленным диагнозом целиакия. 2. СМПК по данным КУС. 3. Подписание добровольного согласия. Критерии исключения: 1. Дети, получавшие терапию кортикостероидами более 3 месяцев. 2. Дети с муковисцидозом. 3. Дети с эндокринной патологией (ожирение, патология щитовидной железы, сахарный диабет 1 типа). 4. Дети с ОГЗ. 5. Дети с эпилепсией, получавшие противосудорожную терапию более 1 года.

В группу пациентов со СМПК вошли 172 человека, распределение по полу было одинаковым – 86 мальчиков и 86 девочек, средний возраст обследованных был сопоставим, медиана возраста составила 11,9 лет (9,10-13,50). Самыми частыми

клиническими сочетаниями с СМПК были кариес (более 88% детей), нарушение осанки, укорочение одной из конечностей и боли в ногах имели более половины обследованных, косо-фиксированный таз и парестезии более 40% детей, боли в спине 38%, гипермобильность суставов у 32% пациентов, плоская стопа в 16% случаев (Таблица 19).

При наличии переломов у детей со СМПК выявлено повышение кальция и фосфора в сыворотке крови по сравнению с группой контроля, что свидетельствует об активности метаболических процессов. В группе СМПК при отсутствии переломов показатели не отличались от контроля.

Обследовано 79 детей с вторичным снижением минеральной плотности кости из них 37 пациентов с целиакией и 42 пациента с эпилепсией, эта группа детей использована для сравнения показателей цитокинового статуса. Пациенты с вторичным СМПК были сопоставимы по полу и возрасту с наблюдаемыми основной группы.

Таблица 19. – Клинико-лабораторная характеристика пациентов со снижением минеральной плотности кости, n, %, Me (Q1–Q3)

Признаки	Всего	Мальчики	%	Девочки	%
СМПК без хронических заболеваний, n	172 (100%)	86	50	86	50
Возраст, годы	11,90 (9,10-13,50)	12,3 (9,85-14,30)		11,45 (9,10-13,50)	
Суточное потребление кальция, мг/сутки	760,40 (680,40-820,60)*	700,40 (640,40-770,60)		760,40 (690,50-820,60)	
СМПК с переломами	73 (42,4)	51	69,9	22	30,1
Возраст, годы	11,45 (8,32-13,20)	11,75 (9,15-13,20)		11,25 (8,10-12,80)	
Суточное потребление кальция, мг/сутки	820,20 (750,50-860,50)	780,50 (730,50-860,50)		850,20 (770,50-860,50)	
СМПК без переломов	99 (57,6)	35	35,4	64	64,6
Возраст, годы	10,45 (7,50-13,00)	11,15 (8,50-13,00)		10,25 (7,50-12,00)	
Суточное потребление кальция, мг/сутки	707,50 (650,80-780,40)*	680,50 (600,80-700,50)*		720,50 (650,30-780,40)*	
ИМТ	17,50 (16,40-18,70)	17,40 (17,10-18,20)		17,70 (16,20-18,70)	
Боли в спине	66 (38,4)	34	51	32	49

Боли в конечностях	87 (50,6)	55	63,9	32	36,1
Парестезии	75 (43,6)	40	46,5	35	53,5
Нарушение осанки	91 (52,9)	40	46,5	51	53,5
Косо-фиксированный таз	72 (41,9)	35	48,6	37	51,4
Укорочение одной из конечностей	88 (51,2)	43	48,8	45	51,2
Гипермобильность суставов	55 (32,0)	29	52,7	26	47,3
Плоскостопие	28 (16,3)	17	60,7	11	39,3
Кариес зубов	152 (88,4)	81	53,3	71	46,7
Маркеры формирования костной ткани					
Остеокальцин нг/мл	96,50 (70,30-113,50)	105,90 (90,60-113,50)		87,20 (70,30-93,60)	
Костная щелочная фосфатаза, Е/л	305,00 (270,60-330,00)	310,00 (295,00-330,00)		290,70 (270,00-310,70)	
Маркеры резорбции костной ткани					
С-концевые телопептиды коллагена I типа, нг/мл	1,60 (1,25-1,95)*	1,70 (1,40-1,90)*		1,50 (1,25-1,95)*	
Тартрат-резистентная кислая фосфатаза, нмоль/с·л	170,50 (150,50-210,50)	150,50 (130,60-170,00)**		201,40 (190,50-210,50)	
Показатели метаболизма фосфора					
Фосфор сыворотки крови, ммоль/л	1,40 (1,10-1,60)	1,40 (1,20-1,60)		1,20 (1,00-1,40)	
Фосфор утренней порции мочи ммоль/л	19,10 (18,30-23,60)	20,40 (18,30-21,90)		21,70 (19,80-23,60)	
Фосфор мочи, ммоль/моль креатинина	5,20 (3,40-5,60)	3,60 (3,20-4,90)		6,50 (4,40-5,80)	
Показатели метаболизма кальция					
Общий кальций сыворотки крови, ммоль/л	2,20 (2,00-2,30)	2,10 (2,00-2,20)		2,25 (2,10-2,40)	
Общий кальций утренней порции мочи ммоль/л	2,90 (2,70-3,10)	2,90 (2,65-3,10)		2,70 (2,45-2,90)	
Кальций мочи, ммоль/ммоль креатинина	0,90 (0,60-1,10)	0,80 (0,50-0,90)		0,95 (0,75-1,10)	

Примечание: * – статистическая значимость различий показателей по сравнению с группой практически здоровых детей и подростков $p < 0,05$;

** – статистическая значимость различия сравнению между мальчиками и девочками, $p < 0,05$;

Определение уровня цитокинов и генотипирование проведено всем пациентам со снижением минеральной плотности кости.

Клинико-лабораторная характеристика пациентов с ожирением

Обследовано 112 детей с ожирением, мальчиков 51 (45%), средний возраст - 13,03 (1,56) (12,00-14,00) лет; девочек 61 (55%), средний возраст - 12,85 (1,31) (12,00-

14,00) лет; средний возраст общей выборки пациентов составил 12,93 (1,42) (12,00-14,00) лет. Рост у мальчиков с полным метаболическим синдромом (28 человек (55%)) соответствовал SDS=+2, у девочек SDS=0 среди 11 человек (21%) и SDS=+2 – у 12 пациентов (24%). У остальных детей SDS роста соответствовал 50-й перцентили. Отклонений в половом развитии зарегистрировано не было у обследованных пациентов, стадия полового развития соответствовала возрасту детей. ОЖ I степени диагностировано среди 40 детей (36%), II степени у 47 детей (42%), с III степени у 25 пациентов (22%). Абдоминальное ОЖ было зарегистрировано у 51 пациента (45%), среди которых было 28 мальчиков (55%) и 23 девочки (45%), средний возраст в группе составил 13,82 (1,61) (13,00-15,00) лет. Инсулинорезистентность (ИР) была диагностирована у 46 человек (41%), распределение по гендерному признаку оказалось практически равномерным: 22 мальчика (48%) и 24 девочки (52%), средний возраст в группе составил 13,84 (1,26) (13,00-15,00) лет. Нарушения липидного обмена в форме гиперхолестеринемии (ХС) зарегистрирована у 63 обследованных (56%), по полу пациенты распределились одинаково: 35 мальчиков (55%) и 28 девочек (45%), средний возраст в группе составил 13,46 (1,44) (12,00-15,00) лет. Изменения липидного профиля с повышением уровня триацилглицеридов (ТАГ) в сыворотке крови выявлено у 48 пациентов (43%), с одинаковой частотой как среди мальчиков (25 человека, (52%)), так и среди девочек (23 человека, 48%), средний возраст в группе составил 13,85 (1,23) (13,00-15,00) лет. Повышение уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в сыворотке крови обнаружено у 34 пациентов (30%), с одинаковой частотой как среди мальчиков (19 человек, (56%)), так и среди девочек (15 человек, 44%), средний возраст в группе составил 14,11 (1,12) (13,00-15,00) лет. Нарушения углеводного обмена в виде НТГ (нарушения толерантности к глюкозе) по результатам проведенного стандартного теста толерантности к глюкозе встречались среди 13 детей (12%), чаще среди мальчиков (8 человек, 61%), по сравнению с девочками (5 человек, 49%), средний возраст в группе составил 13,61 (1,32) (14,00-16,00) лет. Полный симптомокомплекс метаболического синдрома (МС) диагностирован у 28 человек (25%), чаще регистрировался среди мальчиков (18 человек, (64%)), по сравнению с девочками (10 человек, 36%), средний

возраст в группе составил 14,61 (1,32) (14,00-16,00) лет. Контрольной группой для выявления нарушений липидного обмена служила группа детей и подростков по полу и возрасту сопоставимая с основной группой, значения ХС составляли 3,41 (3,13-3,83) ммоль/л, ТАГ 0,46 (0,35-0,62) ммоль/л (Таблица 20).

Таблица 20. – Клинико-лабораторная характеристика пациентов с ожирением, n, %, Me (Q1–Q3)

Показатель	Ожирение без признака	Ожирение и МС	Ожирение и АГ	Ожирение и нарушение липидного обмена	Ожирение и нарушение углеводного обмена
Возраст (годы)		14,6 (14; 16)	14,6 (14; 16)	13,5 (12; 15)	13,6 (14;16)
ИМТ	28,91 (27,6;29,6)	30,8 (28,0;34,5)	29,7 (27,5;31,6)	32,4 (28,7;40,1)	30,6 (27,5;32,7)
SDS (ИМТ)	2,6 (2,5; 2,8)	3,4 (2,7; 3,8)	2,6 (2,5;3,1)	2,7 (2,4; 3,2)	3,0 (2,8; 3,7)
САД (мм рт.ст.)		130,3 (126,5;133,5)	134,8 (127,4; 130,5)	123,5 (119,4; 125,4)	118,3 (112,5; 122,4)
Глюкоза плазмы крови натощак (ммоль/л)		5,2 (4,8;5,7)	5,4 (4,8;5,6)	4,8 (4,6; 5,5)	5,7 (4,9;5,9)
Глюкоза плазмы крови через 2 часа после ОГТТ	6, 3 (5,8; 6,4)	6,8 (5,6; 6,9)	5,9(5,4; 6,2)	5,7 (5,4; 5,9)	6,7(5,7; 6,9)
ТГ(ммоль/л)	1,41 (1,2;1,45)	1,48 (1,3;2,1)	1,44 (1,2;1,52)	1,54 (1,38;2,4)	1,43 (1,3;1,78)
ХС (ммоль/л)	4,3 (3,7;4,5)	4,4 (3,9;4,7)			
ХС-ЛПНП (ммоль/л)	2,6 (2,5;2,8)	2,98 (2,6;3,4)	2,4 (2,2; 2,6)	2,8 (1,9; 2,9)	2,4 (1,7; 2,0)
ХС-ЛПВП (ммоль/л)	1,12 (0,8; 1,6)	1,0 (0,8;1,4)	1,23 (1,1; 1,47)	0,98 (0,96; 1,22)	1,33 (1,1; 1,5)

Определение уровня цитокинов и генотипирование проведено всем пациентам с ожирением.

Характеристика пациентов с аллергической моделью воспаления

Клинико-лабораторная характеристика пациентов с бронхиальной астмой

Обследовано 99 детей с бронхиальной астмой, 61 (61,6%) мальчик, средний возраст - 11,20 (2,35) (10,00-12,00) лет; 38 (38,4%) девочек, средний возраст - 11,50 (2,44) (10,00-12,00) лет; средний возраст общей выборки пациентов составил 11,40 (2,50) (10,00-12,00) лет. По степени тяжести пациенты распределились следующим образом: с легким интермиттирующим течением наблюдалось 14 детей (14,0%), легким персистирующим течением – 21 ребенок (21,0%), среднетяжелую астму имели 46 детей (43,0%), 18 пациентов (19,0%) наблюдались с тяжелым течением астмы. Контроль над симптомами астмы наблюдался у 35 детей (35,0%), частичный контроль среди 42 пациентов (42,0%), отсутствие контроля над симптомами регистрировалось у 22 детей (23,0%). Терапию 1 степени получали 17 детей (17,0%), 2 степени – 34 ребенка (23,0%), 3 степени – 35 детей (35,0%), 4 степени – 13 пациентов (14,0%). Проявления «атопического марша» в виде атопического дерматита имели 27 детей (27,0%), и 59 пациентов имели симптомы аллергического ринита, сочетанное течение астмы, дерматита и ринита наблюдалось у 19 детей (19,0%). Мальчики и девочки не имели достоверных отличий по тяжести заболевания, контролю над симптомами и получаемой терапии (Таблица 21).

Таблица 21. – Клинико-лабораторная характеристика пациентов с бронхиальной астмой, n, %, Me (Q1–Q3)

Признаки	Всего	Мальчики	%	Девочки	%
БА, всего	99 (100%)	61	61,4	38	38,6
Возраст, годы	11,40 10,00-12,00	11,20 10,00-12,00		11,50 10,00-12,00	
Течение бронхиальной астмы					
Легкое интермиттирующее	14 (14,0)	8	57,1	6	42,9
Легкое персистирующее	21 (21,0)	13	61,9	8	38,1
Среднетяжелое	46 (46,0)	28	60,9	18	39,1
Тяжелое	18 (18,0)	12	66,7	7	33,3
Контролируемое	35 (35,0)	21	60,0	14	40,0
Частично контролируемое	42 (42,0)	27	64,3	15	35,7
Неконтролируемое	22 (22,0)	13	59,1	9	39,9
1 степень	17 (17,0)	11	64,7	6	35,3
2 степень	34 (34,0)	22	64,7	12	35,3
3 степень	35 (35,0)	20	57,1	15	42,9
4 степень	13 (14,0)	8	61,5	5	38,5
Атопический дерматит (АД)	27 (27,0)	13	48,1	14	51,9
Аллергический ринит (АР)	59 (59,0)	37	62,7	22	37,3
АД+АР	19 (19,0)	12	63,2	7	36,8

Определение уровня цитокинов (IL-4, TNF- α , INF- γ) проведено всем пациентам с бронхиальной астмой.

Описание 2 этапа исследования

На втором этапе исследования была изучена обеспеченность витамином D в общей популяции, и на примере трех моделей воспаления (микробная – муковисцидоз, аллергическая – бронхиальная астма, аутоиммунная – ювенильный идиопатический артрит), а также у здоровых детей. Исследование было выполнено одновременно в 3-х центрах (Москва, Красноярск, Ставрополь). Там же были набраны контрольные группы практически здоровых детей.

Клинические базы исследования на 2 этапе

Обследование и наблюдение пациентов с МВ осуществлялось на базе ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» (директор – д-р мед. наук, профессор, академик РАН С.И. Куцев), в научно-клиническом отделе муковисцидоза (руководитель – д-р мед. наук профессор Е.И. Кондратьева). Клинические центры: ГБУЗ Московской области «НИКИ детства Минздрава Московской области», г. Мытищи (главный врач – д-р мед. наук, проф. Н.Д. Одинаева); КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 20 им. И.С. Берзона», г. Красноярск (главный врач – В.А. Фокин); Краевая детская клиническая больница г. Ставрополя (главный врач – И.Н. Анисимов).

Обследование и наблюдение пациентов с бронхиальной астмой проведено на базе Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (НИКИ Педиатрии), г. Москва (отделение хронических воспалительных и аллергических заболеваний легких, руководитель д-р мед. наук, профессор Ю.Л. Мизерницкий), I МГМУ им. И.М. Сеченова, УКБ№1; КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 20 им. И.С. Берзона», г. Красноярск (главный врач – Фокин В.А.); Краевая детская клиническая больница г. Ставрополя (главный врач – Анисимов И.Н.).

Обследование и наблюдение пациентов с ЮИА проведено на базе (НИКИ Педиатрии), г. Москва, I МГМУ им. И.М. Сеченова, УКБ№1; КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 20 им. И.С. Берзона», г. Красноярск (главный врач – Фокин В.А.); Краевая детская клиническая больница г. Ставрополя (главный врач – Анисимов И.Н.).

Исследование «Алгоритм диагностики и коррекции дефицита витамина D у детей РФ» было одобрено этическим комитетом ФГБНУ «МГНЦ» (протокол №9 от 08.12.2017 года).

Генетические исследования и определение кальцидиола выполнены научными сотрудниками научно-клинического отдела муковисцидоза А.Э. Зодьбиновой и Ю.Л. Мельяновской на базе ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова».

Для оценки пищевого рациона исследование было одобрено этическим комитетом ФГБНУ «МГНЦ» (протокол №11 от 23.12.2019 года).

Характеристика общей когорты детей для оценки уровня 25(OH)D

На 2 этапе в исследование включено 1501 детей и подростков в возрасте до 18 лет. Средний возраст детей составил 13,45 (11,76) лет (Me 15,00). Обследован 761 (50,4%) мальчик и 740 (49,3%) девочек. Исследование проведено в 2017 году в течение 4-х сезонов года. Распределение детей по возрасту и полу представлено на рисунке 3. Показатели 25(OH)D определены 256 детям до трех лет, 263 детям от 4 до 7 лет, 219 детям от 8 до 10 лет и 763 детям от 11 до 17 лет 11 месяцев и 29 дней (Рисунок 2).

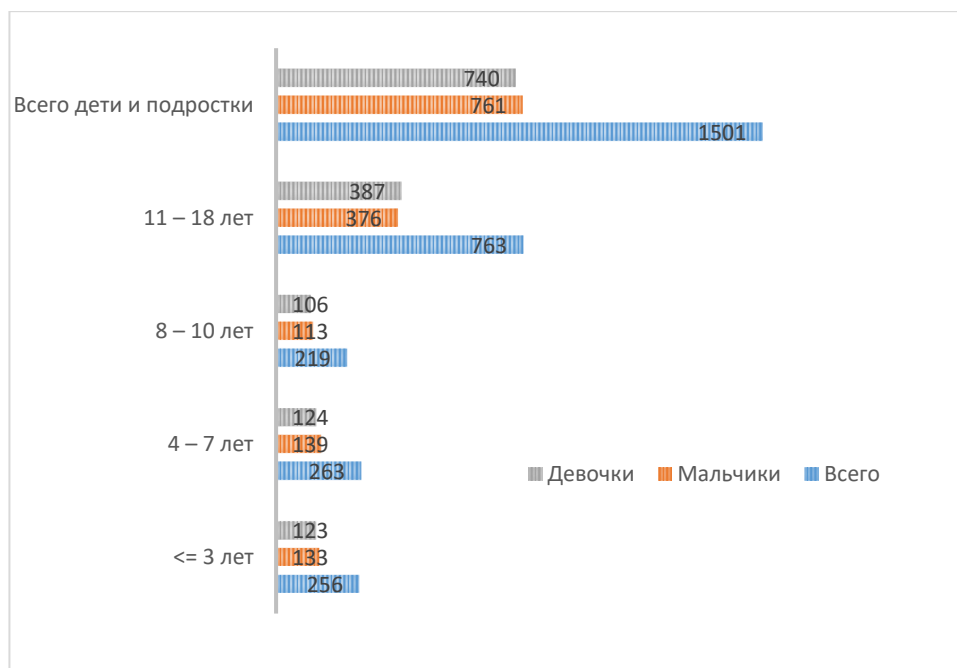


Рисунок 2. – Распределение обследованных детей по полу и возрасту, n

Для оценки уровня 25(OH)D₃ учитывали сезон года, активность инсоляции и количество солнечных дней (табл. 2). В зимнее время года обследованы 335 (22,3%) детей, в весенний сезон - 484 (32,2%) ребенка, в летнее время - 274 (18,3%), осенью - 408 (27,2%) (Таблица 22).

Таблица 22. – Распределение детей по возрасту и времени года

Возраст, годы	<= 3	4 – 7	8 – 10	11 – 18
Всего, n	256	263	219	763
Зима, n (%)	64 (25,0)	58 (22,1)	45 (20,0)	168 (22,0)
Весна, n (%)	74 (30,0)	84 (31,9)	57 (26,0)	269 (35,0)
Лето, n (%)	54 (20,0)	49 (18,6)	49 (22,0)	122 (16,0)
Осень, n (%)	64 (25,0)	72 (27,4)	68 (32,0)	204 (27,0)

Данные о продолжительности солнечного сияния (количества солнечных часов в месяце) за период наблюдения получены из архива метеорологической службы (<http://meteoweb.ru/2017/pss2017.php>).

Концентрацию 25(OH)D определяли с учетом сезона года, зимой обследовано 335 человек (22,3%), весной - 484 ребенка (32,2%), летом - 274 ребенка (18,3%), осенью - 408 детей (27,2%) (Рисунок 3).

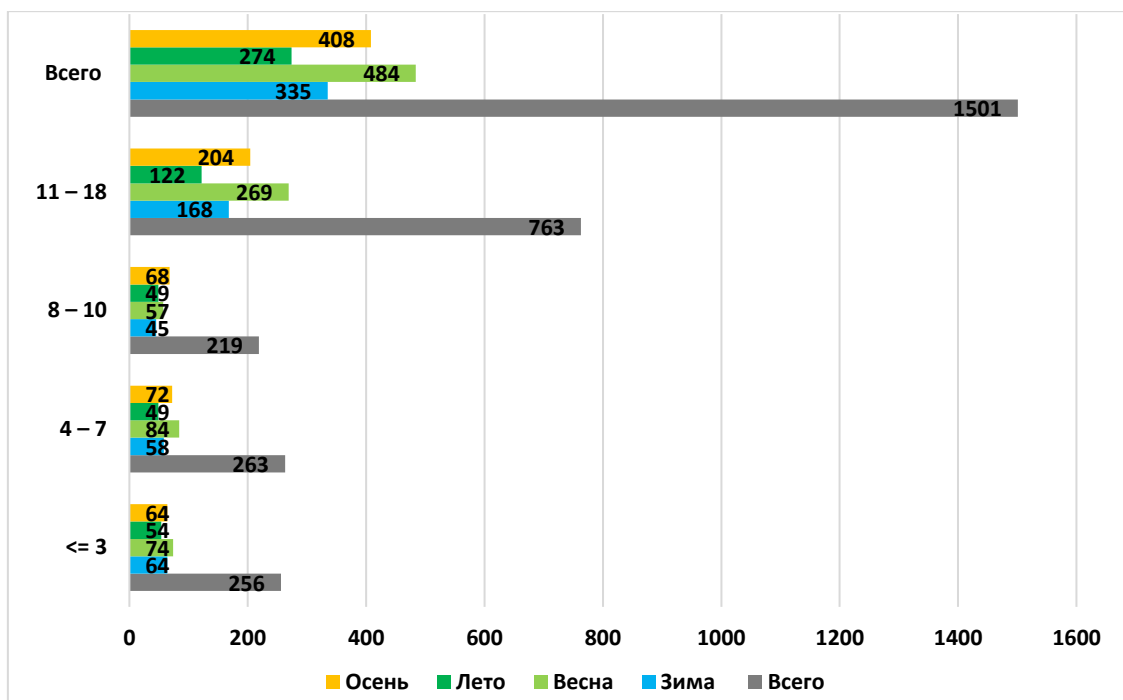


Рисунок 3. – Распределение обследованных по возрасту и сезону года

Все дети были распределены по группам в зависимости от частоты классов заболеваний в соответствии с МКБ-10 как показано на рисунке 4: 1 группа включила патологию эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ - 331 ребенок (22,1%); 2 группа - условно здоровые, проходящие профилактическое обследование - 262 (17,6%), 3 группа – болезни перинатального периода 197 (13,2%), 4 группа - заболевания костно-мышечной системы и соединительной ткани - 188 (12,6%), 5 группа - заболевания мочеполовой системы - 155 (10,3%), 6 группа - болезни органов пищеварения – 103 (6,8%), 7 группа - новообразования – 83 ребенка (5,5%), 8 группа - болезни крови – 56 (3,6%), 9 группа - болезни системы кровообращения – 52 человека (3,5%), 10 группа - болезни нервной системы – 31 пациент (2,0%), дети с другими классами заболеваний распределены в общую 11 группу в связи с небольшим количеством наблюдений – 43 (2,8%).



Рисунок 4. – Частота заболеваний и отдельных состояний среди обследованных детей

Исследование статуса витамина D при трех моделях воспаления

В настоящее исследование было включено 283 пациента с кистозным фиброзом (Московский регион – 211, Красноярск – 34, Ставрополь – 38): 152 (53,7%) мальчика и 131 (46,3%) девочка в возрасте 7,5 (4,8) лет (Me 6,7 лет (3,4-12,5)). Для включения пациенту должен быть подтвержден диагноз кистозного фиброза, включены дети от 0 до 18 лет, законные представители которых подписали добровольное информированного согласия. Дети с МВ из трех регионов РФ (Московский регион, Ставропольский край и Красноярский край) значимо не отличались по полу и возрасту ($p > 0,05$). МВ был диагностирован в основном (80%) по результатам проведения неонатального скрининга. Клиническая характеристика пациентов с МВ представлена на рисунке 5.

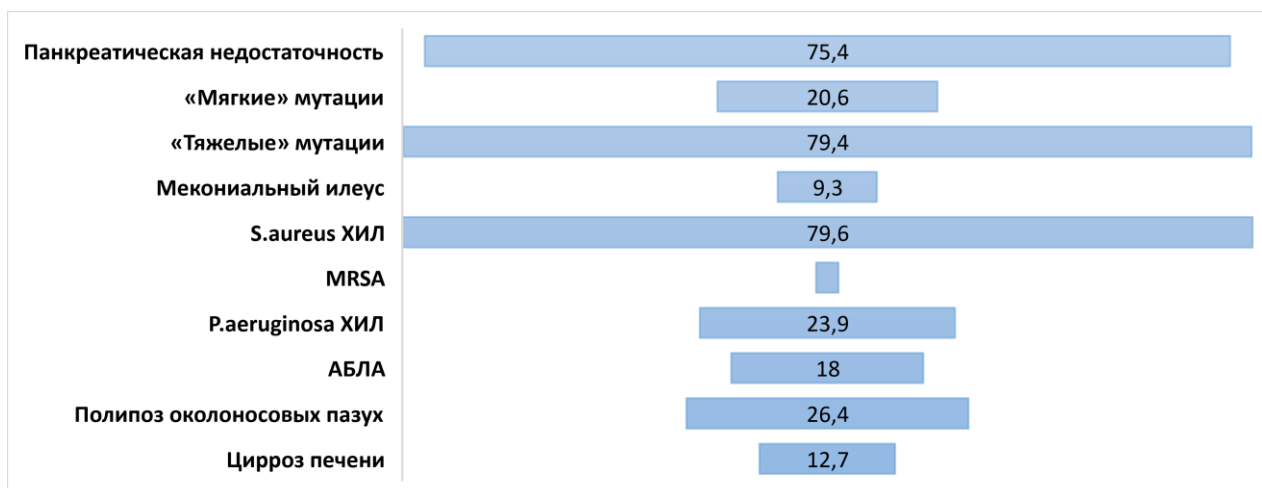


Рисунок 5. – Характеристика больных МВ в регионах РФ, %

В исследование включено 160 пациентов с БА, по полу преобладали мальчики (119 (74,22%) и 41 (25,78%) девочка. Медиана возраста включения составила 11,70 (9,10-14,00) лет, а возраста постановки диагноза 5,00 (3,00-8,00) лет. 60% обследованных включены в возрасте 11-18 лет. По полу и возрасту пациенты из разных регионов были сопоставимы. Критерии включения: возраст от 1 года до 18 лет, наличие диагноза БА при отсутствии других хронических заболеваний и отсутствие острых инфекционных заболеваний в течение месяца перед взятием крови, получение добровольного информированного согласия на участие в исследовании. Дети наблюдались с atopической БА, 83,01% пациентов имели симптомы круглогодичного аллергического ринита (АР), 12,57% - atopического дерматита (АД). По частоте превалировало среднетяжелое течение БА (36,47%), 40,0% детей имели полный контроль над симптомами БА (Таблица 23).

Таблица 23 – Клиническая характеристика обследованных пациентов с БА в РФ, М (SD), Me(Q1-Q3), n (%)

Признак	Московская область	Красноярский край	Ставропольский край	Всего детей	p
Группа	1	2	3		
Всего, n	58 (100,0)	56 (100,0)	46 (100,0)	160 (100,0)	
Пол М, n (%)	48 (82,75)	37 (66,0)	34 (73,91)	119 (74,38)	p>0,01
Пол Ж, n (%)	10 (17,25)	19 (34,0)	12 (26,09)	41 (25,62)	p>0,01
Возраст					

4-10 лет, n (%)	23 (39,65)	25 (44,64)	16 (34,78)	63 (39,37)	p>0,01
11-18 лет, n (%)	35 (60,35)	31 (55,36)	30 (65,22)	96 (60,63)	p>0,01
Средний возраст включения	11,17 (2,87); 11,00 (9,00-14,00)	11,56 (2,97); 11,25 (9,40-14,00)	11,71 (3,87); 13,00 (10,00-15,00)	11,46 (3,21); 11,70 (9,10-14,00)	p>0,01
Возраст постановки диагноза	3,31 (2,42); 3,00 (2,00-4,00)	8,26 (2,41); 8,50 (7,00-10,00)	5,46 (3,35); 5,00 (3,00-6,00)	5,67 (3,42); 5,00 (3,00-8,00)	p<0,01
Степень тяжести бронхиальной астмы					
Легкая интермиттирующая, n (%)	1 (1,72)	0	19 (41,30)	20 (12,57)	p<0,01
Легкая персистирующая, n (%)	0	28 (50,0)	10 (21,74)	38 (23,89)	p<0,01
Среднетяжелая, n (%)	24 (41,38)	27 (49,0)	7 (15,22)	58 (36,47)	p ₁₋₂ >0,01 p<0,01
Тяжелая, n (%)	33 (56,9)	1 (1,0)	10 (21,74)	44 (27,67)	p<0,01
Уровень контроля					
Контролируемая, n (%)	19 (32,75)	22 (39,28)	23 (50,0)	64 (40,0)	p>0,01
Частично контролируемая, n (%)	37 (63,79)	1 (1,8)	7 (15,22)	45 (28,13)	p<0,01 p ₂₋₃ >0,01
Неконтролируемая, n (%)	2 (3,46)	33 (58,92)	16 (34,78)	51 (31,87)	p<0,01

Примечание: p – уровень значимости различий, применялся критерий Манна-Уитни для количественных данных и критерий Пирсона (χ^2) для оценки связи между качественными признаками.

Критерии включения пациентов в основную группу: возраст от 1 года до 18 лет, наличие ЮИА, диагноз которого был установлен в соответствии с критериями ILAR (International League of Associations of Rheumatology); отсутствие других хронических заболеваний и острых респираторных инфекций не менее чем за 1 месяц до забора крови; получение добровольного информированного согласия на участие в исследовании. Всем детям было проведено комплексное клиничко-лабораторное и инструментальное обследование для оценки состояния и определения активности заболевания, проанализирована проводимая терапия. Критерии включения для контрольной группы: возраст от 1 года до 18 наличие добровольного информированного согласия на участие в исследовании; отсутствие хронических заболеваний и острых респираторных инфекций не менее чем за 1 месяц до забора крови.

Среди детей с ЮИА преобладали девочки (101; 67,3%), что типично для заболевания; в группе здоровых детей соотношение полов было близким к равному (мальчиков 127; 45,8%, девочек 150; 54,2%). Средний возраст больных ЮИА и здоровых составил 8,6 (0,2) года. Системный ЮИА определялся у 12,0% пациентов, олигоартикулярный – у 44,7%, полиартикулярный РФ-негативный – у 32,7%, полиартикулярный РФ-позитивный – у 2,0%, артрит, ассоциированный с энтезитом – у 7,3% пациентов, псориатический артрит - у 1 (0,7%) пациента и у 1 (0,7%) специфический подтип артрита не был определен. Активное заболевание проявилось у 97,3% пациентов, в неактивной фазе пребывали 2,7% пациентов с ЮИА (Таблица 24).

Таблица 24. – Сравнительная характеристика исследованных пациентов с ЮИА, Me (Q1–Q3)

Характеристика	Всего, n=150
Возраст установления диагноза	5,0 [2,8; 8,0]
Вес	29,5 [19,0; 48,0]
ИМТ	16,6 [14,9; 19,5]
Системный	18 (12,0%)
Олигоартикулярный	67 (44,7%)
Полиартикулярный РФ-негативный	49 (32,7%)
Полиартикулярный РФ-позитивный	3 (2,0%)
Артрит, ассоциированный с энтезитом	11 (7,3%)
Псориатический	1 (0,7%)
Недифференцированный	1 (0,7%)
Non-active disease	4 (2,7%)
Active disease	146 (97,3%)
low activity	64 (42,7%)
medium activity	58 (38,7%)
high activity	24 (16,0%)
Увеит	25 (16,7%)
Положительный АНФ	23 (15,3%)
Лечение на момент включения в исследование	
Метотрексат	119 (79,3%)
Сульфасалазин	37 (24,7%)
Биологические препараты	51 (34,0%)

Глюкокортикоиды перорально	24 (16,0%)
НПВП	50 (33,3%)
Холекальциферол	64 (42,7%)
Препараты кальция	63 (42,0%)

В таблице 25 представлена структура респондентов в регионах РФ.

Таблица 25. – Характеристика пациентов трех изучаемых моделей воспаления (инфекционная, аллергическая, аутоиммунная) в регионах РФ по полу и возрасту

Регион	Москва		Красноярск		Ставрополь		Всего
Муковисцидоз							
Группы	n	%	N	%	n	%	-
Мальчики	117	55,5	16	47,0	19	50,0	152 (53,7%)
Девочки	94	44,5	18	53,0	19	50,0	131 (46,3%)
Все пациенты	211	100,0	34	100,0	38	100,0	283 (100,0)
Средний возраст, годы	7,0 (4,9)		6,6 (3,9)		8,9 (5,2)		7,5 (4,8)
Бронхиальная астма							
Мальчики	48	82,8	37	66,0	34	73,9	119 (74,4%)
Девочки	10	17,2	19	34,0	12	26,1	41 (25,6%)
Все пациенты	58	100,0	56	100,0	46	100,0	160 (100,0)
Средний возраст, годы	11,17 (2,8)		11,56 (2,97)		11,71 (3,87)		11,46 (3,2)
Ювенильный идиопатический артрит							
Мальчики	23	34,8	10	21,3	16	43,2	49 (32,7%)
Девочки	43	65,2	37	78,7	21	56,8	101 (67,3%)
Все пациенты	66	100,0	47	100,0	37	100,0	150 (100,0)
Средний возраст, годы	9,71 (2,5)		8,82 (2,43)		9,68 (2,56)		9,11 (2,21)
Всего пациентов в регионах	335		137		121		593
Контрольная группа							
Мальчики	64	44,1	62	45,3	21	41,2	147 (44,1%)
Девочки	81	55,9	75	54,7	30	58,8	186 (55,9%)
Все пациенты	145	100,0	137	100,0	51	100,0	333 (100,0)
Средний возраст, годы	7,1 (4,7)		7,0 (5,2)		8,1 (4,8)		7,1 (4,7)
Всего обследованных в регионах	480		274		172		926

Генетическое исследование было проведено 211 детям с МВ и всем пациентам с БА и ЮИА. Всем пациентам было проведено определение содержания кальцидиола в сыворотке крови, объем определений представлен в таблице 26.

Таблица 26. – Количество лабораторных определений кальцидиола, проведенных пациентам при трех изучаемых моделях воспаления (инфекционная, аллергическая, аутоиммунная) в регионах РФ в различные сезоны года, n, (%)

Регион	Зима	Весна	Лето	Осень	Все сезоны
Муковисцидоз					
Москва	74	102	66	71	313
Красноярск	34	32	29	27	122
Ставрополь	34	31	27	52	144
Всего	142	165	122	150	579
Бронхиальная астма					
Москва	52	12	51	51	166
Красноярск	29	32	30	58	149
Ставрополь	30	24	26	38	118
Всего	111	68	107	147	433
Ювенильный идиопатический артрит					
Москва	22	4	23	17	66
Красноярск	16	9	31	16	72
Ставрополь	21	16	22	21	60
Всего	59	29	76	54	218
Итого	312 (25,4)	262 (21,3)	305 (24,8)	351 (28,5)	1230 (100,0)

Характеристика поступления витамина D с пищей при трех моделях воспаления (микробная, аллергическая, аутоиммунная)

Для оценки роли алиментарных факторов в развитии дефицита витамина D у детей с муковисцидозом, бронхиальной астмой и ювенильным ревматоидным артритом обследовано 336 детей в возрасте от 1 до 18 лет. Из них, 83 пациента (53 (64%) мальчика и 30 (36%) девочки) с бронхиальной астмой (БА). Возраст - 12,5 (3,8) лет. 40 с ЮИА, 21 девочка (53%) и 19 мальчиков (47 %). Возраст - 13,5 (1,8) лет. 213 детей с муковисцидозом (МВ), 123 девочки (58%) и 90 мальчиков (42%). Возраст - 10,5 (1,8) лет Критерии включения: дети, страдающие бронхиальной астмой, ювенильным идиопатическим артритом, бронхиальной астмой в возрасте от 1 до 18 лет, согласие ребенка и родителей пациента выполнять требования исследования, подписание информированного согласия. Критерии исключения: отказ от участия в исследовании.

Молекулярно –генетические исследования.

Объем проведенных молекулярно-генетических исследований при трех моделях воспаления (микробная, аллергическая, аутоиммунная) и в группе здоровых детей.

Тестирование полиморфных вариантов гена рецептора витамина D (vitamin D receptor) (*VDR*) (с.1206Т>С, с.1175-9G>Т, с.152Т>С, с.1174+283G>А) проведено у 211 пациентов с МВ (146 – Москва, 34– Красноярск, 31 – Ставрополь), 300 пациентов с БА (35 – Москва, 174– Красноярск, 91 – Ставрополь), 155 пациентам с ЮИА (70 – Москва, 48– Красноярск, 37 – Ставрополь).

В общей сложности, при трех моделях воспаления и в контрольной группе было проведено 2496 молекулярно-генетических исследований (Таблица 27).

Таблица 27. – Объем проведенных молекулярно-генетических исследований пациентам при трех изучаемых моделях воспаления (инфекционная, аллергическая, аутоиммунная) на 2 этапе, n

Генетические маркеры	Микробная/ Муковисцидоз	Аллергическая/ Бронхиальная астма	Аутоиммунная/ ювенильный идиопатический артрит	Контроль	Всего
с.1206Т>С (TaqI)	211	242	71	143	667
с.1175-9G>Т ApaI	211	159	71	136	577
с.152Т>С (FokI)	211	226	70	143	650
с.1174+283G> А (BsmI)	211	196	59	136	602
Всего	844	823	271	558	
Итого	1938				2496

Описание 3 этапа исследования

Согласно поставленным задачам, итоговым этапом работы явилась разработка алгоритма определения групп риска по развитию низкой обеспеченности витамином D у детей при изучаемых моделях воспаления: микробной на примере муковисцидоза, аллергической на примере бронхиальной астмы, аутоиммунной на примере ювенильного идиопатического артрита и создание алгоритма диагностики и подбора

профилактической дозы холекальциферола для пациентов в различные возрастные периоды и сезоны года.

Клинико-лабораторная характеристика контрольных групп

Контрольные группы представлены в соответствии с этапами исследования.

Контрольные группы для 1 этапа исследования

Согласно дизайну исследования, в ходе выполнения этапов исследования было сформировано несколько контрольных групп: для изучения цитокинового статуса, проведения молекулярно-генетических методов исследования, изучения костного метаболизма, липидного обмена.

Контрольную группу для сравнения биохимических и иммунологических показателей составили 232 здоровых ребенка в возрасте от 1 до 18 лет, проживающих в г. Томске и г. Краснодаре. Включение в группу осуществлялись согласно критериям включения и исключения. Критерии включения в группу здоровых детей: 1. Наличие информированного согласия; 2. Возраст детей от 1 до 18 лет; 3. Отсутствие хронических заболеваний (заболевания желудочно – кишечного тракта, эндокринные заболевания, заболевания почек, кардиоревматологические заболевания и т.д.); 4. Отсутствие дефицита потребления пищевого кальция (согласно методу воспроизведения питания); 5. Отсутствие нутритивной недостаточности, показатели физического развития от 25 до 75 центиля по росту и весу. 6. Нормальные значения показателей костной прочности по данным КУС (от 25 до 75 центиля). Критерии исключения из группы здоровых детей: 1. Наличие одного из вышеперечисленных хронических заболеваний. 2. Наличие дефицита потребления кальция с пищей (согласно методу воспроизведения питания). 3. Наличие нутритивного дефицита.

Контрольная группа включала 232 ребенка с медианой возраста 10,5 лет (6,80-14,90), преобладали девочки 56,9%, обследовано 8,6% детей младшего возраста, 20% детей 4-6 лет, 25% детей 7-11 лет, 15% 12-14 летних подростков и 15% детей 15-18 лет. ИМТ в контрольной группе соответствовал нормальным значениям (Таблица 28).

Таблица 28. – Общая характеристика детей контрольной группы, n, %

Показатели	Мальчики	%	Девочки	%	Всего
Количество	100	43,1	132	56,9	232 (100%)

Средний возраст	9,80 (6,30-13,50)		10,80 (7,50-14,90)		10,50 (6,80-14,90)
До 3 лет	12	60	8	40	20 (8,6%)
4-6 лет	10	62,5	6	37,5	16 (20%)
7-11 лет	41	47,7	45	52,3	86 (25%)
12-14 лет	19	32,2	40	67,8	59 (15%)
15-18 лет	18	35,3	33	64,7	51 (15%)
ИМТ	19,20 (18,50-20,80)		18,50 (18,10-20,30)		19,00 (18,30-20,50)

Исследование на 1 этапе выполнялось в разных центрах (г. Томск, г. Краснодар), изучались особенности цитокинового воспаления на примере различных нозологических форм с особенностями их клинического течения и патогенетически значимыми признаками, в частности, на фоне целиакии ответ на терапию и уровень антител к глютену, на фоне снижения минеральной плотности кости характеристика резорбции и синтеза костной ткани, на фоне ожирения изучение липидного обмена. Поэтому характеристика контрольных групп представлена по такому же принципу, т.е. изучен цитокиновый профиль, метаболизм костной ткани, липидный обмен). Цитокиновый профиль изучался в контрольных группах на клинических базах г. Томска и г. Краснодара, показатели цитокинов представлены в контрольной группе (Таблица 29).

Общая контрольная группа для оценки цитокинового статуса

Общая контрольная группа включала 212 практически здоровых детей, сопоставимых по полу и возрасту, и соответствующих вышеприведенным критериям включения и исключения была сформирована для анализа цитокинового статуса на примере моделей воспаления и общих фенотипов осложнений (Таблица 29).

Таблица 29. – Уровень цитокинов у детей контрольной группы, пг/мл, Me (Q1-Q3)

Контрольная группа, n=212	Показатель		
Провоспалительные цитокины	IL-1 β	TNF- α	IL-4
	6,95 (1,24-15,92)	35,38 (12,19-50,85)	5,55 (0,11-10,17)
Противовоспалительные цитокины	IL1Ra	INF- γ	IL-10
	900,45 (300,14-1050,60)	34,80 (10,25-52,46)	6,50 (0,50-12,41)

Характеристика цитокинов контрольной группы по полу и возрасту

Затем был проведен детальный анализ цитокинового статуса от возраста и пола здоровых детей (Таблица 30, Таблица 31 в Приложении). Показано, что цитокиновый профиль практически здоровых детей находится в пределах референсных значений. Половозрастной анализ показал, что низкие значения IL1Ra и высокие показатели INF- γ , TNF- α характерны для мальчиков по сравнению с девочками ($p < 0,05$). Кроме этого, среди мальчиков зарегистрированы статистически значимые более высокие показатели уровня IL-1 β ($p < 0,05$) и низкие показатели IL-10 ($p < 0,05$) в возрасте 15-18 лет по сравнению с группой 7-11 лет ($p < 0,05$). Для мальчиков 12-14 лет характерны более высокие значения IL-4, низкие показатели IL-10 и INF- γ ($p < 0,05$) по сравнению с детьми 7-11 лет. Девочки 15-18 лет имели снижение IL-1 β ($p < 0,05$) и IL-4 ($p < 0,05$) по сравнению с девочками 7-11 лет.

Таблица 30. – Показатели цитокинового статуса у здоровых детей, n, %, Me (Q1–Q3)

Группы обследованных		Показатели					
		IL-1 β пг/мл	IL 1 RA пг/мл	IL-10 пг/мл	IL-4 пг/мл	INF- γ пг/мл	TNF- α пг/мл
Дети 7-18 лет n=212		6,95 (1,24-15,92)	900,45 (300,14-1050,60)	6,50 (0,50-12,41)	5,55 (0,11-10,17)	34,80 (10,25-52,46)	35,38 (12,19-30,85)
Мальчики n=90		3,95 (1,24-8,50)	450,45 (100,80-650,50)	9,50 (5,50-14,60)	5,15 (0,32-7,50)	45,80 (20,25-59,50)	45,38 (22,19-59,85)
Девочки n=122		6,40 (4,24-15,92)*	960,20 (360,5-1350,60)*	4,50 (2,50-10,20)	5,80 (0,75-10,17)	27,60 (5,25-41,46) [#]	26,20 (3,60-36,30) [#]
Возрастные группы	7-11 лет n=80	3,95 (1,20-9,50)	900,45 (270,60-1150,40)	11,30 (7,50-14,60)	5,80 (0,30-11,20)	44,80 (20,25-62,46)	36,20 (11,50-53,20)
	12-14 лет n=63	3,55 (1,50-12,50)	750,10 (160,10-850,30)	6,50 (1,50-12,60)	5,65 (0,25-10,17)	24,40 (4,70-35,40)*	38,10 (10,80-50,20)
	15-18 лет n=69	6,80 (4,40-16,50)	800,20 (180,14-950,60)	9,55 (5,50-13,10)	5,15 (0,10-8,15)	32,60 (8,75-51,31)	33,10 (10,50-47,40)

Примечание [#] - статистическая значимость различий показателей между мальчиками и девочками $p < 0,05$

* - статистическая значимость различий показателей по сравнению с возрастной группой 7-11 лет $p < 0,05$

Контрольная группа для проведения молекулярно-генетических исследований на 1 этапе

В качестве популяционного контроля для оценки частот аллельных вариантов изучаемых генетических маркеров использовали группу неродственных индивидов. Общая численность контрольной выборки составила 123 человека, не имеющих по данным анамнеза целиакии, признаков синдрома мальабсорбции, аутоиммунных и других хронических заболеваний.

В контрольной выборке распределение генотипов практически всех изученных полиморфных вариантов соответствовало ожидаемому при равновесии Хайди–Вайнберга (Таблица 32).

Таблица 32. - Частота аллелей и генотипов изученных полиморфизмов генов в контрольной группе

Гено-тип	N.O.	N.E.	χ^2 d.f.=1	Частота аллеля	$h_{obs} \pm s.e.$ $h_{exp} \pm s.e.$	D
VNTR полиморфизм гена <i>IL1RN</i>						
11	87	73,73	0,857 p=0,355	1=0,826	$h_{obs}=0,178 \pm 0,001$ $h_{exp}=0,287 \pm 0,032$	-0,492
12	21	17,80		2=0,174		
22	10	8,47				
Полиморфизм rs1143634 гена <i>IL1B</i>						
A1A1	75	64,10	0,151 p=0,698	1=0,799	$h_{obs}=0,316 \pm 0,002$ $h_{exp}=0,321 \pm 0,031$	- 0,015
A1A2	37	31,62		2=0,026		
A2A2	5	4,27				
Полиморфизм rs2243291 гена <i>IL4</i>						
CC	5	4,07	0,269 p=0,604	C=0,256	$h_{obs}=0,431 \pm 0,002$ $h_{exp}=0,381 \pm 0,027$	0,131
GC	53	43,09		G=0,744		
GG	65	52,85				
Полиморфизм rs1805010 гена <i>IL4RA</i>						
II	40	32,79	0,323 p=0,647	I=0,590	$h_{obs}=0,525 \pm 0,002$ $h_{exp}=0,484 \pm 0,011$	0,084
IV	64	52,46		V=0,410		
VV	18	14,75				
Полиморфизм rs2228570 гена <i>VDR</i>						
FF	42	37,17	0,00 p=1,0	F=0,611	$h_{obs}=0,478 \pm 0,002$ $h_{exp}=0,476 \pm 0,014$	0,005
Ff	54	47,79		f=0,389		
ff	17	15,04				
Полиморфизм rs144410 гена <i>VDR</i>						
BB	11	11,22	1,171	B=0,316	$h_{obs} = 0,408 \pm 0,002$	- 0,056

Bb	40	40,82	p=0,279	b=0,684	$h_{exp} = 0,433 \pm 0,024$	
bb	47	47,96				

Примечание. N.O.- наблюдаемая численность генотипов; N.E. - ожидаемая численность генотипов; критерий χ^2 использован для оценки соответствия наблюдаемого распределения генотипов ожидаемому исходя из РХВ; d.f. – число степеней свободы; $h_{obs} \pm s.e.$ и $h_{exp} \pm s.e.$ - соответственно наблюдаемая и ожидаемая гетерозиготность с ошибкой; D - относительное отклонение наблюдаемой гетерозиготности от ожидаемой.

Контрольная группа для характеристики липидного обмена

С целью сравнения показателей липидного обмена на примере моделей воспаления - метаболическая (ожирение), аутоиммунная (СД 1 типа), нарушение функции почек на фоне хронического пиелонефрита, а в последующем проведения генетического ассоциативного анализа, были изучены параметры липидного обмена у практически здоровых детей, по возрасту и полу сопоставимых с пациентами основных групп (Таблица 33).

Таблица 33. – Характеристика показателей липидного обмена у детей контрольной группы, Me (Q1–Q3)

Показатель	Общая, n=64	Мальчики, n=29	Девочки, n=35
Возраст (годы)	14,4 (14,00-16,00)	14,2 (14; 16)	14,6 (14; 16)
ИМТ	18,40 (17,80-20,50)	18,60 (18,10-20,50)	18,20 (17,80-20,20)
ТГ(ммоль/л)	0,46 (0,35-0,62)	0,44 (0,30-0,66)	0,48 (0,40-0,60)
ХС (ммоль/л)	3,41 (3,13-3,83)	3,48 (3,50-3,90)	3,30 (3,01-3,50)
ХС-ЛПНП(ммоль/л)	2,2 (2,0-2,4)	2,3 (2,0-2,4)	2,1 (2,0-2,4)
ХС-ЛПВП(ммоль/л)	1,25 (1,10-1,40)	1,20 (1,10-1,30)	1,30 (1,20-1,40)

Контрольная группа для характеристики костного метаболизма

Для характеристики костного метаболизма была сформирована контрольная группа с включением 212 детей и определением у них показателей остеокальцина (110,08 (10,39) нг/мл), общей щелочной фосфатазы (313,78 (41,27) е/л), костной щелочной фосфатазы (226,50 (25,15) е/л), кислой фосфатазы (273,81 (48,35) нмоль/с·л), тартрат-резистентной кислой фосфатазы (192,72 (37,76) нмоль/с·л) С-концевых телопептидов (0,88 (0,05) нг/мл), кальция и фосфора. Было показано, что

показатели ремоделирования костной ткани у практически здоровых детей зависят от возраста и пола и соответствуют возрастным этапам роста, и минерализации кости с доминированием процессов остеосинтеза.

Заключение

Показатели процессов ремоделирования костной ткани, а также состояние системы цитокинов находятся в тесной связи от возраста и пола ребенка.

Характеристика контрольной группы для 2 этапа исследования

Контрольная группа для характеристики статуса витамина D при трех моделях воспаления

Контрольную группу детей Московского региона, Красноярского и Ставропольского края в возрасте от 0 до 18 лет составили 333 ребенка (Московская область – 145 детей, Красноярский край – 137 детей, Ставропольский край – 51 ребенок). Среди обследованных здоровых детей (n=333) было 147 (44,1%) мальчиков и 186 (55,9%) девочек, средний возраст составил 7,1 (4,7), медиана возраста – 6,4 года. В Московском регионе средний возраст детей контрольной группы составил 7,1 (4,7) лет, медиана 5,9 лет, в Красноярском крае – 7,0 (5,2) года, медиана возраста – 6,7 лет, в Ставропольском крае – 8,1 (4,8) года, медиана возраста – 9,0. В группе здоровых детей достоверных различий по возрасту и полу не отмечено (Таблица 34).

Дозу холекальциферола фиксировали при каждом заборе крови, при условии ее приема не менее 1 месяца. Здоровые дети использовали рекомендации по приему профилактических доз для детей для РФ, которые разработаны и представлены в Национальной программе «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» [41].

Критерии включения в контрольную группу: отсутствие хронических и аутоиммунных заболеваний, синдрома мальабсорбции, подписание информированного согласия.

Таблица 34. – Характеристика здоровых детей трех регионов по полу и возрасту, n, %

Контрольные группы (здоровые дети), n=333								
Характеристика		Москва, n=145		Красноярск, n=137		Ставрополь, n=51		Всего
		n	%	n	%	n	%	
Пол	Мужской	64	44,1	62	45,3	21	41,2	147 (44,1%)
	Женский	81	55,9	75	54,7	30	58,8	186 (55,9%)
Средний возраст, годы		7,1 (4,7)		7,0 (5,2)		8,1 (4,8)		7,1 (4,7)

Здоровым детям было проведено 445 исследований по определению 25(ОН)D в сыворотке крови. Все образцы были распределены на 4 группы в зависимости от сезона (Таблица 35).

Таблица 35. – Количество образцов и проведенных лабораторных исследований 25(ОН)D у здоровых детей

Регион	Зима	Весна	Лето	Осень	Все сезоны
Москва	71	12	22	46	151
Красноярск	36	32	35	34	137
Ставрополь	19	29	30	79	157
Всего	126	73	87	159	445

Генетическое исследование было проведено 162 детям контрольной группы.

Методы исследования

Согласно дизайнам исследования методы представлены в соответствии с этапами работы.

Методы, использованные на 1 этапе исследования

Для каждого заболевания была разработана регистрационная карта. Постановка диагноза и обследования проведены в соответствии с клиническими рекомендациями в отношении каждого из рассматриваемых заболеваний.

Диагноз целиакии устанавливали согласно критериям ESPGHAN и клиническим рекомендациям, в рамках диагностики был определен уровень антител к глютену, выполнена морфобиопсия слизистой оболочки тонкой кишки и определены HLA-гаплотипы [22, 268].

Диагноз ХАИТ подтверждали на основании требований, утвержденных Консенсусом «Аутоиммунный тиреоидит: клинические рекомендации по диагностике и лечению» и клиническими рекомендациями [20].

Диагноз СД 1 типа верифицирован в соответствии с клиническими рекомендациями [23].

Диагноз онкогематологических заболеваний установлен на основании соответствующих клинических рекомендаций.

Диагноз муковисцидоза устанавливался на основании клинической картины, данных положительной потовой пробы и/или генетического исследования согласно критериям, утвержденным в международных и отечественном консенсусах и клинических рекомендациях [18, 19, 24, 25, 38, 126].

Пиелонефрит диагностирован в соответствии с клиническими рекомендациями [17].

Диагноз ожирения верифицирован на основании критериев ВОЗ, Российской ассоциации эндокринологов и клинических рекомендаций [44]. Метаболический синдром (МС) устанавливали согласно критериям абдоминального ожирения и метаболического синдрома (референтные значения триацилглицеридов (ТАГ) - менее 1,7 ммоль/л; ХС ЛПВП более 1,03 ммоль/л для мальчиков и 1,29 ммоль/л для девочек) у детей и подростков, принятой Международной диабетической федерацией (IDF). Абдоминальное ожирение диагностировали у детей и подростков в том случае, если $OT \geq 90$ перцентиль значений перцентильного распределения окружности талии (28 мальчиков и 23 девочки) [44].

Диагноз снижения минеральной плотности кости устанавливали в соответствии с клиническими рекомендациями [35]

Диагноз ревматоидного артрита установлен в соответствии с Клиническими рекомендациями «Юношеский артрит у детей» (утв. Минздравом России, 2019) и Критериями Международной Лиги ассоциаций ревматологов [21, 424].

Клинико-anamnestические методы

При анализе клинико-anamnestических данных пациентов с целиакией оценивали: возраст установления диагноза, возраст манифестации болезни и

верификации диагноза, частоту абдоминальных проявлений и осложнений заболевания (нутритивный дефицит, задержка физического и полового развития, характер ответа на безглютеновую диету и уровень антител к глютену на фоне лечения). Все пациенты с Ц прошли 3-х этапное обследование, включавшее исследование HLA-гаплотипов, исследование уровня антител к глютену и биопсию слизистой оболочки тонкой кишки с морфометрией.

При анализе клинико-anamnestических данных пациентов с хроническим аутоиммунным тиреоидитом оценивали: возраст постановки диагноза, частоту клинических проявлений, функцию щитовидной железы и концентрацию антител к глютену, поскольку пациенты с ХАИТ являются группой риска для реализации целиакии.

При анализе клинико-anamnestических данных пациентов с сахарным диабетом 1 типа оценивали: возраст установления диагноза, показатели углеводного, липидного обмена, частоту симптомов и осложнений заболевания (полинейропатия, жировой гепатоз, нефропатия, ретинопатия) и содержание антител к глютену, поскольку пациенты с СД 1 типа являются группой риска для реализации целиакии.

При анализе клинико-anamnestических данных пациентов с онкогематологическими заболеваниями оценивали: возраст установления диагноза, частоту характерных клинических проявлений и осложнений заболеваний (лихорадка, анемия, гематоспленомегалия, лимфаденопатия, нейрорлейкоз, фебрильная нейтропения, нарушение функции почек, ретинопатия, снижение минеральной плотности кости, кардиомиопатия, кровотечения из желудочно-кишечного тракта, летальный исход).

При анализе клинико-anamnestических данных пациентов с муковисцидозом оценивали: возраст установления диагноза, микробный пейзаж, проявления (снижение функции легких, назальные полипы, хронические заболевания печени, ассоциированные с МВ) и осложнения течения МВ (нутритивная недостаточность, цирроз печени, кровохарканье и легочные кровотечения), частоту эпизодов обострения хронической легочной инфекции. Обследование проводили согласно

стандартному плану обследования пациентов с муковисцидозом: генетический анализ, исследование панкреатической эластазы 1, микробиологическое исследование мокроты, спирометрическое исследование функции легких (ОФВ₁, ФЖЕЛ).

При анализе клинико-anamnestических данных пациентов с пиелонефритом оценивали: возраст установления диагноза, микробный пейзаж, частоту осложнений (нарушение функции почек, липидного обмена, артериальной гипертензии). Клинико-физиологическая оценка проводилась на основании данных анамнеза, клинического осмотра. Клиническое обследование наблюдаемых нами пациентов проводилось, согласно вышеперечисленным клиническим рекомендациям, с учетом рекомендаций ВОЗ.

Оценка физического развития

Антропометрические показатели измеряли методом взвешивания и оценки длины или роста тела. Масса тела детей измеряли при снятой верхней одежде и обуви на электронных весах с точностью до 0,01 кг. Длину/рост тела измеряли с помощью механического ростомера с точностью до 0,1 см. Для оценки показателей роста и массы детей использовали стандартные показатели для оценки физического развития детей ВОЗ (Antro, AntroPlus), такие как ИМТ по Quetelet, рассчитанному по стандартной формуле: $\text{ИМТ, кг/м}^2 = \text{масса (кг)} / \text{рост м}^2$, ИМТ перцентиль ИМТ Z-критерий [282].

Рост детей оценивали по SDS (Standard Deviation Score) - коэффициент стандартного отклонения - интегральный показатель, применяемый для оценки соответствия индивидуального роста ребенка референсным для соответствующего возраста и пола данным. SD – стандартное отклонение роста для данного хронологического возраста и пола SDS = -2 соответствует 3-ей перцентили, SDS = 0 соответствует 50-ой перцентили, SDS = +2 соответствует 97-ей перцентили.

При муковисцидозе для оценки показателей физического развития по регистру за референсные значения принимали показатели 26-го до 75-го перцентилей (согласно требованиям европейского регистра). По Z-критерию (метод сигмальных отклонений) нормы устанавливали отличные от рекомендаций ВОЗ

для здоровых детей, так как при МВ определены целевые значения для ИМТ и длины/роста – 0 SD [229]. В связи с этим за норму принимали ИМТ/рост: Z-критерий от 0 SD до +1 SD – норма.

Степень ожирения определяли согласно федеральным клиническим рекомендациям, с учетом рекомендаций ВОЗ с использованием Программного обеспечения ВОЗ Anthro, версия 3 для персональных компьютеров с помощью перцентильных таблиц соотношения веса и индекса массы тела (ИМТ) к определенному возрасту и полу [44]. Ожирение у детей и подростков от 0 до 19 лет диагностировали при ИМТ равном или превышающим + 2,0 SDS ИМТ, а избыточную массу тела – как ИМТ от +1,0 до +2,0 SDS ИМТ. Различали следующие степени ожирения: SDS ИМТ 2,0-2,5 – I степень; SDS ИМТ 2,6-3,0 – II степень; SDS ИМТ 3,1-3,9 – III степень; SDS ИМТ $\geq 4,0$ – морбидное ОЖ [44].

Оценку полового развития проводили, согласно шкале Таннер.

Артериальное давление

Оценка уровня АД проводилась в соответствии с рекомендациями рабочей группы по контролю гипертензии у детей и подростков с учетом возраста, роста и пола по центильным таблицам «Национальной Образовательной Программы по повышенному артериальному давлению», рекомендованным для оценки в России экспертами Всероссийского научного общества кардиологов и ассоциации детских кардиологов [24].

Углеводный обмен

Нарушения углеводного обмена устанавливали согласно федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению сахарного диабета 1 типа у детей и подростков [23].

Расчет поступления нутриентов с пищей

Данные о поступлении витамина D с пищей у пациентов с муковисцидозом, астмой и ревматоидным артритом были получены с помощью анализа 3-х дневного меню анкетно-опросным методом. На основании анкет с использованием программы ЭВМ «Мониторинг нутритивного статуса, рациона питания и ферментной терапии» (Свидетельство о государственной регистрации программы

для ЭВМ ФИПС №2016 660762 от 21.09.16) было рассчитано содержание витамина D в рационе.

Лабораторные и инструментальные методы

Исследование функции легких

Состояние функции легких анализировали при муковисцидозе и бронхиальной астме по данным форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и объема форсированного выдоха за одну секунду (ОФВ₁). Исследование было выполнено с соблюдением стандартов исследования Российского Респираторного Общества (РРО, 2014) и рекомендаций Американского Торакального Общества и Европейского Респираторного Общества (ATS/ERS, 2005) представленных в отечественных клинических рекомендациях и консенсусах по кистозному фиброзу [18, 19, 25, 26] в группе детей старше 5 лет, способных сделать дыхательный маневр при проведении спирометрии. Результаты выражали в процентах от должного значения (% долж.): полученное значение/должное значение ×100%. Степень тяжести выявленных нарушений легочной вентиляции оценивали по ОФВ₁ [18, 19, 25, 26].

Лабораторные методы

В работе использовались следующие лабораторно-инструментальные методы исследования для всех моделей воспаления: общий анализ крови; биохимическое исследование крови: определение уровня маркеров гепатопривного синдрома (общий белок, белковые фракции), синдрома цитолиза (аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза), синдрома холестаза (щелочная фосфатаза, билирубин – прямая и непрямая фракции), общевоспалительного синдрома (тимоловая проба), синдрома гиперферментемии (альфа-амилаза), минерального обмена (кальций, фосфор, сывороточное железо).

Определение показателей ремоделирования костной ткани в сыворотке крови при СМПК и ОГЗ (остеокальцин, телопептиды, общая щелочная фосфатаза, костная щелочная фосфатаза, общая кислая фосфатаза, тартрат резистентная кислая фосфатаза, кальций, фосфор, креатинин) и моче (кальций, фосфор).

Углеводный обмен

Показатели углеводного обмена исследовали при СД 1 типа и ожирении. Концентрация глюкозы плазмы натощак (норма: 4,1 -5,9 ммоль/л) определялась глюкозофосфатным методом с помощью анализатора «Synchron Clinical System CX9» (Beckman, США). Уровень гликированного гемоглобина определялся с использованием жидкостной ионообменной хроматографии высокого давления на анализаторе «D-10» (Bio-Rad, США).

Липидный обмен

Показатели липидограммы (концентрация общего холестерина сыворотки (<4,5 ммоль/л), холестерина ЛПВП (>1,3 ммоль/л), триглицеридов <1,7 ммоль/л) определялись при ожирении, СД 1 типа, пиелонефрите с использованием анализатора «Synchron Clinical System CX9» (Beckman, США). Концентрация холестерина ЛПНП (<2,5 ммоль/л) вычислялась по формуле Фривальда: ХС-ЛПНП = ОХС - ХС-ЛПВП - ТГ/2,2.

Иммунологические исследования

Цитокины сыворотки крови

Для характеристики системной воспалительной реакции были выбраны следующие цитокины интерлейкин-1 (IL-1 β), рецепторный антагонист интерлейкина-1 (IL 1Ra), интерлейкин-10 (IL-10), интерлейкин-4 (IL-4), интерферон- γ (INF- γ), фактора некроза опухоли- α (TNF- α). Для определения уровня цитокинов использовали иммуноферментный метод согласно рекомендациям производителей реактивов (фирма ООО «Протеиновый контур», С-Петербург, ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск) с минимальным порогом чувствительности 20 пг/мл, образцы до исследования сохраняли в полипропеленовых пробирках «Эппендорф», объёмом 1.5 мл. В основу используемого метода ИФА положен принцип «сэндвич- варианта» для реализации которого используются два моноклональных антитела с различной эпитопной специфичностью к различным цитокинам. Концентрации цитокинов в пробах рассчитывали по калибровочным кривым и выражали в пг/мл. Диапазон уровня цитокинов в сыворотке крови у условно-здоровых доноров по данным

производителя: IL-1 β 0-11 пг/мл, IL-1Ra 50-1000 пг/мл, IL-4 0-13 пг/мл, IL-10 0-31 пг/мл, TNF- α 0-6 пг/мл, INF- γ 0-10 пг/мл.

Индексы интерлейкинов и цитокинов

Индексы цитокинов (ИЦ) определяли по формуле $ИЦ = И1 + (И2 - 1)$, где И1 – средний арифметический показатель индексов провоспалительных ИЛ; И2 – средний арифметический показатель индексов противовоспалительных ИЛ. Индексы интерлейкинов (ИЛ) рассчитывали путём отношения величин цитокинов к контрольным значениям. Оценку результатов проводили, исходя из того, что $ИЦ \leq 1$ означает оптимальный баланс цитокинов, $ИЦ > 1$ – дисбаланс цитокинов [1, 14, 54].

Для оценки цитокинового профиля, характеризующего баланс Th1/Th2 (IL-1 β /IL-4, IL-1 β /IL1Ra, IL-1 β /IL-10), а также про- и противовоспалительную активность моноцитов (TNF- α /IL-4, TNF- α /IL1Ra, TNF- α /IL-10, INF- γ /IL-4, INF- γ /IL1Ra, INF- γ /IL-10) определяли соотношения цитокинов.

Антитела к глютену

Определение АГА класса IgA и IgG проводили с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) на планшетном иммуноферментном анализаторе, в качестве исследуемого биологического материала использовалась сыворотка пациента, полученная путем тщательного центрифугирования (3000-5000 об/мин не менее 10 минут). В работе использовались реактивы фирмы ООО «Хема-Медика», Москва. Постановка теста проводилась согласно прилагаемой к набору реагентов инструкции. Исследование осуществлялось на базе клинко-диагностической лаборатории ФГБУ НИИ медицинской генетики СО РАМН (врач-лаборант Луканина О.Б.). Уровень антител к глютену в сыворотке крови выражали в ед/мл. Полученные результаты оценивались в зависимости от принятых референтных пределов для данного теста.

Инструментальные методы

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, почки, щитовидная железа, половые органы) проводили на УЗ-сканере «Toshiba Sal» 38AS линейным и секторным датчиками.

Ультразвуковое исследование пяточной кости, измерение костной прочности выполнялось на ультразвуковом остеометре «Achilles Express» фирмы Lunar, США, с частотой датчиков 500 кГц. Метод исследования использован у детей со СМПК и ОГЗ.

Рентгенография кистей с лучезапястными суставами при задержке физического и полового развития на фоне целиакии, СД 1 типа.

Эндоскопическое исследования ЖКТ с прицельной щипцовой биопсией фрагментов СОТК с последующим морфологическим и морфометрическим исследованием с помощью фиброскопа «Olimpus Ciit» модель PQ-20 при целиакии и повышении уровня антител глютену на фоне ХАИТ и СД 1 типа. Морфологическое исследование биоптатов СОТК проводилось на кафедре патологической анатомии ГБОУ ВПО СибГМУ (зав. каф., доктор мед. наук, проф. Перельмутер В.М., 2003-2010). Результаты исследований оценивались в соответствии с патоморфологической классификацией Marsh M.N. в модификации Лысикова Ю.А. [22].

Микробиологический метод

Идентификацию бактерий проводили общепринятыми микробиологическими и биохимическими методами, при муковисцидозе используя алгоритм микробиологической диагностики мокроты, разработанный сотрудниками лаборатории молекулярной эпидемиологии госпитальных инфекции ФГБУ НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи [19]. При пиелонефрите микробиологическая идентификация возбудителя проводилась согласно методическим рекомендациям [28].

Генетические методы исследования на 1 этапе

Выбор генов для исследования осуществлялся в соответствии со следующими критериями: вклад генов модификаторов иммунного ответа и продуктов экспрессии генов в воспалительный процесс или патогенез заболевания, показанные в работах разных авторов (в настоящее время данные по большинству ассоциаций противоречивы), доказанное влияние гена на функциональную активность, количество конечного продукта.

Метод выделения ДНК из лейкоцитов венозной крови

Выделение ДНК проводили методом фенольной экстракции с помощью коммерческого набора «Вектор ДНК экстракция» (ЗАО «Вектор-Бест», Россия).

Метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) представляет собой многократно повторяющиеся циклы синтеза (амплификация) специфической области ДНК-мишени в присутствии термостабильной ДНК-полимеразы, дезоксирибозид-трифосфатов, соответствующего солевого буфера и олигонуклеотидных затравок - праймеров, определяющих границы амплифицируемого участка репликации.

Изучение полиморфных вариантов исследуемых генов проводили с помощью амплификации соответствующих участков генома методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Характеристика исследованных полиморфных маркеров представлена в таблице 36. Для проведения ПЦР использовали структуры праймеров и условия генотипирования описанные в литературе.

Исследовали следующие генетические варианты:

- интерлейкина 1–бета - *IL1B* (rs1143634);
- антагониста рецептора интерлейкина 1 - *IL1RN* (VNTR);

Характеристика исследованных полиморфизмов представлена в таблице.

Таблица 36. – Характеристика исследованных полиморфизмов генов цитокинов

Ген	Хромосом- ный локус/ OMIM	Полиморфизм	Локализация в гене	Фермент рестрикции	Литературный источник
<i>IL1RN</i>	2q14.2 / 147679	VNTR	Интрон 2	-	Tarlow J.K. et al., 1993
<i>IL1B</i>	2q14 / 147720	(rs1143634)	Экзон 5	<i>TaqI</i>	Wilkinson R.J. et al., 1999

Все изученные варианты являются SNPs, за исключением минисателлитного маркера во втором интроне гена *IL1RN*, для которого известно 5 аллелей,

различающихся по количеству 86-п.н. блоков (от 2 до 6): аллель A1- 410 п.о. (4 повтора), A2 – 240 п.о. (2), A3 – 500 п.о. (5), A4 – 325 п.о. (3), A5 – 595 п.о. (6).

Название аллелей полиморфизма VNTR дано в зависимости от частоты их встречаемости, так аллель A1 – наиболее часто встречающийся, соответственно A5 – наиболее редкий аллель.

Характеристика изучаемого гена *IL1B*, регулирующего цитокиновую продукцию [63, 323, 328]:

- Утвержденный HGNC генный символ: *IL1B*.
- В соответствии с обозначением в базе данных OMIM - *147720.
- Цитогенетическая локализация: 2q14.1.
- Геномные координаты (GRCh38): 2:112 829 751-112 836 779 (из NCBI).
- Функция гена: Ген *IL1B* кодирует цитокин IL-1-бета семейства интерлейкина 1 (IL-1), участвующий в регуляции иммунных реакций, воспалительных процессов.
- Генетический маркер: C(+3953)T. Участок последовательности ДНК гена *IL1B*, в котором происходит замена цитозина (C) на тимин (T) в позиции 3953, обозначается как генетический маркер C(+3953)T. Возможные генотипы: CC, CT и TT (минорный). Наличие генотипов ассоциировано с различной продукцией интерлейкинов (нормальной, повышенной, высокой).

Характеристика изучаемого гена *IL1RN*, регулирующего цитокиновую продукцию [63, 328]:

- Утвержденный HGNC генный символ: *IL1RN*
- В соответствии с обозначением в базе данных OMIM - *147679.
- Цитогенетическая локализация: 2q14.1
- Геномные координаты (GRCh38): 2:113 099 360-113 134 014 (из NCBI)
- Функция гена: кодирует синтез соответствующего белка. Антагонист рецептора IL1 (*IL1RN*) представляет собой белок, который связывается с рецепторами IL1 (*IL1R1*; 147810) и ингибирует связывание IL1-альфа (*IL1A*;

147760) и IL1-бета (IL1B; 147720). Как следствие, биологическая активность этих двух цитокинов нейтрализуется физиологическими и патофизиологическими иммунными и воспалительными реакциями. IL1RN был первым описанным природным цитокином или гормоноподобной молекулой, функционирующей как специфический антагонист рецептора.

- Генетический маркер: *IL1RN VNTR*.

Характеристика изучаемого гена *TNF*, регулирующего цитокиновую продукцию [210, 266, 341]:

- Утвержденный HGNC генный символ: *TNF*
- В соответствии с обозначением в базе данных OMIM - * 191160.
- Цитогенетическая локализация: 6p21.33
- Геномные координаты (GRCh38): 6:31 575 565-31 578 336 (из NCBI)
- Функция гена: Pennica et al. (1984) идентифицировали моноцитоподобную клеточную линию человека, которая является источником TNF и его матричной РНК. Wang et al. (1985) и Shirai et al. (1985) независимо клонировали последовательности кДНК, соответствующие человеческому гену TNF. Обнаруженный белок из 233 аминокислот имеет длинную лидерную последовательность из 76 остатков. Ген был экспрессирован в *E. coli*, а его белковый продукт вызывал некроз мышечных опухолей *in vivo*. ФНО синтезируется в виде связанного с мембраной белка массой 26 кДа (про-ФНО), который расщепляется ферментами процессинга, например, ADAM17; с высвобождением растворимой молекулы ФНО массой 17 кДа. Молекула затем может связываться со своими основными рецепторами TNFR1 и TNFR2.
- Генетический маркер: *TNFA*G-308A*.

Методы, использованные на 2 этапе исследования

Оценка пищевого рациона

Поступление витамина с пищей анализировали на основе оценки состояния фактического питания, с использованием анкетно-опросного метода, который

заключался в заполнении анкет по потреблению пищи за 3 дня. Данные анкет вносили в программу ЭВМ, с помощью которой были определены основные показатели состояния фактического питания – энергетическая ценность рациона, макро-микронутриентный состав, включая поступление витамина D.

Лабораторные методы

Оценка уровня витамина D проводилась по содержанию в крови его промежуточного метаболита – кальцидиола 25(OH)D. Определение концентрации проводилось в ФГБНУ «МГНЦ» методом иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы EuroimmunAG (Германия) с использованием планшетного спектрофлуориметра EnSpire (PerKiNElmer, Финляндия), центрифуги Biosan Laboratory Centrifuge LMC-3000 и термошейкера Thermo-Shaker Biosan PST-60-HL4.

Интерпретация результатов определения уровня 25(OH)D осуществлялась в соответствии с рекомендациями Международного общества эндокринологов (2011) и рекомендаций Европейского консенсуса: выраженный дефицит – уровень 25(OH)D менее 10 нг/мл; дефицит – от 10 до 20 нг/мл; недостаточность – 21–29 нг/мл; низкая обеспеченность – менее 30 нг/мл, нормальное содержание – 30–100 нг/мл, уровень более 100 нг/мл расценивали как избыточный, требующий коррекции дозы витамина D [41, 43, 47, 52].

Все исследования проводили одновременно в трех регионах.

Оценка продолжительности солнечного сияния

Данные о продолжительности солнечного сияния (количество солнечных часов в месяц в изучаемые года) были получены из архива метеорологической службы для каждого региона (<http://meteoweb.ru>) (Таблица 37).

Таблица 37. – Продолжительность солнечного сияния (часы) в 3 регионах в 2018 году

Регион	Месяцы											
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	Всего
Москва	20,9	60,8	161,2	240,4	340,6	324,8	206,3	352,7	208,9	115,7	67,1	2099,

												4
Красноярск	62,8	112,8	180,3	197,1	183,9	341,5	254,4	300,7	153,5	144,5	47,2	1978,7
Ставрополь	38,3	49,1	92,5	304,3	290,2	366,0	301,2	346,1	223,9	243,6	91,8	2347

Для оценки влияния ПСС на уровень витамина D была создана база данных уровня 25(OH) D и ПСС в этот период (месяц) в регионе проживания.

Генетические методы исследования на 2 этапе

Материалом исследования являлась ДНК, выделенная из лейкоцитов периферической крови стандартным методом. Использовали метод выделения тотальной ДНК из цельной крови пациентов стандартным методом фенол-хлороформной экстракции; метод генотипирования полиморфных вариантов генов с помощью ПЦР и ПДРФ анализа. Метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) представляет собой многократно повторяющиеся циклы синтеза (амплификация) специфической области ДНК-мишени в присутствии термостабильной ДНК-полимеразы, дезоксирибозид-трифосфатов, соответствующего солевого буфера и олигонуклеотидных затравок – праймеров, определяющих границы амплифицируемого участка репликации. Каждый цикл амплификации состоит из трех стадий с различными температурными режимами. На первой стадии при 94⁰С происходит денатурация цепей ДНК, затем при 60⁰С для *VDR* - присоединение (отжиг) праймеров к гомологичным последовательностям на ДНК-мишени, и при температуре 72⁰С протекает синтез новых цепей ДНК путем удлинения праймера в направлении 5'-3'. В каждом цикле происходит удвоение числа копий амплифицируемого участка, что позволяет за 32 цикла для *VDR* наработать ДНК, соответствующей размеру этого участка, в количестве, достаточном для ее детекции с помощью электрофореза. Выделенную ДНК замораживали и хранили при -20⁰С до проведения генотипирования.

Изучение полиморфных вариантов исследуемых генов проводили с помощью амплификации соответствующих участков генома методом

полимеразной цепной реакции (ПЦР), используя структуру праймеров и параметры температурных циклов, описанных в геномной базе данных (GDB) и литературе.

Исследовали следующие полиморфные варианты FokI, TaqI, BsmI гена *VDR*. Анализ полиморфных вариантов гена *VDR* проводили методом рестрикционного анализа (ПДРФ). Для исследования полиморфизмов с.1206T>C(A>G), с.152T>C и с.1174+283G>A использовали соответствующие рестриктазы – TaqI, BstF5I и PctI. Оптимальная температура отжига при амплификации определялась структурой праймеров и составляла 60°C градусов, количество циклов реакции – 32. Температура на стадии предварительной денатурации составляла 94°C градуса в течение 3 минут, а температура при финальной элонгации – 72°C. Использовали соответствующие праймеры (Таблица 38). Выбор данных полиморфизмов был обусловлен их доказанными плейотропными эффектами.

Таблица 38. – Праймеры, используемые для определения полиморфизмов гена *VDR*

Полиморфизм	Последовательность	Фрагмент	Продукт рестрикции
NM_001017536.1: с.152T>C (FokI)	F 5' GCCAGCTATGTAGGGCGAAT R 5' AGGAGGGCTCACCTGAAGAA	368	131+28+209
NM_001017536.1: с.1206T>C (TaqI)	F 5' CTGAGAGCTCCTGTGCCTTC R 5' ACAAGGGGCGTTAGCTTCAT	271	73+198
NM_001017536.1: с.1174+283G>A (BsmI)	F -5' CCTGAAGGGAGACGTAGCAA 5' CACTGCACATTGCCTCCAAA	351	198+153

Статистические методы исследования

После идентификации полученные результаты вносились в компьютерную базу данных, где проводилась их последующая статистическая обработка с применением специальных программ (IBM SPSS Statistics). Статистические методы были разделены на методы для описания количественных признаков и специальный метод для проведения генетического анализа. Использовались параметрические и непараметрические методы анализа [237-238]. В качестве мер для описания исходной выборки применялись критерии среднего арифметического

(M) и стандартного отклонения (SD), в то время как интерпретация полученных результатов (не имеющих нормального распределения) проводилась с использованием медианы (Me), а также нижнего и верхнего квартилей: Q1(25%) и Q3(75%). При сравнении средних применялся t-критерий Стьюдента, при сравнении медиан применялся критерий Манна–Уитни (Mann-Whitney U-test). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Применяли параметрический однофакторный дисперсионный анализ (попарное сравнение критерием Шеффе), непараметрический дисперсионный анализ Краскала-Уоллиса (попарное сравнение критерием Манна-Уитни), тест независимости хи-квадрат по таблице сопряженности, анализ доли детей с разным содержанием витамина D с помощью z-критерия сравнения долей.

Методы статистической обработки для генетических исследований

При анализе таблиц сопряженности оценивались значения статистики Пирсона Хи-квадрат (χ^2), достигнутый уровень значимости (p). Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимался равным 0,05. Частоту аллелей определяли методом простого счета ($n/2N$, где n-число раз встречаемости аллеля (у гомозигот он учитывался дважды) в выборке N генотипов. Статистическую значимость отличия между группами определяли по точному двустороннему критерию Фишера с поправкой на количество выявленных аллелей. Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Для сравнения частот аллелей и генотипов, оценки связи аллелей генов с заболеванием использовали критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса на непрерывность при числе степеней свободы равном 1, а также двусторонний точный тест Фишера в случае, если ожидаемое значение хотя бы в одной ячейке таблицы сопряженности было меньше 5. Ассоциации аллелей или генотипов с предрасположенностью к заболеваниям оценивали по величине отношения шансов (OR).

Объекты и объем исследования представлены на рисунке 6.

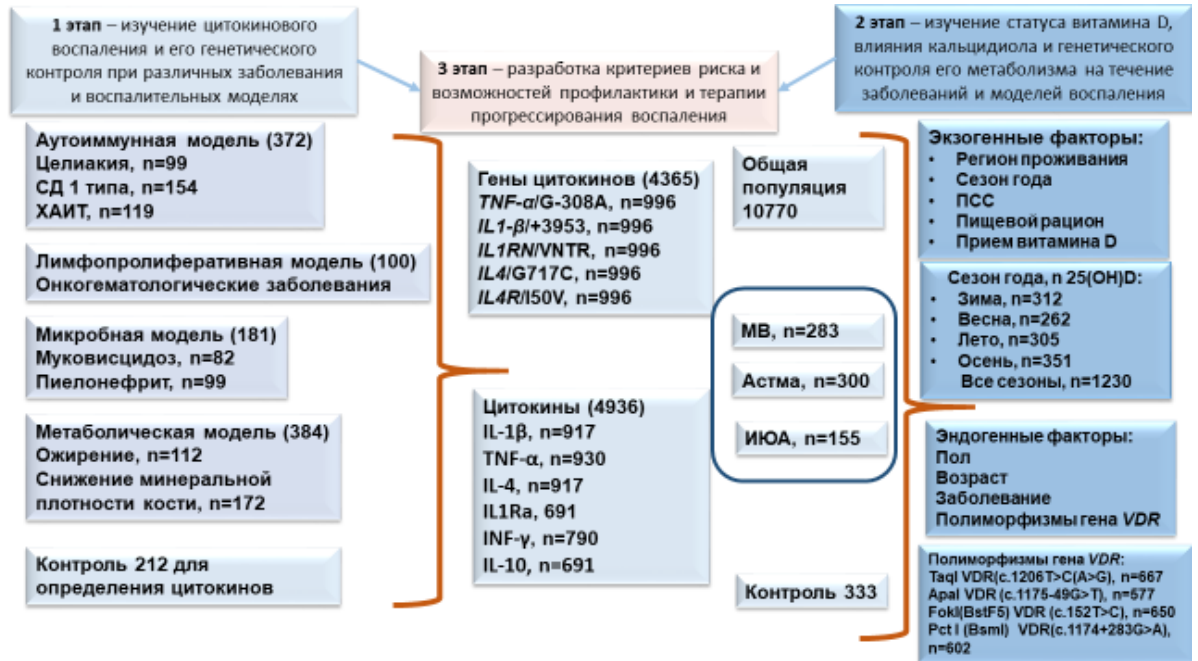


Рисунок 6. Объекты и объем исследования

Заключение

Таким образом, представленный объем, объект исследования и применяемые методы достаточны для решения поставленных в исследовании задач.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В ФОРМИРОВАНИИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ И ОСЛОЖНЕНИЙ НА ПРИМЕРЕ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И МОДЕЛЕЙ ВОСПАЛЕНИЯ

Характеристика продукции цитокинов у пациентов с различными заболеваниями

Согласно задачам исследования, была изучена продукция цитокинов и ее генетическая регуляция при различных по патогенезу заболеваниях, которые включают несколько механизмов воспаления – это аутоиммунный на фоне целиакии, СД 1 типа и ХАИТ, лимфопролиферативный на фоне онкогематологических заболеваний, микробно-воспалительный на фоне хронического пиелонефрита и муковисцидоза и метаболический на фоне ожирения и снижения минеральной плотности кости.

Уровень цитокинов при целиакии

Содержание цитокинов изучено у 86 пациентов с Ц (44 мальчика и 42 девочки), обследовано 57 детей с ЦТ и 28 человек - с ЦА. Показано, что при Ц была значимо более высокой продукция как провоспалительных (IL-1 β и TNF- α), так и противовоспалительных (IL-1Ra и IL-10) ($p < 0,05$) цитокинов, напротив, выработка INF- γ оказалась низкой ($p < 0,05$). Девочки имели более высокие значения IL-1 β , TNF- α и IL-1Ra по сравнению с мальчиками. Типичная форма заболевания характеризовалась значимо более высокой продукцией как провоспалительных - IL-1 β и TNF- α цитокинов, так и противовоспалительных - IL-1Ra и IL-10 по сравнению с атипичной формой заболевания, что вероятно влияло на клиническую картину заболевания, в том числе выраженность гастроинтестинальных проявлений и дефицитных состояний, в частности, анемии, снижении минеральной плотности кости, задержки физического развития. На фоне БГД в общей группе пациентов происходило значимое снижение выработки всех изучаемых провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF- α , IL-4), снижение продукции антагониста рецептора интерлейкина 1 - IL-1Ra ($p < 0,05$) и увеличение концентрации IL-10 ($p < 0,05$) (Таблица 39).

Таблица 39. – Характеристика цитокинового статуса пациентов с целиакией, пг/мл, Ме (Q1–Q3)

Цитокины, пг/мл	Контрольная группа, n=212	Все (до лечения), n=86	Все на БГД, n=86	Мальчики, n=44	Девочки, n=42	p
группы	1	2	3	4	5	
IL-1 β	6,95 (1,24-15,92)	250,40 (101,60-370,20)	22,50 (12,30-55,50)	170,60 (80,50-230,50)	270,50 (154,20-425,80)	1-2<0,05 2-3<0,05 4-5<0,05
TNF- α	35,38 (12,19-50,85)	49,03 (16,9-139,5)	29,40 (4,36-101,20)	25,20 (16,40-90,20)	80,60 (35,70-162,80)	1-2<0,05 2-3<0,05 4-5<0,05
IL-4	5,55 (0,11-10,17)	4,08 (0,23-113,7)	2,10 (0,25-21,40)	6,10 (0,45-134,50)	3,40 (0,15-91,20)	1-2<0,05 2-3<0,05 4-5>0,05
IL-1Ra	90,50 (30,25-108,45)	190,80 (50,10-300,05)	34,70 (15,50-80,05)	162,50 (45,30-190,80)	240,50 (96,30-300,25)	1-2<0,05 2-3<0,05 4-5<0,05
INF- γ	34,80 (10,25-52,46)	18,15 (0,56-50,07)	10,80 (0,50-20,60)	16,70 (2,50-55,40)	8,80 (0,25-45,90)	1-2<0,05 2-3>0,05 4-5>0,05
IL-10	6,50 (0,50-12,41)	12,09 (0,58-202,50)	114,80 (50,10-350,40)	9,50 (3,80-190,90)	14,50 (0,50-230,30)	1-2<0,05 2-3<0,05 4-5>0,05
	Типичная, n=57	Атипичная, n=28		ЦТ на БГД, n=57	ЦА на БГД, n=28	
Группы	1	2	3	4		
IL-1 β	260,30 (140,10-390,45)	180,60 (90,60-250,50)		35,50 (22,30-55,50)	15,50 (4,30-35,50)	1-2<0,05 3-4<0,05
TNF- α	75,20 (40,40-150,15)	36,50 (15,20-90,80)		35,10 (15,80-115,80)	14,40 (2,70-40,10)	1-2<0,05 3-4<0,05
IL-4	3,40 (0,15-91,20)	6,10 (0,45-134,50)		2,60 (0,40-19,50)	1,80 (0,20-28,30)	1-2<0,05 3-4>0,05
IL-1Ra	240,50 (96,30-300,25)	162,50 (45,30-190,80)		39,10 (19,40-80,05)	26,20 (15,50-70,60)	1-2<0,05 3-4>0,05
INF- γ	8,80 (0,25-45,90)	16,70 (2,50-55,40)		8,80 (0,40-25,10)	12,30 (0,60-20,60)	1-2<0,05 3-4>0,05
IL-10	14,50 (0,50-230,30)	9,50 (3,80-190,90)		70,20 (30,60-280,10)	120,80 (64,10-350,40)	1-2<0,05 3-4<0,05

Примечание: Применялся U-критерий Манна–Уитни (p). p- статистическая значимость при сравнении между группами.

Анализ уровня цитокинов в зависимости от особенностей течения целиакии и ее осложнений выявил ряд закономерностей. В частности, пациенты, имевшие в анамнезе задержку внутриутробного развития (ЗВУР), характеризовались рефрактерным течением заболевания, т.е. отсутствием клинико-иммунологической

и морфологической компенсации на фоне соблюдения элиминационной диеты. 26 пациентов со ЗВУР и рефрактерным течением отличались высокой продукцией всех провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF- α и IL-4), а также значимо высокой выработкой противовоспалительных IL-1Ra и низкой продукцией IL-10. Пациенты с анемическим синдромом на фоне целиакии имели значимо более высокую концентрацию IL-1 β , TNF- α , IL-1Ra и, напротив, низкую IL-10. Обследованные с целиакией, осложненной задержкой физического развития (ЗФР) и снижением минеральной плотности кости имели схожие изменения цитокинового статуса, которые выражались в повышении уровня IL-1 β , TNF- α и IL-1Ra (Таблица 40).

Таблица 40. – Уровень цитокинов пациентов с целиакией в зависимости от осложнений и особенностей заболевания, пг/мл, n, Me (Q1–Q3)

Цитокины, пг/мл	Ц без ЗВУР, n=60	Ц и ЗВУР, n=26	Ц без анемии, n=31	Ц с анемией, n=55	p
Группа	1	2	3	4	
IL-1 β	170,10 (80,60-320,80)	280,40 (125,60-370,20)	190,20 (81,40-310,80)	270,90 (114,50-370,20)	1-2<0,05 3-4<0,05
TNF- α	29,03 (16,9-90,10)	85,03 (30,40-139,5)	35,80 (12,75-106,55)	68,60 (25,60-139,52)	1-2<0,05 3-4<0,05
IL-4	3,12 (0,20-80,40)	29,30 (15,60-115,50)	3,48 (0,13-113,7)	6,50 (0,34-80,40)	1-2<0,05 3-4>0,05
IL-1Ra	120,80 (20,10-220,05)	196,50 (60,10-310,80)	110,80 (20,80-230,10)	270,20 (50,60-300,05)	1-2<0,05 3-4<0,05
INF- γ	22,80 (0,90-50,07)	15,84 (0,46-36,70)	16,40 (0,33-50,07)	19,72 (0,56-54,20)	p ₁₋₂ >0,05 p ₃₋₄ >0,05
IL-10	35,70 (1,60-202,50)	10,50 (0,52-160,40)	42,60 (1,52-202,50)	6,50 (0,50-158,20)	1-2<0,05 3-4<0,05
Цитокины	Ц без СМПК, n=56	Ц со СМПК, n=30	Ц без ЗФР, n=27	Ц с ЗФР, n=59	P
Группа	1	2	3	4	
IL-1 β	210,80 (70,60-320,80)	290,40 (140,60-370,20)	200,40 (70,50-300,80)	290,25 (110,10-390,45)	1-2<0,05 3-4<0,05
TNF- α	29,55 (9,65-103,50)	89,20 (36,70-139,50)	45,20 (10,80-90,66)	95,30 (55,60-150,15)	1-2<0,05 3-4<0,05
IL-4	4,60 (0,35-106,5)	3,80 (0,20-113,70)	3,20 (0,30-70,20)	3,80 (0,10-91,50)	1-2>0,05 3-4>0,05
IL-1Ra	130,40 (30,10-250,05)	250,80 (50,40-300,05)	150,80 (80,30-220,40)	260,50 (100,3-300,25)	1-2<0,05 3-4<0,05

INF- γ	14,90 (0,51-50,07)	23,50 (0,58-45,20)	6,20 (0,44-55,90)	9,80 (0,25-45,90)	$_{1-2}>0,05$ $_{3-4}>0,05$
IL-10	16,20 (0,54-202,50)	10,80 (0,63-180,20)	11,80 (0,75-219,40)	15,20 (0,50-234,90)	$_{1-2}>0,05$ $_{3-4}>0,05$

Примечание: Применялся U-критерий Манна–Уитни (p). p- статистическая значимость при сравнении между группами.

В целом, на фоне целиакии наблюдается повышение основных провоспалительных цитокинов IL-1 β , TNF- α и компенсаторного увеличения продукции противовоспалительного цитокина - IL-1Ra. Провоспалительная направленность цитокинового ответа характерна для типичной формы заболевания и осложненного течения целиакии, в патогенезе которых задействованы цитокины семейства IL-1.

Уровень цитокинов при хроническом аутоиммунном тиреоидите

Общая группа больных с ХАИТ характеризовалась высоким содержанием всех изучаемых провоспалительных цитокинов. Выработка IL-1Ra и INF- γ была низкой, а синтез IL-10, напротив, высоким. На начальном этапе изучения цитокиновый статус был проанализирован в зависимости от пола. Показано, что продукция провоспалительных цитокинов - IL-1 β и IL-4 значимо выше среди девочек с ХАИТ по сравнению с мальчиками. Также среди девочек была значимо повышена продукция INF- γ в сравнении с мальчиками. Продукция TNF- α , IL-1Ra, IL-10 не имела гендерных отличий (Таблица 41).

Таблица 41. – Характеристика цитокинового статуса пациентов с хроническим аутоиммунным тиреоидитом по полу, пг/мл, Me (Q1–Q3)

Цитокины, пг/мл	Контрольная группа, n=212	Всего ХАИТ, n=110	Мальчики, n=35	Девочки, n=75	p
Группы	1	2	3	4	
IL-1 β	6,95 (1,24-15,92)	76,50 (34,80-125,50)	37,40 (14,50-67,50)	88,50 (54,40-125,50)	$_{1-2}<0,05$ $_{3-4}<0,05$
TNF- α	35,38 (12,19-50,85)	65,20 (35,90-182,15)	45,20 (28,90-152,40)	70,80 (45,30-182,15)	$_{1-2}<0,05$ $_{3-4}>0,05$
IL-4	5,55 (0,11-10,17)	42,11 (12,23-61,70)	22,30 (8,45-34,50)	55,11 (17,23-61,70)	$_{1-2}<0,05$ $_{3-4}<0,05$
IL-1Ra	90,50 (30,25-108,45)	44,50 (6,30-70,04)	64,50 (10,30-70,04)	38,50 (6,30-88,25)	$_{1-2}<0,05$ $_{3-4}>0,05$
INF- γ	34,80 (10,25-52,46)	12,81 (4,19-33,40)	6,70 (2,50-15,40)	18,80 (6,25-35,90)	$_{1-2}<0,05$ $_{3-4}<0,05$
IL-10	6,50 (0,50-12,41)	22,50 (5,50-	17,50 (3,50-	24,50 (7,50-	$_{1-2}<0,05$

		45,90)	45,90)	51,30)	₃₋₄ >0,05
--	--	--------	--------	--------	----------------------

Примечание: Применялся U-критерий Манна–Уитни (p). p- статистическая значимость при сравнении между группами.

На следующем этапе было проанализировано содержание цитокинов в зависимости от размеров щитовидной железы и ее функции. Выявлено, что увеличение щитовидной железы сопровождалось достоверным снижением уровня IL-4 и INF- γ . Пациенты с гипофункцией щитовидной железы имели значимо более высокую продукцию IL-1 β и IL-1Ra и низкие значения INF- γ (Таблица 42). В отношении выработки других цитокинов не получено достоверных отличий в зависимости от размеров и продукции гормонов щитовидной железой.

Таблица 42. – Характеристика цитокинового статуса пациентов с ХАИТ в зависимости от размеров и функции щитовидной железы, n, пг/мл, Me (Q1–Q3)

Цитокины, пг/мл	Увеличение ЩЖ, n=74	Без зоба, n=36	Эутиреоз, n=42	Гипотиреоз, n=68	p
Группа	1	2	3	4	
IL-1 β	81,50 (24,50-125,50)	73,50 (34,20-111,50)	44,90 (24,50-73,20)	92,30 (48,40-125,50)	<0,05
TNF- α	60,50 (31,70-170,60)	66,50 (37,90-182,15)	61,40 (30,10-178,50)	67,30 (36,70-182,15)	>0,05
IL-4	22,50 (6,45-32,50)	48,80 (12,50-65,50)	42,80 (15,50-63,50)	45,60 (14,50-65,50)	p ₁₋₂ <0,05
IL-1Ra	45,30 (12,20-65,0)	41,50 (6,30-70,04)	22,20 (8,36-48,60)	52,70 (25,10-72,04)	p ₃₋₄ <0,05
INF- γ	8,55 (1,50-20,40)	17,50 (8,30-33,40)	15,50 (8,80-35,40)	10,60 (1,50-27,20)	p ₁₋₂ <0,05 p ₃₋₄ <0,05
IL-10	20,00 (8,50-45,90)	26,70 (5,50-40,20)	19,50 (5,50-45,90)	26,50 (6,50-49,30)	>0,05

Примечание: Применялся U-критерий Манна–Уитни (p). p- статистическая значимость при сравнении между группами.

Анализ содержания цитокинов в зависимости от уровня циркулирующих антител к глютену при ХАИТ показал, что пациенты с высоким титром AGA имеют значимо более высокие значения таких провоспалительных цитокинов как IL-1 β и TNF- α , а также высокий уровень противовоспалительного цитокина - IL-10, и, напротив, низкие значения INF- γ . Концентрация IL-4 и IL-1Ra были одинаковыми и не зависели от уровня антител к глютену (Таблица 43).

Таблица 43. – Характеристика цитокинового статуса пациентов с ХАИТ в зависимости от уровня антител к глютену, пг/мл, n, Me (Q1–Q3)

Цитокины, пг/мл	Высокий уровень антител, n=11	Нормальные антитела, n=99	p
IL-1 β	110,50 (70,80-125,50)	66,50 (35,40-80,50)	<0,05
TNF- α	95,60 (65,10-182,80)	45,20 (25,90-86,50)	<0,05
IL-4	48,30 (15,50-65,20)	40,20 (8,75-69,80)	>0,05
IL-1Ra	65,50 (14,60-70,04)	34,90 (6,30-64,35)	>0,05
INF- γ	6,30 (1,80-16,30)	17,20 (6,60-38,70)	<0,05
IL-10	35,50 (16,50-45,90)	18,10 (5,50-27,40)	<0,05

Примечание: Применялся U-критерий Манна–Уитни (p). p- статистическая значимость при сравнении между группами.

В целом, результаты исследования показали, что ХАИТ характеризуется повышенной продукцией всех провоспалительных медиаторов (IL-1 β , TNF- α и IL-4) и противовоспалительного IL-10. Девочки с ХАИТ имеют высокие значения провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-4, а также повышение синтеза INF- γ по сравнению с мальчиками. Выявлено снижение продукции IL-4 и INF- γ у пациентов с зобом и гипотиреозом. ХАИТ в сочетании с наличием антител к глютену характеризуется высокой выработкой IL-1 β , TNF- α , IL-10 и, напротив, низким уровнем INF- γ .

Уровень цитокинов у пациентов с сахарным диабетом 1 типа

Пациенты с СД 1 типа имели значительное повышение уровня всех изучаемых провоспалительных цитокинов. Анализ концентрации провоспалительных цитокинов в зависимости от пола детей с СД 1 типа выявил значимое увеличение продукции IL-1 β и IL-4 у девочек по сравнению с мальчиками (p<0,05) (Таблица 44).

Таблица 44. – Уровень провоспалительных цитокинов пациентов с сахарным диабетом 1 типа по полу, пг/мл, Me (Q1–Q3)

Цитокины, пг/мл	Контрольная группа, n=212	Всего СД1, n=127	Мальчики, n=66	Девочки, n=61	p
Группа	1	2	3	4	
IL-1 β	6,95 (1,24-15,92)	215,50 (101,10-276,50)	128,70 (67,55-150,10)	260,50 (130,45-276,50)	1-2<0,05 3-4<0,05
TNF- α	35,38 (12,19-50,85)	180,95 (97,50-210,55)	165,60 (70,40-252,40)	210,20 (85,60-220,40)	1-2<0,05 3-4>0,05
IL-4	5,55 (0,11-	95,10 (50,50-	55,70 (40,10-	105,11 (77,30-	1-2<0,05

	10,17)	120,95)	80,95)	140,65)	3-4<0,05
--	--------	---------	--------	---------	----------

Примечание: Применялся U-критерий Манна–Уитни (p). p-статистическая значимость при сравнении между группами.

В дальнейшем были выделены подгруппы пациентов с наличием отдельных осложнений и проявления СД 1 типа и без них и проведено сравнение уровня цитокинов между изучаемыми группами. Была проведена оценка продукции цитокинов в зависимости от состояния углеводного и липидного обмена и показано, что наличие $HbA1c > 7,5$ сопровождается увеличением синтеза всех провоспалительных цитокинов. Наличие у пациентов с СД 1 типа дислипидемии в виде гипертриацилглицеридемии и гиперхолестеринемии за счет ЛПНП характеризуется повышением всех исследуемых провоспалительных цитокинов (Таблица 45).

Таблица 45. – Содержание провоспалительных цитокинов пациентов с сахарным диабетом 1 типа в зависимости от показателей углеводного и липидного обмена, пг/мл, Me (Q1–Q3)

Цитокины, пг/мл	$HbA1c < 7,0$, n=6	$HbA1c > 7,0$, n=121	Дислипидемия, n=81	Нет дислипидемии, n=46	p
Группы	1	2	3	4	
IL-1 β	120,10 (50,50- 130,60)	264,50 (120,25- 276,50)	250,20 (140,50- 276,50)	140,60 (80,45- 180,10)	$_{1-2} < 0,05$ $_{3-4} < 0,05$
TNF- α	120,60 (65,10- 160,80)	220,50 (105,70- 240,55)	190,40 (145,10- 230,55)	160,90 (40,50- 180,10)	$_{1-2} < 0,05$ $_{3-4} < 0,05$
IL-4	65,40 (45,10- 70,70)	125,40 (80,30- 140,65)	105,10 (55,50- 140,95)	50,16 (20,50- 70,40)	$_{1-2} < 0,05$ $_{3-4} < 0,05$

Примечание: Применялся U-критерий Манна–Уитни (p). p-статистическая значимость при сравнении между группами.

Впервые выявленный СД 1 типа характеризовался значимо более высокой продукцией IL-1 β , отличий по выработке TNF- α и IL-4 при манифестации болезни по сравнению с пациентами, имеющими стаж заболевания, не получено. Уровень цитокинов определен у 101 пациента (57 (56,4%) мальчиков и 44 (43,6%) девочки) без диабетической нефропатии и 26 детям с нефропатией. Цитокиновая продукция изучена у 71 ребенка (37 (52,1%) мальчиков и 34 (47,9%) девочки) с жировым

гепатозом на фоне СД 1 типа и 56 пациентов без поражения печени при СД 1 типа. Обследовано 63 ребенка с полинейропатией на фоне СД 1 типа (35 (55,6%) мальчиков и 28 (44,4%) девочек).

Для пациентов с нефропатией было характерно значимое увеличение продукции IL-1 β и TNF- α , аналогичная ситуация наблюдается и при наличии диабетической ретинопатии, жировом гепатозе и артериальной гипертензии у пациентов с СД 1 типа ($p < 0,05$). Напротив, у детей с диабетической полинейропатией не было выявлено различий в продукции цитокинов в зависимости от наличия или отсутствия этих состояний (Таблица 46).

Таблица 46. – Уровень провоспалительных цитокинов пациентов с сахарным диабетом 1 типа в зависимости от осложнений, пг/мл, Me (Q1–Q3)

Цитокины, пг/мл	Нефропатия, n=26	Без нефропатии, n=101	Жировой гепатоз, n=71	Без жирового гепатоза, n=56	p
Группа	1	2	3	4	
IL-1 β	240,20 (100,10-275,25)	160,20 (60,10-226,75)	240,80 (90,50-280,50)	173,10 (50,63-210,70)	1-2<0,05 3-4<0,05
TNF- α	290,60 (140,10-280,50)	130,95 (80,50-160,23)	250,60 (100,40-290,30)	140,30 (55,50-150,10)	1-2<0,05 3-4<0,05
IL-4	107,40 (75,50-130,60)	80,70 (50,50-110,95)	115,60 (60,80-130,60)	95,10 (45,70-120,05)	1-2>0,05 3-4>0,05
Группа	1	2	3	4	
	Полинейропатия, n=63	Без полинейропатии, n=64	Ретинопатия, n=30	Без ретинопатии, n=97	
IL-1 β	180,75 (70,40-260,50)	230,50 (110,25-280,50)	245,50 (110,90-275,80)	165,50 (64,10-226,75)	1-2>0,05 3-4<0,05
TNF- α	160,05 (80,50-200,40)	195,15 (60,80-230,15)	260,50 (160,80-280,50)	150,20 (120,50-180,50)	1-2>0,05 3-4<0,05
IL-4	70,10 (50,50-110,40)	100,10 (60,50-120,08)	100,40 (65,50-120,60)	70,70 (50,50-110,95)	1-2>0,05 3-4>0,05
	АГ, n=81	Без АГ, n=46	Впервые выявленный СД 1 типа, n=8	СД 1 типа со стажем, n=119	
IL-1 β	240,75 (150,10-280,50)	160,10 (60,80-220,70)	282,30 (158,40-303,20)	246,90 (107,50-275,25)	1-2<0,05 3-4<0,05
TNF- α	200,05 (140,70-230,10)	110,90 (70,80-150,60)	170,60 (72,10-214,50)	201,80 (60,20-232,70)	1-2<0,05 3-4>0,05
IL-4	60,40 (40,90-100,40)	79,40 (45,30-120,50)	86,40 (55,20-137,90)	103,50 (60,30-119,50)	1-2>0,05 3-4>0,05

Примечание: Применялся U-критерий Манна–Уитни (p). p - статистическая значимость при сравнении между группами.

Высокий уровень антител к глютену выявлен у 19 пациентов с СД 1 типа, 10 мальчиков и 9 девочек. Клинически пациенты, имевшие высокий уровень антител к глютену характеризовались стойким энтеральным синдромом в виде вздутия живота, полифекалии, болями в животе, а также наличием стеатореи смешанного типа по данным копрологического исследования. Показатели нутритивного статуса, частота анализируемых осложнений, компенсация углеводного обмена значимо не отличались в группах детей с различным уровнем антител к глютену. Однако, анализ цитокинов у этих 19 детей с СД 1 типа установил значимое увеличение концентрации IL-1 β и TNF- α по сравнению с остальными пациентами, имевшими нормальный уровень антител к глютену (Таблица 47).

Таблица 47. – Уровень провоспалительных цитокинов пациентов с сахарным диабетом 1 типа в зависимости от уровня антител к глютену, n, пг/мл, Me (Q1–Q3)

Цитокины, пг/мл	Высокий уровень АГА, n=19	Нормальные АГА, n=108	p
IL-1 β	245,50 (110,90-280,80)	147,50 (55,10-200,50)	<0,05
TNF- α	280,50 (140,80-320,50)	180,90 (90,05-210,55)	<0,05
IL-4	90,80 (65,50-125,20)	80,70 (50,50-116,95)	>0,05

Примечание: Применялся U-критерий Манна–Уитни (p). p-статистическая значимость при сравнении между группами.

В целом, обращает на себя внимание многократное повышение уровня провоспалительных цитокинов на фоне СД 1 типа. Показано, что декомпенсация заболевания, микро- и макрососудистые осложнения, а также наличие антител к глютену характеризуются еще более выраженным увеличением продукции IL-1 β и TNF- α .

Уровень цитокинов при онкогематологических заболеваниях

Количественное содержание цитокинов периферической крови проанализировано у 57 пациентов с онкогематологическими заболеваниями с учетом формы заболеваний и клинических проявлений. Было показано, что все дети, наблюдавшиеся с онкогематологическими заболеваниями, имеют значимо более высокую выработку таких провоспалительных цитокинов как IL-1 β , TNF- α и IL-4, и таких противовоспалительных цитокинов как IL-1Ra и IL-10. Большинство пациентов наблюдалось с Т-ОЛЛ, группа «другие фенотипы» включала В-ОЛЛ,

ОМЛ, Т-НХЛ, В-НХЛ, апластическую анемию, ЛХ, гистиоцитоз, лимфогранулематоз. Сравнение показателей цитокинов между Т-ОЛЛ и другими заболеваниями не показало значимых отличий выработки цитокинов, за исключением уровня INF- γ , который на фоне Т-ОЛЛ был значимо выше (Таблица 48).

Таблица 48. – Содержание цитокинов при злокачественных заболеваниях крови, Me (Q₁ -Q₃), пг/мл

Показатель, пг/мл, Группа	Общая группа (n=57) 0	Т-ОЛЛ (n=39) 1	Другие фенотипы (n=18) 2	Контроль (n=40) 3
IL-1 β	224,0 (149,1-314,9) p ₀₋₃ =0,001	203,9 (149,1-314,9) p ₁₋₃ =0,001	343,7 (137,7-374,3) p ₁₋₂ =0,764 p ₂₋₃ =0,001	6,95 (1,24- 15,92)
IL-1Ra	68,18 (25,25-168,8) p ₀₋₃ =0,001	53,57 (24,03-168,8) p ₁₋₃ =0,001	74,07 (24,5-181,0) p ₁₋₂ =0,339 p ₂₋₃ =0,001	12,72 (10,85- 13,04)
IL-10	69,16 (0,09-109,2) p ₀₋₃ =0,001	69,16 (0,08-119,2) p ₁₋₃ =0,001	72,5 (19,4-101,1) p ₁₋₂ =0,949 p ₂₋₃ =0,001	2,55 (0,00- 11,41)
INF- γ	44,29 (12,61-112,7) p ₀₋₃ =0,238	51,35 (19,0-116,7) p ₁₋₃ =0,257	33,8 (0,07-120,9) p ₁₋₂ =0,066 p ₂₋₃ =0,043	50,87 (50,25- 52,46)
TNF- α	128,0 (56,0-142,0) p ₀₋₃ =0,714	147,0 (90,0-185,0) p ₁₋₃ =0,892	85,0 (21,0-103,5) p ₁₋₂ =0,286 p ₂₋₃ =0,913	35,38 (22,93- 50,85)
IL-4	19,0 (11,0-33,0) p ₀₋₃ =0,001	21,0 (13,0-37,0) p ₁₋₃ =0,001	16,0 (5,8-27,8) p ₁₋₂ =0,587 p ₂₋₃ =0,001	0,3 (0,1-5,15)

Примечание: Применялся U-критерий Манна–Уитни (p). p-статистическая значимость при сравнении между группами.

Проанализирована концентрация цитокинов в зависимости от исхода заболеваний. Летальный исход у пациентов во всех случаях наступил по причине развития сепсиса, вызванного *Klebsiella pneumoniae* в 8 случаях и в 6 случаях - *Ps. aeruginosa*. Было показано, что при летальном исходе, который был отмечен в 20%

(14 пациентов) случаев, уровень классического и одного из самых активных провоспалительных цитокинов - TNF- α и противовоспалительных цитокинов - INF- γ и IL-10 оказался значимо выше ($p < 0,05$) по сравнению с выжившими пациентами (Таблица 49).

Таблица 49. – Содержание цитокинов при злокачественных заболеваниях крови в зависимости от исхода, пг/мл, Ме ($Q_1 - Q_3$)

Цитокины, пг/мл	Контроль, n=212	Все, n=57	Выжившие, n=43	Умершие, n=14	p
Группа	1	2	3	4	
IL-1 β	6,95 (1,24-15,92)	224,0 (149,1-314,9)	204,8 (149,1-314,9)	199,7 (166,1-297,2)	1-2>0,05 3-4>0,05
TNF- α	35,38 (12,19-50,85)	128,0 (56,0-142,0)	81,40 (21,0-90,5)	163,80 (95,0-190,0)	1-2>0,05 3-4<0,05
IL-4	5,55 (0,11-10,17)	19,0 (11,0-33,0)	21,0 (13,0-37,0)	27,5 (13,5-38,5)	1-2<0,05 3-4>0,05
IL-1Ra	90,50 (30,25-108,45)	68,18 (25,25-168,8)	53,57 (19,29-172,0)	58,5 (42,6-97,1)	1-2>0,05 3-4>0,05
INF- γ	34,80 (10,25-52,46)	44,29 (12,61-112,7)	44,11 (19,0-98,87)	137,6 (64,6-203,6)	1-2>0,05 3-4<0,05
IL-10	6,50 (0,50-12,41)	69,16 (0,09-109,2)	59,16 (0,08-115,8)	150,85 (59,6-219,2)	1-2<0,05 3-4<0,05

Примечание: Применялся U-критерий Манна–Уитни (p). p-статистическая значимость при сравнении между группами.

Нарушение функции почек выявлено у 13 (19%) пациентов в виде острого почечного повреждения в составе полиорганной недостаточности на фоне нейтропенической лихорадки. Среди пациентов с нефропатией наиболее высокими оказались значения IL-1 β , IL-1Ra, TNF- α и INF- γ ($p < 0,05$) по сравнению с пациентами без нефропатии (Таблица 50).

Таблица 50. - Содержание цитокинов при злокачественных заболеваниях крови с нарушением функции почек, пг/мл, Ме ($Q_1 - Q_3$)

Цитокины, пг/мл	Контроль, n=212	Все, n=57	ОГЗ без нефропатии, n=44	ОГЗ+нефропатия, n=13	p
Группа	1	2	3	4	

IL-1 β	6,95 (1,24-15,92)	224,0 (149,1-314,9)	146,8 (120,7-159,5)	311,8 (244,8-390,9)	1-2<0,05 3-4<0,05
TNF- α	35,38 (12,19-50,85)	128,0 (56,0-142,0)	85,40 (25,0-97,5)	158,50 (80,0-185,0)	1-2>0,05 3-4>0,05
IL-4	5,55 (0,11-10,17)	19,0 (11,0-33,0)	15,0 (10,0-27,0)	22,0 (13,0-37,0)	1-2<0,05 3-4>0,05
IL-1Ra	90,50 (30,25-108,45)	68,18 (25,25-168,8)	36,08 (14,03-175,3)	87,4 (30,9-168,8)	1-2<0,05 3-4<0,05
INF- γ	34,80 (10,25-52,46)	44,29 (12,61-112,7)	28,27 (0,9-60,5)	95,6 (21,6-182,7)	1-2>0,05 3-4<0,05
IL-10	6,50 (0,50-12,41)	69,16 (0,09-109,2)	59,16 (2,46-102,5)	72,5 (0,05-119,2)	1-2<0,05 3-4>0,05

Примечание: Применялся U-критерий Манна–Уитни (p). p-статистическая значимость при сравнении между группами.

Дети с ОГЗ имеют высокую выработку про- (IL-1 β , TNF- α и IL-4) и противовоспалительных цитокинов (IL-1Ra и IL-10). Реализация нефропатии характеризуется высокой концентрацией IL-1 β , IL-1Ra, TNF- α и INF- γ . Пациенты с летальным исходом отличаются гиперпродукцией TNF- α , INF- γ и IL-10.

Фенотипы муковисцидоза и уровень цитокинов

Уровень цитокинов определен у 21 пациента (9 мальчиков (42,9%) и 12 (57,1%) девочек). Уровень IL-1 β и TNF- α был повышен, а концентрация IL-1Ra и INF- γ были снижены у всех детей вне зависимости от пола, значения IL-4 и IL-10 не отличались от группы контроля (Таблица 51).

Таблица 51. – Содержание цитокинов пациентов с муковисцидозом в зависимости от пола, Me (Q1–Q3), пг/мл

Цитокины, пг/мл	Контрольная группа, n=212	Всего МВ, n=21	Мальчики, n=9	Девочки, n=12	p
Группа	1	2	3	4	
IL-1 β	6,95 (1,24-15,92)	290,64 (90,21-507,6)	350,50 (102,20-507,6)	270,68 (90,25-120,20)	1-2<0,05 3-4>0,05
TNF- α	35,38 (12,19-50,85)	57,18 (45,19-102,40)	50,24 (27,30-105,50)	69,10 (18,15-102,80)	1-2<0,05 3-4>0,05
IL-4	5,55 (0,11-10,17)	3,9 (3,6-9,6)	3,5 (2,7-10,6)	3,2 (3,0-9,6)	1-2>0,05 3-4>0,05
IL-1Ra	90,50 (30,25-	2,57 (1,46-	3,15 (1,40-6,47)	2,50 (1,12-5,46)	1-2<0,05

	108,45)	6,47)			3-4>0,05
INF- γ	34,80 (10,25-52,46)	17,01 (10,98-23,29)	18,30 (12,74-23,29)	15,01 (8,95-25,30)	1-2<0,05 3-4>0,05
IL-10	6,50 (0,50-12,41)	7,41 (1,77-149,3)	5,80 (0,45-35,50)	9,50 (1,77-149,3)	1-2<0,05 3-4>0,05

Примечание: Применялся U-критерий Манна–Уитни (p). p-статистическая значимость при сравнении между группами.

Пациенты с ДН (8 человек) имели бронхоэктазы и частоту обострений более 4 раз в год. Было показано, что дети с ДН имеют значимо более высокие значения всех провоспалительных цитокинов, напротив, концентрация противовоспалительных цитокинов у этих пациентов была значимо ниже, по сравнению с детьми с МВ, не имевшим ДН. Пациенты с назальными полипами имеют более высокие значения IL-1 β по сравнению с детьми без назального полипоза. Недостаточность питания у детей с МВ не влияла на выработку цитокинов. Пациенты, которые имели CFLD (cystic fibrosis-associated liver diseases, муковисцидоз-ассоциированные заболевания печени) отличались достоверным повышением уровня IL-1 β и TNF- α , а также снижением продукции INF- γ . Дети у которых развился цирроз печени были выделены в отдельную группу из общей группы CFLD для более детальной характеристики продукции цитокинов при самом тяжелом поражении печени - циррозе в данной группе заболеваний, и было показано, что данная категория детей имела гиперпродукцию IL-1 β и низкий синтез INF- γ . ХИЛ, вызванная *P. aeruginosa* и *Burkholderia cepacia complex* отличались достоверным повышением продукции провоспалительных и снижением синтеза противовоспалительных цитокинов (Таблица 52).

Таблица 52. – Уровень цитокинов при муковисцидозе в зависимости от осложнений и проявлений заболевания, Me (Q1–Q3), пг/мл

Цитокины, пг/мл	ДН, n=8	Без ДН, n=13	Назальный полипоз, n=12	Без полипоза, n=9	p
Группа	1	2	3	4	
IL-1 β	446,64 (210,80-650,17)	180,50 (40,21-304,50)	367,70 (100,15-507,60)	250,72 (40,21-390,90)	1-2<0,05 3-4<0,05
TNF- α	80,25 (55,30-102,40)	39,28 (24,60-72,80)	45,70 (29,20-80,20)	63,44 (25,60-102,40)	1-2<0,05 3-4>0,05
IL-4	1,2 (0,6-4,6)	6,8 (3,2-9,6)	3,2 (2,4-9,6)	4,1 (3,1-10,2)	1-2<0,05

					3-4>0,05
IL-1Ra	0,50 (0,26-2,47)	2,50 (2,48-6,80)	3,30 (1,90-6,20)	2,40 (1,14-6,90)	1-2<0,05 3-4>0,05
INF- γ	8,50 (4,40-13,60)	18,20 (10,40-23,29)	14,34 (12,96-28,50)	22,01 (8,72-30,54)	1-2<0,05 3-4>0,05
IL-10	7,41 (1,77-25,28)	35,30 (19,60-149,30)	8,80 (2,58-90,25)	6,28 (1,77-149,37)	1-2<0,05 3-4>0,05
	Нутритивный дефицит, n=14	Без нутритивного дефицита, n=7	Цирроз, n=7	Без цирроза, n=14	
IL-1 β	240,70 (40,50-507,40)	337,65 (67,45-494,60)	420,64 (200,80-650,17)	156,80 (49,21-271,50)	1-2>0,05 3-4<0,05
TNF- α	53,44 (38,56-102,40)	65,70 (47,60-96,28)	54,60 (42,48-102,40)	64,75 (44,28-96,28)	1-2>0,05 3-4>0,05
IL-4	4,7 (3,9-11,2)	3,4 (3,2-9,6)	3,6 (3,2-11,2)	4,5 (3,6-9,6)	1-2>0,05 3-4>0,05
IL-1Ra	2,55 (1,22-6,30)	2,70 (1,46-6,47)	2,20 (1,10-6,30)	2,82 (1,46-6,80)	1-2>0,05 3-4>0,05
INF- γ	16,50 (8,26-23,29)	17,80 (10,20-21,36)	8,50 (4,46-18,70)	22,80 (11,40-24,60)	1-2>0,05 3-4<0,05
IL-10	5,80 (1,77-149,3)	11,23 (1,04-124,20)	6,80 (1,20-149,30)	9,05 (1,77-130,24)	1-2>0,05 3-4>0,05
	<i>Ps. aeruginosa</i> , n=13	Без <i>Ps. aeruginosa</i> , n=8	<i>Burkholderia cepacia complex</i> , n=4	Без <i>Burkholderia cepacia complex</i> , n=17	
IL-1 β	474,24 (260,40-507,60)	291,80 (40,50-334,26)	506,80 (305,20-527,60)	250,50 (40,50-360,50)	1-2<0,05 3-4<0,05
TNF- α	82,40 (56,80-102,40)	35,30 (22,60-72,80)	80,55 (55,60-102,40)	37,40 (24,20-72,10)	1-2<0,05 3-4<0,05
IL-4	1,4 (0,7-4,2)	6,6 (3,2-9,2)	1,2 (0,4-4,2)	6,8 (3,0-9,6)	1-2<0,05 3-4<0,05
IL-1Ra	0,55 (0,24-2,60)	2,04 (1,80-6,80)	0,52 (0,28-2,60)	2,40 (2,62-6,80)	1-2<0,05 3-4<0,05
INF- γ	8,60 (4,20-13,20)	18,40 (10,50-23,40)	8,20 (4,10-13,55)	18,50 (10,20-22,80)	1-2<0,05 3-4<0,05
IL-10	7,72 (1,75-25,20)	35,60 (19,20-149,50)	7,20 (1,50-25,70)	35,20 (19,20-149,30)	1-2<0,05 3-4<0,05
	MB+CFLD, n=17		MB без CFLD, n=4		
IL-1 β	457,44 (320,80-507,60)		321,40 (101,30-345,50)		<0,05
TNF- α	86,30 (44,90-102,40)		33,20 (12,40-51,80)		<0,05
IL-4	5,6 (3,3-9,9)		4,7 (3,9-10,8)		>0,05
IL-1Ra	2,20 (1,10-6,90)		2,80 (1,56-6,10)		>0,05
INF- γ	9,50 (4,55-14,70)		16,34 (10,98-28,40)		<0,05
IL-10	6,90 (1,15-135,90)		7,90 (1,80-149,36)		>0,05

Примечание: Применялся U-критерий Манна–Уитни (p). p-статистическая значимость при сравнении между группами.

В целом, пациенты с муковисцидозом характеризуются провоспалительной направленностью цитокинового ответа и истощением противовоспалительного, с утяжелением состояния пациента выявленные изменения цитокинового ответа прогрессируют.

Цитокины у пациентов с хроническим пиелонефритом

Уровень цитокинов изучен у 84 пациентов с хроническим пиелонефритом (ХП), анализ их концентрации в общей группе по сравнению с контрольной выявил значимое повышение синтеза провоспалительных цитокинов - IL-1 β , TNF- α , IL-4 и противовоспалительных IL-1Ra, INF- γ и IL-10 на фоне пиелонефрита. Зависимости концентрации цитокинов от пола получено не было (Таблица 53).

Таблица 53. – Уровень цитокинов пациентов с пиелонефритом, Me (Q1–Q3), пг/мл

Цитокины, пг/мл группа	Контрольная группа, n=212	Всего ПТ, n=84	Мальчики, n=19	Девочки, n=65	p
	1	2	3	4	
IL-1 β	6,95 (1,24-15,92)	150,17 (40,33-310,81)	143,80 (91,60-283,40)	186,68 (114,50-338,20)	1-2<0,05 3-4>0,05
TNF- α	35,38 (12,19-50,85)	180,21 (80,22-440,17)	206,44 (62,80-491,20)	173,10 (72,30-426,40)	1-2>0,05 3-4>0,05
IL-4	5,55 (0,11-10,17)	105,61 (31,95-161,37)	90,50 (42,75-140,60)	113,24 (23,05-169,62)	1-2<0,05 3-4>0,05
IL-1Ra	90,50 (30,25-108,45)	184,11 (68,14-223,61)	168,34 (70,46-226,88)	190,50 (51,67-235,20)	1-2<0,05 3-4>0,05
INF- γ	34,80 (10,25-52,46)	52,15 (12,81-93,41)	45,70 (12,30-113,70)	65,20 (8,22-85,30)	1-2<0,05 3-4>0,05
IL-10	6,50 (0,50-12,41)	129,13 (65,11-201,55)	125,40 (45,45-235,50)	109,44 (71,77-180,28)	1-2<0,05 3-4>0,05

Примечание: Применялся U-критерий Манна–Уитни (p). p-статистическая значимость при сравнении между группами.

Цитокиновая продукция изучена в зависимости от наличия и отсутствия пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР), показано, что на фоне рефлюкса выработка IL-1 β и TNF- α значимо выше, чем у пациентов без рефлюкс-нефропатии. Пациенты с нарушением функции почек (нефропатия), артериальной гипертензией (АГ) и положительным бактериологическими посевами (БИ, бактериальная инфекция) имели более высокую выработку IL-1 β и TNF- α (Таблица 54).

Таблица 54. – Содержание цитокинов у пациентов с пиелонефритом в зависимости от наличия осложнений и особенностей течения болезни, Ме (Q1–Q3), пг/мл

Цитокины, пг/мл	Пиелонефрит с ПМП, n=36	Без ПМП, n=48	Пиелонефрит с нефропатией, n=20	Без нефропатии, n=65	p
IL-1 β	25,20 (11,44-50,40)	120,64 (40,33-240,50)	312,15 (122,60-441,40)	161,70 (63,50-183,20)	1-2<0,05 3-4<0,05
TNF- α	24,20 (12,50-48,30)	120,55 (60,18-260,80)	291,20 (154,40-426,80)	136,75 (112,20-281,46)	1-2<0,05 3-4<0,05
IL-4	125,61 (36,70-140,84)	96,20 (28,70-161,37)	94,15 (38,75-150,20)	109,20 (20,12-169,62)	1-2>0,05 3-4>0,05
IL-1Ra	170,50 (55,20-215,44)	189,60 (64,50-223,61)	165,44 (55,20-216,80)	194,50 (62,40-235,20)	1-2>0,05 3-4>0,05
INF- γ	46,70 (8,40-93,41)	59,44 (12,30-103,20)	55,40 (11,40-103,70)	44,80 (8,22-95,10)	1-2>0,05 3-4>0,05
IL-10	120,20 (51,70-201,55)	136,50 (65,40-210,30)	115,50 (40,20-235,50)	139,22 (68,60-190,35)	1-2>0,05 3-4>0,05
Цитокины	Пиелонефрит с АГ, n=9	Без АГ, n=75	Пиелонефрит с БИ, n=39	Пиелонефрит без БИ, n=45	p
IL-1 β	23,80 (8,20-37,81)	120,40 (20,33-180,40)	206,40 (122,60-364,40)	113,30 (65,50-223,20)	1-2<0,05 3-4<0,05
TNF- α	22,31 (10,50-44,17)	110,44 (50,50-280,50)	252,80 (103,15-587,50)	101,10 (52,60-282,25)	1-2<0,05 3-4<0,05
IL-4	115,40 (25,50-150,40)	95,60 (30,40-166,80)	96,80 (40,20-140,60)	103,60 (20,05-169,62)	1-2>0,05 3-4>0,05
IL-1Ra	170,50 (65,55-223,61)	189,11 (48,30-210,40)	174,30 (65,55-216,40)	194,52 (50,64-230,50)	1-2>0,05 3-4>0,05
INF- γ	50,45 (11,40-86,20)	56,30 (12,40-93,41)	54,44 (10,40-103,75)	60,90 (8,80-95,36)	1-2>0,05 3-4>0,05
IL-10	119,50 (65,11-190,40)	135,80 (70,60-208,40)	114,60 (45,45-235,50)	136,10 (30,50-180,40)	1-2>0,05 3-4>0,05

Примечание: Применялся U-критерий Манна–Уитни (p). p-статистическая значимость при сравнении между группами.

Исследование показало, что продукция провоспалительных цитокинов IL-1 β и TNF- α нарастает на фоне нарушений уродинамики, бактериальной колонизации

мочевых путей и формировании осложнений (артериальная гипертензия, нефропатия) при хроническом течении инфекционно-воспалительного процесса мочевой системы.

Уровень цитокинов при снижении минеральной плотности кости

Обследовано 172 ребенка (86 мальчиков и 86 девочек) со снижением минеральной плотности кости (СМПК) без хронической патологии или с первичным СМПК. В этой группе наблюдались 73 пациента с переломами костей и без переломов 99 пациентов. В исследование включено 79 детей с вторичным снижением минеральной плотности кости из них 37 пациентов с целиакией и 42 пациента с эпилепсией. Пациенты с первичным снижением минеральной плотности кости имели высокую концентрацию IL-10 и низкие значения INF- γ по сравнению с группой контроля. При сопоставлении содержания цитокинов в зависимости от пола различий получено не было. Пациенты с вторичным снижением минеральной плотности кости имели значимо более высокую выработку IL-1 β , TNF- α и INF- γ , а значения IL-4 были, напротив, низкими по сравнению с группой контроля. Пациенты с переломами отличались выраженной продукцией IL-1 β , TNF- α , IL-1Ra и сниженным синтезом INF- γ (Таблица 55).

Таблица 55. – Концентрация цитокинов пациентов со снижением минеральной плотности кости, Me (Q1–Q3), пг/мл

Цитокины, пг/мл	Контрольная группа, n=212	Все, n=172	Мальчики, n=86	Девочки, n=86	p
группы	1	2	3	4	
IL-1 β	6,95 (1,24-15,92)	50,88 (22,51-90,35)	22,70 (12,51-50,80)	56,30 (24,90-90,35)	$_{1-2}<0,05$ $_{3-4}<0,05$
TNF- α	35,38 (12,19-50,85)	4,66 (2,61-9,35)	4,40 (1,80-10,20)	5,20 (2,40-9,20)	$_{1-2}<0,05$ $_{3-4}>0,05$
IL-4	5,55 (0,11-10,17)	2,95 (1,37-6,43)	2,10 (0,80-7,40)	3,50 (1,45-5,50)	$_{1-2}<0,05$ $_{3-4}>0,05$
IL-1Ra	90,50 (30,25-108,45)	107,50 (65,70-120,60)	98,20 (65,50-110,05)	112,50 (65,30-130,60)	$_{1-2}>0,05$ $_{3-4}>0,05$
INF- γ	34,80 (10,25-52,46)	3,44 (2,11-6,33)	3,20 (2,15-6,60)	3,70 (2,10-6,10)	$_{1-2}<0,05$ $_{3-4}>0,05$
IL-10	6,50 (0,50-12,41)	15,81 (4,61-29,28)	14,80 (4,10-35,40)	16,50 (3,80-27,30)	$_{1-2}<0,05$ $_{3-4}>0,05$
	Первичное СМПК, n=172	Вторичное СМПК, n=79	Без переломов, n=99	С переломами, n=73	
IL-1 β	18,45 (8,90-	66,20 (34,10-	25,50 (13,15-	69,31 (24,90-	$_{1-2}<0,05$

	45,30)	90,35)	53,10)	98,20)	$_{3-4}<0,05$
TNF- α	2,80 (1,40-5,60)	4,90 (3,30-9,60)	2,40 (1,60-6,10)	5,20 (2,40-13,20)	$_{1-2}<0,05$ $_{3-4}<0,05$
IL-4	4,80 (3,35-6,60)	1,99 (0,80-3,70)	2,70 (0,80-6,40)	3,10 (1,35-6,50)	$_{1-2}<0,05$ $_{3-4}>0,05$
IL-1Ra	115,10 (75,20-130,80)	98,90 (65,70-110,40)	88,20 (45,50-110,70)	134,40 (85,30-160,20)	$_{1-2}>0,05$ $_{3-4}<0,05$
INF- γ	2,10 (1,60-5,20)	4,80 (3,90-7,30)	4,20 (2,80-7,60)	1,90 (1,10-4,30)	$_{1-2}<0,05$ $_{3-4}<0,05$
IL-10	15,20 (4,20-27,10)	15,80 (4,61-33,20)	13,80 (4,60-35,40)	15,20 (4,80-34,10)	$_{1-2}>0,05$ $_{3-4}>0,05$

Примечание: Применялся U-критерий Манна–Уитни (p). p-статистическая значимость при сравнении между группами.

Таким образом, пациенты со снижением минеральной плотности кости первичного генеза имеют высокую продукцию основных провоспалительных цитокинов, в то же время интерферогенез угнетен как в группе пациентов с первичным снижением минеральной плотности кости, так и при переломах.

Уровень цитокинов у пациентов с ожирением

Уровень TNF- α был определен 112 детям, страдающим ожирением. Концентрация TNF- α проанализирована в зависимости от пола ребенка, достоверных отличий не было получено. Также была оценена продукция TNF- α в зависимости от степени ожирения. Так, ОЖ I степени выявлено у 40 детей (36%), II степени - у 47 детей (42%), III степени - у 25 пациентов (22%). Показано, что дети с III степенью ожирения имеют более высокий уровень TNF- α по сравнению с пациентами с I степенью ожирения ($p<0,05$). На фоне абдоминального ожирения, диагностированного у 51 ребенка (28 мальчиков (55%) и 23 девочки (45%)), а также жирового гепатоза, выявленного у 38 пациентов, продукция TNF- α значимо не отличалась от пациентов без абдоминального ожирения и жирового гепатоза, соответственно (Таблица 56).

Изучена продукция цитокина в зависимости от липидного профиля, наличия АГ и симптомокомплекса метаболического синдрома (МС). Пациенты с ожирением и АГ, а также ожирением и МС имели более высокие значения TNF- α (Таблица 54).

Таблица 56. – Содержание цитокинов пациентов с ожирением в зависимости от пола и особенностей заболевания, Me (Q1–Q3), пг/мл

Цитокины, пг/мл	Контрольная группа, n=212	Всего ОЖ, n=112	Мальчики, n=51	Девочки, n=61	p
Группа	1	2	3	4	
TNF- α	35,38 (12,19-50,85)	62,66 (31,81-94,05)	56,66 (22,64-94,05)	65,17 (33,63-80,36)	1-2<0,05 3-4>0,05
Уровень TNF- α в зависимости от степени и формы ожирения					
		I степень, n=40	II степень, n=47	III степень, n=25	
TNF- α	35,38 (12,19-50,85)	38,29 (18,34-70,66)	52,05 (21,10-82,70)	74,20 (42,10-106,30)	2-3>0,05 3-4>0,05 2-4<0,05
	Абдоминальное ОЖ, n=51		Без абдоминального ОЖ, n=61		
TNF- α	74,20 (42,10-106,30)		68,86 (33,60-92,70)		>0,05
Уровень TNF- α в зависимости от осложнений ожирения					
	ОЖ с АГ, n=13	Без АГ, n=99	ОЖ с МС, n=13	Без МС, n=99	
TNF- α	72,44 (38,45-106,30)	52,66 (31,81-84,05)	76,12 (35,97-106,30)	50,12 (33,17-81,45)	1-2<0,05 3-4<0,05
	ОЖ и жировой гепатоз, n=38		ОЖ без жирового гепатоза, n=74		
TNF- α	79,73 (52,50-106,30)		62,14 (30,60-86,32)		<0,05

Примечание: Применялся U-критерий Манна–Уитни (p). p-статистическая значимость при сравнении между группами.

Пациенты с III степенью ожирения имели самый высокий уровень TNF- α , ожирение, осложненное повышением артериального давления и метаболическим синдромом, также отличалось высокой продукцией основного провоспалительного цитокина –TNF- α .

Концентрация цитокинов при бронхиальной астме

Было обследовано 99 детей с БА, 61 мальчик и 38 девочек, определение уровня цитокинов (IL-4, TNF- α , INF- γ) выполнено всем детям с бронхиальной астмой. Достоверных отличий уровня цитокинов в зависимости от пола получено не было. Анализ концентрации цитокинов в зависимости от степени тяжести БА показал, что пациенты с тяжелым течением БА имеют значимо высокую продукцию IL-1 β и IL-4, и напротив, низкие значения INF- γ по сравнению с детьми с легким течением БА. Пациенты с контролируемым течением БА имели значимо низкую продукцию IL-1 β и IL-4 по сравнению с детьми, у которых отсутствовал контроль над симптомами БА. Пациенты, получавшие терапию 4 ступени имели более высокие значения IL-1 β и IL-4 и низкие значения INF- γ . Дети, имевшие сочетание симптомов атопического дерматита, аллергического ринита и БА

отличались высокой продукцией IL-1 β и IL-4 и низким содержанием INF- γ (Таблица 57).

Таблица 57. – Содержание цитокинов пациентов с бронхиальной астмой в зависимости от пола и особенностей заболевания, Me (Q1–Q3), пг/мл

Цитокины, пг/мл	Контрольная группа, n=212	Все, n=99	Мальчики, n=61	Девочки, n=38	p
группы	1	2	3	4	
IL-1 β	6,95 (1,24-15,92)	41,1 (13,51-68,74)	44,18 (9,73-73,91)	38,47 (14,63-62,15)	1-2<0,05 3-4>0,05
IL-4	5,55 (0,11-10,17)	120,4 (72,31-155,22)	109,4 (65,80-155,22)	120,4 (72,31-167,50)	1-2<0,05 3-4>0,05
INF- γ	34,80 (10,25-52,46)	12,0 (1,71-27,21)	11,60 (1,71-26,17)	13,8 (1,44-27,21)	1-2<0,05 3-4>0,05
Содержание цитокинов в зависимости от степени тяжести БА					
	Легкая интермиттирующая, n=14	Легкая персистирующая, n=21	Среднетяжелая, n=46	Тяжелая, n=18	
IL-1 β	31,15 (6,64-41,55)	36,48 (9,17-44,82)	45,30 (13,29-64,17)	51,40 (22,83-76,10)	1-2>0,05 1,2-4<0,05 3-4>0,05
IL-4	66,30 (32,50-91,10)	83,4 (45,65-105,70)	120,4 (62,31-145,22)	140,4 (90,70-175,22)	1-2>0,05 1,2-4<0,05 3-4>0,05
INF- γ	21,56 (15,82-27,21)	16,19 (11,86-22,54)	11,80 (5,61-18,45)	7,90 (1,14-13,86)	1-2>0,05 1,2-4<0,05 3-4>0,05
Содержание цитокинов в зависимости от контроля симптомов БА					
	Контролируемое, n=35	Частично контролируемое, n=42		Неконтролируемое, n=22	
IL-1 β	31,70 (7,30-41,22)	38,22 (10,76-43,40)		51,80 (20,16-70,30)	1-2>0,05 1-3<0,05 2-3<0,05
IL-4	72,40 (32,50-97,60)	118,20 (55,70-145,50)		144,80 (92,30-175,22)	1-2<0,05 1-3<0,05 2-3<0,05
INF- γ	22,17 (13,40-28,50)	11,30 (6,71-20,41)		7,14 (2,51-12,61)	1-2<0,05 1-3<0,05 2-3<0,05
Содержание цитокинов в сыворотке крови пациентов в зависимости от ступеней терапии БА					
	1 ступень, n=17	2 ступень, n=34	3 ступень, n=35	4 ступень, n=13	
IL-1 β	27,39 (5,71-38,15)	34,55 (10,18-40,61)	42,33 (14,72-61,80)	53,52 (24,90-72,90)	1-2>0,05 1,2-4<0,05 3-4<0,05
IL-4	66,40 (38,10-87,60)	128,20 (55,70-149,50)	132,40 (48,50-150,10)	159,80 (111,70-175,22)	1-2>0,05 1,2-4<0,05 3-4>0,05
INF- γ	22,18 (14,51-	17,30 (10,82-	10,40 (6,70-	6,51 (1,70-	1-2>0,05

	28,19)	20,14)	18,33)	12,26)	1,2-4<0,05 3-4<0,05
	Атопический дерматит, n=27	Аллергический ринит, n=59		АД+АР, n=19	
IL-1 β	27,30 (5,18-44,80)	36,90 (8,40-45,90)		55,46 (26,88-72,61)	1-2>0,05 1-3<0,05 2-3<0,05
IL-4	108,20 (28,10-165,50)	110,20 (65,50-129,50)		147,10 (92,40-175,22)	1-2>0,05 1-3<0,05 2-3<0,05
INF- γ	19,50 (11,84-28,50)	17,18 (9,28-24,91)		5,80 (2,22-10,18)	1-2<0,05 1-3<0,05 2-3<0,05

Примечание: Применялся U-критерий Манна–Уитни (p). p-статистическая значимость при сравнении между группами.

Исследование выявило, что продукция IL-1 β и IL-4 увеличивается по мере усиления тяжести заболевания, снижения контроля над симптомами и сочетания компонентов «атопического марша» (атопический дерматит, аллергический ринит и бронхиальная астма) между собой, интерферогенез, напротив, имеет обратную зависимость.

Содержание цитокинов на примере отдельных заболеваний и моделей воспаления

Для того, чтобы проанализировать изменяется ли цитокиновая продукция после объединения отдельных фенотипов в модели воспаления, и, следовательно, понять, зависит ли выработка цитокинов от ведущего патофизиологического механизма воспаления и сохраняется или, напротив, свойственна течению конкретной нозологической формы, уровень цитокинов представлен после группирования заболевания в модели и выделения фенотипов общих осложнений.

Уровень IL-1 β при отдельных заболеваниях и моделях воспаления

Анализ содержания одного из основных провоспалительных цитокинов - IL-1 β показал, что при всех патологических состояниях, кроме снижения минеральной плотности кости, уровень IL-1 β был значимо выше, чем среди детей контрольной группы. Самые высокие значения IL-1 β наблюдались у детей с муковисцидозом, целиакией, онкогематологическими заболеваниями (общая группа) и СД 1 типа, менее выраженное на фоне ХАИТ и БА (Таблица 58).

После объединения отдельных заболеваний в модели было показано, что наиболее высокие значения IL-1 β наблюдаются на фоне аутоиммунной, микробной и лимфопролиферативной моделей воспаления, гораздо ниже значения IL-1 β при аллергической модели воспаления и сопоставимо с контролем и при метаболической модели воспаления (Таблица 59).

Уровень TNF- α при отдельных заболеваниях и моделях воспаления

Содержание TNF- α было самым высоким при пиелонефрите и СД 1 типа, ниже значения TNF- α выявлены на фоне целиакии, ХАИТ и муковисцидозе. На фоне ОГЗ, ожирения и СМПК концентрация TNF- α была сопоставима с контролем (Таблица 58).

На примере моделей воспаления было показано, что самые высокие значения TNF- α наблюдаются при микробной, лимфопролиферативной и аутоиммунной моделях воспаления, уровень TNF- α на фоне метаболической модели воспаления сопоставим с контрольной группой (Таблица 59).

Уровень IL-4 при отдельных заболеваниях и моделях воспаления

Самый высокий уровень IL-4 был зарегистрирован при БА, пиелонефрите и СД 1 типа, менее высокие значения выявлены при ХАИТ и ОГЗ, сопоставимые с контролем концентрации IL-4 имели пациенты со СМПК, Ц и МВ (Таблица 58).

Микробная, аутоиммунная и аллергическая модели воспаления характеризуется максимальным уровнем IL-4, значительно ниже уровень IL-4 при лимфопролиферативной модели воспаления, при метаболической модели воспаления концентрация IL-4 сопоставима с контрольной группой (Таблица 59).

Уровень IL1Ra при отдельных заболеваниях и моделях воспаления

Уровень одного из основных противовоспалительных цитокинов - IL1Ra был сопоставим с контрольной группой лишь у пациентов с остеопорозом. Самые высокие значения IL1Ra выявлены при целиакии и пиелонефрите. Напротив, низкая концентрация IL1Ra выявлена среди пациентов с ОГЗ и ХАИТ, а минимальные значения IL1Ra на фоне МВ (Таблица 58).

При анализе уровня IL1Ra на примере моделей воспаления показано, что наиболее значимое снижение его концентрации регистрируется на фоне

лимфопролиферативного воспаления, а на фоне аутоиммунного, микробного и метаболического воспаления значения IL1Ra сопоставимы с контрольной группой (Таблица 59).

Уровень INF- γ при отдельных заболеваниях и моделях воспаления

INF- γ характеризуется достоверным снижением концентрации при большинстве изучаемых патологий: остеопороз, бронхиальная астма, Ц, ХАИТ, МВ, лишь при пиелонефрите наблюдается значимое повышение уровня INF- γ по сравнению с контрольной группой, при ОГЗ содержание INF- γ сопоставимо с контролем (Таблица 58).

Снижение продукции INF- γ наблюдается на фоне метаболической, аллергической и аутоиммунной моделях воспаления, в то время как на фоне микробной и лимфопролиферативной модели уровень INF- γ сопоставим с контрольной группой (Таблица 59).

Уровень IL-10 при отдельных заболеваниях и моделях воспаления

Уровень IL-10 значимо повышен при всех изучаемых заболеваниях, максимальное содержание IL-10 выявлено у больных пиелонефритом и ОГЗ, самые низкие значения IL-10 обнаружены у пациентов с муковисцидозом (Таблица 58).

После объединения фенотипов в модели воспаления было показано, что максимальное увеличение уровня IL-10 свойственно для микробной и лимфопролиферативной моделях воспаления, при аутоиммунной и метаболической моделях воспаления концентрация значимо выше контрольной группы, хотя и значимо ниже, чем на фоне микробного и лимфопролиферативного воспаления (Таблица 59).

Таблица 58. – Сравнение уровня цитокинов при отдельных заболеваниях, пг/мл, Ме (Q1-Q3)

Цитокины, пг/мл	Целиакия, n=86	ХАИТ, n=110	СД 1 типа, n=127	ОГЗ, n=57	МВ, n=21	Пиелонефрит, n=84	СМПК, n=162	Ожирение, n=112	БА, n=99	Контроль, n=212	p
Группа	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
IL-1 β	250,40 (101,60- 370,20)	76,50 (34,80- 125,50)	215,50 (101,10- 276,50)	224,0 (149,1- 314,9)	290,64 (90,21- 507,6)	150,17 (40,33- 310,81)	50,88 (22,51- 90,35)	-	41,1 (13,51- 68,74)	6,95 (1,24- 15,92)	1-2,6,7,9,10<0,05 2-3,4,5,6,7,8,10<0,05 3-6,7,9,10<0,05 4-6,7,9,10<0,05 5-6,7,9,10<0,05 6-7,9,10<0,05 7-9,10<0,05 9-10<0,05
TNF- α	49,03 (16,9- 139,5)	65,20 (35,90- 182,15)	180,95 (97,50- 210,55)	128,0 (56,0- 142,0)	57,18 (45,19- 102,4)	180,21 (80,22- 440,17)	4,66 (2,61- 9,35)	62,66 (31,81- 94,05)		35,38 (12,19- 50,85)	1-3,6,7,9<0,05 2-3,4,6,7,8,10<0,05 3-4,5,7,8,10<0,05 4-5,6,7,8,10<0,05 5-6,7,8,10<0,05 6-7,8,10<0,05 7-10<0,05 8-10<0,05
IL-4	4,08 (0,23- 113,7)	42,11 (12,23- 61,70)	95,10 (50,50- 120,95)	19,0 (11,0- 33,0)	3,9 (3,6- 9,6)	105,61 (31,95- 161,37)	2,95 (1,37- 6,43)	-	120,4 (72,31- 155,22)	5,55 (0,11- 10,17)	1-2,3,4,6,9<0,05 2-3,4,5,6,7,8,10<0,05 3-4,5,7,9,10<0,05 4-5,6,7,10<0,05 5-6,9<0,05 6-7,9,10<0,05 7-9<0,05 9-10<0,05
IL1Ra	190,80 (50,10- 300,0)	44,50 (6,30- 70,04)	-	68,18 (25,25- 168,8)	2,57 (1,46- 6,47)	184,11 (68,14- 223,61)	107,50 (65,70- 120,60)	-		90,50 (30,25- 108,45)	1-2,4,5,7,10<0,05 2-4,5,6,7,10<0,05 4-5,6,7<0,05 5-6,7,10<0,05

											6-7,10<0,05
INF- γ	18,15 (0,56-50,07)	12,81 (4,19-33,40)	–	44,29 (12,61-112,7)	17,01 (10,98-23,29)	52,15 (12,81-93,41)	3,44 (2,11-6,33)	–	12,0 (1,71-27,21)	34,80 (10,25-52,46)	1-4,6,7,10<0,05 2-4,6,7,10<0,05 4-5,7,9,10<0,05 5-6,7,10<0,05 6-7,9,10<0,05 7-9,10<0,05 9-10<0,05
IL-10	12,09 (0,58-214,9)	22,50 (5,50-45,90)		69,16 (0,09-109,2)	7,41 (1,77-149,3)	129,13 (65,11-201,55)	15,81 (4,61-29,28)			6,50 (0,50-12,41)	1-4,6,10<0,05 2-4,10<0,05 4-5,6,7,10<0,05 5-6<0,05 6-10<0,05

Примечание: Применялся U-критерий Манна–Уитни (p). p-статистическая значимость при сравнении между группами.

Таблица 59. – Сравнение уровня цитокинов при моделях воспаления, пг/мл, Me (Q1-Q3)

Цитокины, пг/мл	Аутоиммунная модель, n=323	Лимфопролиферативная модель, n=57	Микробная модель, n=105	Метаболическая модель, n=274	Аллергическая модель, n=99	Контроль, n=212	p
Группа	1	2	3	4	5	6	
IL-1 β	273,27 (129,20-430,40)	224,0 (149,16-314,97)	236,90 (70,23-482,16)	50,88 (22,51-90,35)	41,1 (13,51-68,74)	6,95 (1,24-15,92)	1-4,5,6<0,05 2-4,5,6<0,05 3-4,5,6<0,05 4-5,6<0,05 5-6<0,05
TNF- α	149,50 (78,39-275,50)	128,0 (56,0-142,0)	150,45 (79,40-358,40)	44,18 (18,35-56,19)		35,38 (12,19-50,85)	1-2,4,6<0,05 2-3,4<0,05 3-4,6<0,05 4-6<0,05
IL-4	65,17 (8,14-120,95)	19,0 (11,0-33,0)	96,60 (27,95-161,37)	2,95 (1,37-6,43)	120,4 (72,31-155,22)	5,55 (0,11-10,17)	1-2,3,4,5,6<0,05 2-3,4,5,6<0,05 3-4,5,6<0,05 4-5<0,05

								5-6<0,05
IL1Ra	110,45 (30,10-180,0)	68,18 (25,25-168,8)	96,80 (36,10-116,33)	107,50 (65,70-120,60)			90,50 (30,25-108,45)	1-2<0,05 2-4<0,05 3-4,6>0,05 4-6>0,05
INF- γ	14,15 (2,50-50,07)	44,29 (12,61-112,7)	50,25 (11,38-66,27)	3,44 (2,11-6,33)	12,0 (1,71-27,21)		34,80 (10,25-52,46)	1-2,3,4,6<0,05 2-4,5<0,05 3-4,5<0,05 4-5,6<0,05 5-6<0,05
IL-10	16,94 (3,51-134,19)	69,16 (0,09-109,2)	70,80 (32,61-180,37)	15,81 (4,61-29,28)			6,50 (0,50-12,41)	1-2,3,6<0,05 2-4,6<0,05 3-4,6>0,05 4-6<0,05

Примечание: Применялся U-критерий Манна–Уитни (p). p- статистическая значимость при сравнении между группами.

Соотношение про- и противовоспалительных цитокинов при отдельных заболеваниях и моделях воспаления

Цитокины образуют единую трансмиссивную сеть, поэтому имеет значение не только уровень, но и соотношение цитокинов, которое характеризует активность клеточных реакций и может служить источником дополнительной информации для оценки состояния воспалительного ответа среди пациентов с изучаемыми заболеваниями и моделями воспаления.

В настоящем исследовании были рассчитаны индексы интерлейкинов (ИЛ) и индексы цитокинов (ИЦ), а также коэффициенты соотношения про- и противовоспалительных цитокинов, результаты которых выражали в условных единицах [1, 14, 40, 54]. ИЛ позволяют судить о том факте, насколько цитокиновая продукция отличается от контрольных показателей, в свою очередь ИЦ позволяет говорить именно о присутствующем при конкретном заболевании цитокиновом дисбалансе [54].

Было показано, что индекс ИЛ для IL-1 β наиболее высокий при муковисцидозе, целиакии, сахарном диабете 1 типа, ОГЗ и пиелонефрите и самые низкие значения имеет на фоне астмы и СМПК (Таблица 58). Индекс ИЛ для TNF- α оказался самым максимальным на фоне пиелонефрита и СД 1 типа и самым низким на фоне СМПК. ИЛ для INF- γ был максимальным на фоне пиелонефрита. Индексы ИЛ для противовоспалительного цитокина IL-4 были самыми высокими при астме, пиелонефрите и сахарном диабете 1 типа. Индексы ИЛ для IL1Ra были значимо выше при пиелонефрите и целиакии по сравнению с другими заболеваниями. Индексы ИЛ для IL-10 были максимальными на фоне пиелонефрита и ОГЗ (Таблица 60).

В целом, для пиелонефрита характерны высокие индексы ИЛ для основных провоспалительных цитокинов - IL-1 β , TNF- α и INF- γ и противовоспалительных цитокинов - IL-4, IL1Ra, IL-10.

Затем были проанализированы индексы ИЛ при моделях воспаления, было выявлено, что ИЛ для IL-1 β оказался самым высоким при аутоиммунной, микробной и лимфопрлиферативной моделях воспаления по сравнению с

метаболической и аллергической моделями воспаления. ИЛ для TNF- α был максимальным на фоне микробной и аутоиммунной моделей воспаления. ИЛ для INF- γ был высоким на фоне микробной и лимфопролиферативной моделей воспаления.

Индексы ИЛ для противовоспалительного цитокина IL-4 были наиболее высокими на фоне аллергической, микробной и аутоиммунной моделей воспаления по сравнению с другими моделями воспаления. Индексы ИЛ для IL1Ra были значимо выше на фоне аутоиммунной, метаболической и микробной моделей воспаления. Индексы ИЛ для IL-10 были максимальными на фоне микробной и лимфопролиферативной моделей воспаления (Таблица 61).

Микробная модель воспаления характеризовалась высокими индексами ИЛ основных провоспалительных цитокинов IL-1 β , TNF- α и INF- γ и противовоспалительных цитокинов - IL-4, IL1Ra, IL-10.

Таблица 60. – Индексы интерлейкинов при отдельных заболеваниях, усл. ед.

Индексы ИЛ, усл.ед.	Целиакия, n=86	ХАИТ, n=110	СД 1 типа, n=127	ОГЗ, n=57	МВ, n=21	Пиелонефрит, n=84	СМПК, n=162	Ожирение, n=112	БА, n=99	Контроль, n=212	p
Группа	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
IL-1 β	36,03	11,00	31,00	33,68	41,81	21,60	1,56		5,91	1,0	1-2,6,7,9,10<0,05
TNF- α	1,39	1,84	5,11	0,79	1,62	5,09	0,13	1,40		1,0	1-3,4,6,7,8<0,05
IL-4	0,74	7,59	17,13	3,42	0,70	19,03	0,53		24,0	1,0	6-1,2,4,5,7,9,10<0,05
IL1Ra	2,11	0,49		0,75	0,03	2,03	1,19			1,0	1-2,4,5,7,10<0,05
INF- γ	0,52	0,37		1,27	0,49	1,49	0,09		0,34	1,0	4-1,2,5,7,9<0,05
IL-10	1,86	3,46		10,64	1,14	19,87	2,43			1,0	4-1,2,5,6,7,10<0,05

Примечание: Применялся U-критерий Манна–Уитни (p). p- статистическая значимость при сравнении между группами.

Таблица 61. – Индексы интерлейкинов при моделях воспаления, усл. ед.

Индексы ИЛ, усл.ед.	Аутоиммунная модель, n=323	Лимфопролиферативная модель, n=57	Микробная модель, n=105	Метаболическая модель, n=274	Аллергическая модель, n=99	Контроль, n=212	p
Группа	1	2	3	4	5	6	
IL-1 β	39,32	33,68	34,08	1,56	5,91	1,0	1,2,3-4,5,6<0,05
TNF- α	4,23	0,79	4,25	1,41		1,0	1-2,4,6<0,05
IL-4	11,74	3,42	17,4	0,53	24,0	1,0	1-2,4,5,6<0,05
IL1Ra	1,22	0,75	1,06	1,19		1,0	1,2,3,4-6>0,05
INF- γ	0,40	1,27	1,44	0,09	0,34	1,0	2,3-1,,4,5<0,05
IL-10	2,60	10,64	10,89	2,43		1,0	2,3-1,,4,5<0,05

Примечание: Применялся U-критерий Манна–Уитни (p). p- статистическая значимость при сравнении между группами.

Было показано, что ИЦ для всех изучаемых заболеваний, кроме СМПК, более 1, что свидетельствует о цитокиновом дисбалансе на фоне всех заболеваний. Все модели воспаления, кроме метаболической характеризовались значениями ИЦ более 1, что также говорит о цитокиновом дисбалансе на фоне аутоиммунного, лимфопролиферативного, микробного и аллергического воспаления. Максимальные значения ИЦ регистрировались на фоне СД 1 типа, ОГЗ, пиелонефрита, астмы, муковисцидоза (Таблицы 62, 63). Микробная модель воспаления включает наибольшее количество заболеваний с выраженным цитокиновым дисбалансом.

Таблица 62. – Индексы цитокинов при отдельных заболеваниях, усл. ед.

Индексы цитокинов, усл.ед.	Целиакия, n=86	ХАИТ, n=110	СД 1 типа, n=127	ОГЗ, n=57	МВ, n=21	Пиелонефрит, n=84	СМПК, n=162	БА, n=99	Контроль, n=212	p
Группа	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
И1	12,65	4,40	18,05	11,91	14,64	9,39	0,59	3,13	1,0	1-2,3,7,8,9<0,05
И2	1,57	3,85	17,13	14,81	0,62	13,64	1,38	15,0	1,0	3-1,2,5,7,8,9<0,05
И1+(И2-1)	13,22	7,25	34,18	25,72	14,26	23,03	0,97	17,13	1,0	1-2,3,4,6,7,8,9<0,05

Примечание: Применялся U-критерий Манна–Уитни (p). p- статистическая значимость при сравнении между группами. И1 - средний арифметический показатель индексов провоспалительных ИЛ; И2 - средний арифметический показатель индексов противовоспалительных ИЛ.

Таблица 63. – Индексы цитокинов при моделях воспаления, усл. ед.

Индексы цитокинов, усл.ед.	Аутоиммунная модель, n=323	Лимфопролиферативная модель, n=57	Микробная модель, n=105	Метаболическая модель, n=274	Аллергическая модель, n=99	Контроль, n=212	p
Группа	1	2	3	4	5	6	
И1	14,65	11,91	13,26	0,58	3,13	1,0	1-2,4,5,6<0,05
И2	5,19	4,94	9,78	1,38	15,0	1,0	3-1,2,4,5,6<0,05
И1+(И2-1)	18,84	15,85	22,04	0,96	17,13	1,0	1-4,5,6<0,05

Примечание: Применялся U-критерий Манна–Уитни (p). p- статистическая значимость при сравнении между группами. И1 - средний арифметический показатель индексов провоспалительных ИЛ; И2 - средний арифметический показатель индексов противовоспалительных ИЛ

На следующем этапе были проанализированы соотношения цитокинов, характеризующие направленность иммунного ответа при отдельных заболеваниях. Показано, что соотношение IL-1 β /IL-4 было максимальным на фоне муковисцидоза (74,52 усл.ед), целиакии (61,42 усл.ед) и ОГЗ (11,79 усл.ед) по сравнению с другими заболеваниями. Соотношение IL-1 β /IL1Ra было наиболее высоким на фоне муковисцидоза. Соотношение IL-1 β /IL-10 оказалось максимальным на фоне муковисцидоза и целиакии (Таблица 64).

Таким образом, для муковисцидоза, целиакии и ОГЗ была характерна гиперпродукция IL-1 β одновременно с угнетением противовоспалительного ответа.

Соотношение TNF- α /IL-4 было наиболее высоким на фоне муковисцидоза и целиакии. Соотношение TNF- α /IL1Ra и TNF- α /IL-10 было максимальным на фоне муковисцидоза и значимо отличалось от других заболеваний (Таблица 64).

Соотношение INF- γ /IL-4 было значимо высоким на фоне муковисцидоза и целиакии. Напротив, БА характеризовалась минимальными значениями соотношения INF- γ /IL-4 за счет гиперпродукции IL-4. Соотношение INF- γ /IL1Ra и INF- γ /IL-10 было максимальным на фоне муковисцидоза (Таблица 64).

Затем было проанализировано соотношение цитокинов на фоне изучаемых моделей воспаления. Показано, что соотношение IL-1 β /IL-4 и IL-1 β /IL1Ra было значимо высоким на фоне лимфопролиферативного воспаления (Таблица 62). Соотношение IL-1 β /IL-10 было максимальным на фоне аутоиммунной модели воспаления. Выявлено, что соотношение TNF- α /IL-4 было значимо высоким на фоне аутоиммунного воспаления. Соотношение TNF- α /IL1Ra оказалось максимальным на фоне микробного и аутоиммунного воспаления. Соотношение TNF- α /IL-10 было высоким на фоне аутоиммунного и микробного воспаления. Соотношение INF- γ /IL-4 было значимо высоким на фоне лимфопролиферативного и метаболического воспаления. Соотношение INF- γ /IL1Ra при всех моделях воспаления было сопоставимо с контрольной группой, а соотношение INF- γ /IL-10 было при всех моделях воспаления значимо ниже, чем в группе контроля (Таблица 65).

Таблица 64. – Индексы соотношения про- и противовоспалительных цитокинов при отдельных заболеваниях, усл.ед

Цитокины, соотношение	Целиакия, n=86	ХАИТ, n=110	СД типа, n=127	ОГЗ, n=57	МВ, n=21	Пиелонефрит, n=84	СМПК, n=162	БА, n=99	Контроль, n=212	p
Группа	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
IL-1 β /IL-4	61,42	1,82	2,27	11,79	74,52	1,42	3,69	2,01	1,25	1,5-2,3,4,6,7,9<0,05
IL-1 β /IL1Ra	1,31	1,72	-	3,29	113,09	0,82	0,10	-	0,08	5-1,2,4,6,7,9<0,05
IL-1 β /IL-10	20,71	3,4	-	3,24	39,22	1,16	0,69	-	1,07	1,5-2,4,6,7,9<0,05
TNF- α /IL-4	12,01	1,55	1,90	1,47	14,66	1,71	1,58	-	6,37	1,5-2,4,6,7,9<0,05
TNF- α /IL1Ra	0,26	1,47	-	0,41	22,25	0,98	0,04	-	0,39	5-1,2,4,6,7,9<0,05
TNF- α /IL-10	4,05	2,89	-	0,40	7,72	1,39	0,29	-	5,44	5-2,4,6,7,9<0,05
INF- γ / IL-4	4,45	0,30	-	2,33	4,36	0,49	1,17	0,1	6,27	5-2,4,6,7,8<0,05
INF- γ /IL1Ra	0,09	0,29	-	0,65	6,61	0,28	0,03	-	0,38	5-2,4,6,7,9<0,05
INF- γ / IL-10	1,50	0,57	-	0,64	2,29	0,40	0,22	-	5,37	5-2,4,6,7,9<0,05

Примечание: Применялся U-критерий Манна–Уитни (p). p- статистическая значимость при сравнении между группами.

Таблица 65. – Индексы соотношения про- и противовоспалительных цитокинов при моделях воспаления, усл.ед

Цитокины соотношение, усл.ед	Аутоиммунная модель, n=323	Лимфопролиферативная модель, n=57	Микробная модель, n=105	Метаболическая модель, n=274	Аллергическая модель, n=99	Контроль, n=212	p
Группа	1	2	3	4	5	6	
IL-1 β /IL-4	4,19	11,79	2,45	3,69	2,01	1,25	2-1,3,4,5,6<0,05
IL-1 β /IL1Ra	2,47	3,29	2,48	0,10	-	0,08	4-1,2,3<0,05
IL-1 β /IL-10	16,13	3,24	3,35	0,69	-	1,07	1-2,3,4,6<0,05
TNF- α /IL-4	2,29	1,47	1,56	1,30	-	6,37	6-1,2,3,4<0,05
TNF- α /IL1Ra	1,35	0,41	1,55	0,04	-	0,39	3-2,4<0,05
TNF- α /IL-10	8,83	0,40	2,13	0,24	-	5,44	1-2,3,4<0,05
INF- γ / IL-4	0,22	2,33	0,52	1,17	0,1	6,27	6-1,2,3,4,5<0,05
INF- γ /IL1Ra	0,13	0,65	0,52	0,03	-	0,38	
INF- γ / IL-10	0,84	0,64	0,71	0,22	-	5,35	

Примечание: Применялся U-критерий Манна–Уитни (p). p- статистическая значимость при сравнении между группами.

Фенотип: общие осложнения на фоне заболеваний с различными механизмами воспаления и содержание цитокинов

Нарушении функции почек у детей

Цитокиновая продукция проанализирована в зависимости от реализации общих осложнений, которые были запущены различными причинами, но благодаря общности патофизиологических механизмов привели к одинаковому конечному итогу – нефропатии. Нами проанализирована выработка цитокинов при нефропатии и ее отсутствии на фоне сахарного диабета 1 типа, хронического пиелонефрита и онкогематологических заболеваний.

Результаты показали, что пациенты с нарушенной функцией почек имеют более высокую концентрацию IL-1 β , TNF- α , INF- γ . Нарушение почек на фоне хронического пиелонефрита отличается высокая продукция противовоспалительных цитокинов IL-4, IL-1Ra, IL-10 по сравнению с нефропатией на фоне СД 1 типа и ОГЗ, что свидетельствует об компенсаторных возможностях иммунной системы. Нефропатия, как осложнение СД 1 типа, характеризуется высоким синтезом IL-1 β , TNF- α по сравнению с нефропатией при пиелонефрите и высокой концентрацией IL-4 по сравнению с поражением почек на фоне ОГЗ. Нефропатия при ОГЗ отличается наиболее активным синтезом IL-1 β и самым выраженным интерферогенезом по сравнению с нефропатией другой этиологии (Таблица 65), что может определять неблагоприятный прогноз.

Таблица 65. –Уровень цитокинов при нефропатии на фоне СД 1 типа, онкогематологических заболеваниях, пиелонефрите, пг/мл, Ме (Q1–Q3)

Цитокины , пг/мл	Контроль, n=212	СФП в общей группе, n=261	НФП в общей группе, n=134	Пиелонефрит +НФП, n=20	Пиелонефрит +СФП, n=65	СД 1 типа+ НФП, n=101	СД 1+СФП, n=26	ОГЗ без НФП, n=44	ОГЗ+НФП, n=13	p
Группа	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
IL-1 β	6,95 (1,24- 15,92)	105,20 (60,80- 130,90)	209,80 (124,20- 240,50)	31,15 (12,60- 44,40)	16,70 (6,50- 18,20)	240,20 (100,10- 275,25)	160,20 (60,10- 226,75)	146,8 (120,7- 159,5)	311,8 (244,8- 390,9)	1-2,3<0,05 2-3<0,05 4-5<0,05 6-7<0,05 8-9<0,05 4-6,9<0,05
TNF- α	35,38 (12,19- 50,85)	55,30 (28,70- 74,40)	100,40 (69,30- 123,70)	29,20 (15,40- 42,80)	13,75 (11,20- 28,46)	290,60 (140,10- 280,50)	130,95 (80,50- 160,23)	85,40 (25,0-97,5)	158,50 (80,0-185,0)	1-3<0,05 2-3<0,05 4-5<0,05 6-7<0,05 8-9<0,05 4-6<0,05
IL-4	5,55 (0,11- 10,17)	71,30 (26,10- 105,80)	82,90 (40,20- 110,40)	94,15 (38,75- 150,20)	109,20 (20,12- 169,62)	107,40 (75,50- 130,60)	80,70 (50,50- 110,95)	15,0 (10,0-27,0)	22,0 (13,0-37,0)	1-2,3<0,05 2-3>0,05 4-5>0,05 6-7<0,05 8-9>0,05 4-6>0,05 4-9<0,05
IL-1Ra	90,50 (30,25- 108,45)	120,90 (40,60- 200,80)	127,20 (38,30- 190,50)	165,44 (55,20- 216,80)	194,50 (62,40- 235,20)	-	-	36,08 (14,03- 175,3)	87,4 (30,9-168,8)	1-2,3>0,05 2-3>0,05 4-5>0,05 8-9<0,05 4-9<0,05

INF- γ	34,80 (10,25- 52,46)	35,20 (3,80- 76,50)	78,80 (18,20- 149,40)	55,40 (11,40- 103,70)	44,80 (8,22- 95,10)	-	-	28,27 (0,9-60,5)	95,6 (21,6-182,7)	1-2>0,05 1-3<0,05 2-3<0,05 4-5>0,05 8-9<0,05 4-9<0,05
IL-10	6,50 (0,50- 12,41)	110,20 (37,90- 140,30)	96,80 (25,20- 160,70)	115,50 (40,20- 235,50)	139,22 (68,60- 190,35)	-	-	59,16 (2,46-102,5)	72,5 (0,05-119,2)	1-2,3<0,05 2-3>0,05 4-5>0,05 8-9>0,05 4-9<0,05

Примечание: Примечание: Применялся U-критерий Манна–Уитни (p). p- статистическая значимость при сравнении между группами. СФП – сохранная функция почек, НФП – нарушенная функция почек.

Цитокиновая продукция при артериальной гипертензии

Были проанализированы значения IL-1 β и IL-4 и TNF- α у пациентов с диагностированной артериальной гипертензией (АГ) на фоне СД 1 типа, хронического пиелонефрита и ожирения.

Проанализирован уровень TNF- α при трех заболеваниях, а уровень IL-1 β и IL-4 при СД 1 типа и пиелонефрите. Показано, что концентрация IL-1 β среди пациентов с АГ на фоне СД 1 типа и пиелонефрита значимо выше по сравнению с пациентами без АГ. Продукция TNF- α при объединенном фенотипе осложнения «артериальная гипертензия» на фоне СД 1 типа, пиелонефрита и ожирения значимо более высокая по сравнению с детьми без АГ. Концентрация IL-4 не зависела от наличия или отсутствия артериальной гипертензии. Пациенты с СД 1 типа, осложненным АГ, имеют значимо более высокую концентрацию IL-1 β по сравнению с пациентами, у которых АГ осложнился пиелонефрит. Значения TNF- α были самыми максимальными также у пациентов с АГ и СД 1 типа по сравнению с детьми с АГ на фоне пиелонефрита и ожирения. Уровень IL-4 среди пациентов с АГ на фоне пиелонефрита был выше по сравнению с пациентами с АГ на фоне СД 1 типа (Таблица 66).

Таблица 66. – Уровень цитокинов пациентов с артериальной гипертензией на фоне СД 1 типа, пиелонефрита и ожирения, пг/мл, Me (Q1–Q3)

Цитокины, пг/мл	Все с АГ, n=101	Все без АГ, n=220	СД 1 типа с АГ, n=81	СД 1 типа без АГ, n=46	ХП с АГ, n=9	ХП без АГ, n=75	ОЖ с АГ, n=13	ОЖ без АГ, n=99	p
Группа	1	2	3	4	5	6	7	8	
IL-1 β	84,20 (31,80-126,70)	134,80 (76,20-166,30)	240,75 (150,10-280,50)	160,10 (60,80-220,70)	23,80 (8,20-37,81)	12,40 (2,33-18,40)	-	-	1-2<0,05 3-5<0,05 4-6<0,05
TNF- α	84,80 (50,20-100,80)	45,80 (23,80-66,50)	200,05 (140,70-230,10)	110,90 (70,80-150,60)	22,31 (10,50-44,17)	11,44 (5,50-28,50)	3,80 (2,12-6,40)	1,24 (0,60-2,79)	1-2<0,05 3-5,7<0,05 4-6,8<0,05
IL-4	84,35 (34,90-130,70)	83,80 (35,90-146,70)	60,40 (40,90-100,40)	79,40 (45,30-120,50)	115,40 (25,50-150,40)	95,60 (30,40-166,80)	-	-	1-2>0,05 3-5<0,05 4-6>0,05

Примечание: Примечание: Применялся U-критерий Манна–Уитни (p). p-статистическая значимость при сравнении между группами. ХП- хронический пиелонефрит.

Цитокиновая продукция при грамотрицательной бактериальной инфекции у детей

Проведен анализ концентрации цитокинов в зависимости от наличия у пациентов случаев бактериальной инфекции (БИ), вызванной грамотрицательными возбудителями на фоне муковисцидоза (6 пациентов с ХИЛ, вызванной *Burkholderia cepacia complex* 11 детей с ХИЛ *P. aeruginosa*-этиологии), хронического пиелонефрита (19 детей с высевом *E. coli*, 6 детей с *Klebsiella oxytoca*-инфекцией, 6 человек выделяли *Proteus vulgaris*, 8 пациентов выделяли *P. aeruginosa*) и онкогематологических заболеваний (8 пациентов с *Klebsiella spp.*-инфекцией и 6 детей с *P. aeruginosa*-инфекцией), осложненных сепсисом.

Пациенты, имеющие грамотрицательную инфекцию, отличались значимо более высокой продукцией IL-1 β , TNF- α , IL-4 и INF- γ по сравнению с пациентами без колонизации грамотрицательными бактериями. Выработка IL-1 β на фоне грамотрицательной инфекции была самой максимальной среди детей с онкогематологическими заболеваниями и муковисцидозом и значимо ниже у детей, страдающие хроническим пиелонефритом. Синтез TNF- α был сопоставим по активности у пациентов с муковисцидозом и онкогематологическими заболеваниями, осложненными грамотрицательной бактериальной инфекцией, но оказался выше по сравнению с пациентами с пиелонефритом ($p < 0,05$). Продукция IL-4 и IL-1Ra была максимальной при хроническом пиелонефрите с бактериальной колонизацией по сравнению с МВ и ОГЗ, с грамотрицательной инфекцией. Синтез INF- γ был самым выраженным на фоне бактериальной инфекции при ОГЗ ($p < 0,05$), затем среди пациентов с бактериальным высевом на фоне пиелонефрита ($p < 0,05$) и детей с бактериальной грамотрицательной хронической инфекцией легких (ХИЛ) на фоне МВ ($p < 0,05$). Концентрация IL-10 была максимальной и сопоставима на фоне ОГЗ и пиелонефрите, и значимо низкой на фоне МВ ($p < 0,05$) (Таблица 67).

Таблица 67. – Уровень цитокинов пациентов с грамотрицательной бактериальной инфекцией на фоне онкогематологических заболеваний, муковисцидоза, пиелонефрита, пг/мл, Ме (Q1–Q3)

Цитокины, пг/мл	Контроль, n=212	Грамотрицательная инфекция, n=69	Без грамотрицательной инфекции, n=114	Пиелонефрит с грамотрицательной инфекцией, n=39	Пиелонефрит без грамотрицательной инфекции, n=45	МВ с грамотрицательной инфекцией, n=17	МВ без грамотрицательной инфекции, n=25	ОГЗ с грамотрицательной инфекцией, n=14	ОГЗ без грамотрицательной инфекции, n=43	p
Группа	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
IL-1 β	6,95 (1,24-15,92)	105,10 (68,70-157,80)	71,80 (47,60-128,10)	20,40 (12,60-36,40)	11,30 (6,50-22,20)	82,30 (36,60-125,30)	23,20 (4,70-62,30)	199,7 (166,1-297,2)	204,8 (149,1-314,9)	1-2,3<0,05 2-3>0,05 4-6,8<0,05 6-8<0,05
TNF- α	35,38 (12,19-50,85)	68,20 (32,10-108,20)	20,80 (13,60-53,40)	25,80 (10,15-58,50)	10,10 (5,60-28,25)	78,60 (57,20-104,50)	35,20 (22,10-73,30)	163,80 (95,0-190,0)	81,40 (21,0-90,5)	1-2<0,05 2-3<0,05 4-6,8<0,05 6-8>0,05
IL-4	5,55 (0,11-10,17)	41,70 (24,90-72,10)	34,20 (14,80-70,40)	96,80 (40,20-140,60)	103,60 (20,05-169,62)	1,1 (0,5-4,0)	6,5 (3,1-9,8)	27,5 (13,5-38,5)	21,0 (13,0-37,0)	1-2,3<0,05 2-3>0,05 4-6,8<0,05 6-8<0,05
IL-1Ra	90,50 (30,25-108,45)	80,50 (37,10-101,30)	81,50 (21,70-126,10)	174,30 (65,55-216,40)	194,52 (50,64-230,50)	0,54 (0,29-2,50)	2,30 (2,40-6,70)	58,5 (42,6-97,1)	53,57 (19,29-172,0)	1-2,3>0,05 2-3>0,05 4-6,8<0,05 6-8<0,05
INF- γ	34,80 (10,25-52,46)	78,60 (26,40-106,30)	42,60 (12,90-69,10)	54,44 (10,40-103,75)	60,90 (8,80-95,36)	8,40 (4,30-13,70)	19,20 (11,40-22,50)	137,6 (64,6-203,6)	44,11 (19,0-98,87)	1-2<0,05 1-3>0,05 2-3<0,05 4-6,8<0,05 6-8<0,05
IL-10	6,50 (0,50-	93,70	73,20	114,60	136,10	7,30 (1,40-	34,50 (16,40-	150,85	59,16	1-2,3<0,05

	12,41)	(33,40- 154,80)	(15,10- 202,50)	(45,45- 235,50)	(30,50- 180,40)	25,20)	147,10)	(59,6-219,2)	(0,08-115,8)	2-3>0,05 4-6<0,05 4-8>0,05 6-8<0,05
--	--------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------	---------	--------------	--------------	--

Примечание: Примечание: Применялся U-критерий Манна–Уитни (p). p- статистическая значимость при сравнении между группами.

Заключение

Таким образом, при отдельных фенотипах и моделях изучаемых заболеваний имеет место многократное и сочетанное увеличение концентрации провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Аутоиммунная, микробная и лимфопролиферативная модели воспаления характеризуются сочетанным провоспалительным ответом с активной выработкой всех трех провоспалительных медиаторов - IL-1 β , IL-4 и TNF- α , в то время как аллергическая модель воспаления – единственная, которая реализуется с повышением продукции двух цитокинов - IL-1 β и IL-4. Для всех моделей воспаления, кроме аллергической, характерно сочетанное увеличение основных противовоспалительных цитокинов IL1Ra и IL-10.

Для пациентов, у которых развились осложнения – нарушение функции почек, артериальная гипертензия, граммотрицательная бактериальная инфекция на фоне наблюдаемых заболеваний характерным является увеличение продукции основных провоспалительных цитокинов - IL-1 β , TNF- α , а также INF- γ при нарушении функции почек.

ГЛАВА 4. РОЛЬ ГЕНОВ ЦИТОКИНОВ В ФОРМИРОВАНИИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ И ОСЛОЖНЕНИЙ НА ПРИМЕРЕ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И МОДЕЛЕЙ ВОСПАЛЕНИЯ

Концепция предиктивной превентивной и персонализированной педиатрии основана на том, что раннее выявление болезней и факторов риска заболеваний обеспечивает возможность их своевременного устранения, поэтому изучение генетической регуляции цитокинового статуса на фоне анализируемых заболеваний и моделей воспаления в детском возрасте необходимо для разработки критериев формирования дифференцированных групп пациентов с целью оценки прогноза ответа на назначенную базисную терапию, а также для назначения противовоспалительной, в том числе, биологической терапии.

Воспаление является физиологической защитной реакцией организма в ответ на повреждение биологическими, химическими и/или физическими факторами. Как патологический процесс воспаление является постоянным патогенетическим компонентом острых и хронических заболеваний. Понимание механизмов развития воспаления необходимо для его своевременного выявления и контроля в рамках диагностики, лечения и профилактики соответствующих патологических состояний в детском возрасте [40].

4.1. Генетические варианты генов цитокинов и уровень цитокинов у пациентов с аутоиммунными заболеваниями (целиакия, ХАИТ, СД 1 типа)

4.1.1. Генетические варианты генов цитокинов и уровень цитокинов у пациентов с целиакией

В исследование включено 99 детей с целиакией, сопоставимых по полу и возрасту. Типичная форма заболевания значительно преобладала (65 пациентов с типичной формой и 34 ребенка с атипичной формой целиакии). Медиана возраста постановки диагноза 6,5 лет, а медиана возраста манифестации заболевания 1,4 года. Определение уровня цитокинов проведено 86 детям, генотипирование - 81 ребенку с целиакией.

Обследовано 119 детей с ХАИТ, медиана возраста 13,5 лет, среди пациентов преобладали девочки (68%). Определение уровня цитокинов проведено 110 пациентам, генотипирование - 119 пациентам с ХАИТ.

В группу СД 1 типа вошли 154 пациента, соотношение полов значимо не отличалось, Ме возраста 13,6 лет, средняя продолжительность болезни составила 5,5 лет. Определение уровня цитокинов проведено 127 пациентам, генотипирование всем пациенту с СД 1 типа. Проанализирована продукция цитокинов в зависимости от генотипов изучаемых генетических вариантов генов цитокинов.

В исследовании было показано, что пациенты с минорным генотипом ТТ гена *IL1B* C(+3953)Т с целиакией имели значимо более высокие значения провоспалительных цитокинов IL-1 β и TNF- α , а также противовоспалительного IL-1Ra ($p < 0,05$) по сравнению с генотипами СС и ТТ (Таблица 68).

Таблица 68. – Уровень цитокинов пациентов с целиакией в зависимости от генотипов гена *IL1B* C(+3953)Т, Ме (Q1–Q3), пг/мл

Цитокины, пг/мл	Контрольная группа, n=212	Все, n=81	СС, n=47	СТ, n=32	ТТ, n=2	p
Группы	1	2	3	4	5	
IL-1 β	6,95 (1,24-15,92)	250,40 (101,60-370,20)	220,50 (120,30-355,50)	190,60 (90,50-330,10)	270,20 (154,20-425,80)	1-2<0,05 1,3,4-5<0,05
TNF- α	35,38 (12,19-50,85)	49,03 (16,9-139,5)	57,80 (14,60-110,20)	35,20 (12,40-120,20)	88,15 (40,60-170,80)	1-2>0,05 1,2,3,4-5<0,05
IL-1Ra	90,50 (30,25-108,45)	190,80 (50,10-300,05)	154,10 (45,50-100,24)	167,80 (45,40-190,20)	240,50 (106,30-300,25)	1-2<0,05 1,2,3,4-5<0,05
IL-10	6,50 (0,50-12,41)	12,09 (0,58-202,50)	14,60 (0,40-200,40)	11,50 (3,60-190,40)	9,50 (0,50-210,30)	1-2<0,05 4-5>0,05

Примечание: p- статистическая значимость при сравнении между группами.

В настоящем исследовании было показано, что дети с целиакией и минорным генотипом А2А2 гена *IL1RN* VNTR имели значимо более высокое содержание IL-1 β и IL-1Ra ($p < 0,05$) по сравнению с А1А1 и А1А2 (Таблица 69).

Таблица 69. – Уровень цитокинов пациентов с целиакией в зависимости от генотипов гена *IL1RN* VNTR, Ме (Q1–Q3), пг/мл

Цитокины, пг/мл	Контрольная группа, n=212	Все, n=81	A1A1, n=51	A1A2, n=25	A2A2, n=5	p
Группы	1	2	3	4	5	
IL-1 β	6,95 (1,24-15,92)	250,40 (101,60-370,20)	226,60 (90,80-364,20)	206,20 (100,15-320,70)	280,10 (170,10-380,30)	1-2<0,05 1,3,4-5<0,05
TNF- α	35,38 (12,19-50,85)	49,03 (16,9-139,5)	55,40 (12,65-130,20)	45,70 (15,10-140,75)	50,94 (18,40-120,30)	1-2>0,05 1,2,3,4-5>0,05
IL-1Ra	90,50 (30,25-108,45)	190,80 (50,10-300,05)	150,90 (55,50-150,70)	140,30 (45,20-198,30)	260,10 (114,70-300,25)	1-2<0,05 1,2,3,4-5<0,05
IL-10	6,50 (0,50-12,41)	12,09 (0,58-202,50)	12,40 (0,45-205,10)	16,50 (3,30-198,20)	13,80 (0,57-206,50)	1-2<0,05 3,4-5>0,05

Примечание: p- статистическая значимость при сравнении между группами.

4.1.1. Генетические варианты генов цитокинов и уровень цитокинов у пациентов с ХАИТ

Анализ уровня цитокинов пациентов с ХАИТ в зависимости от генотипов гена *IL1B* C(+3953)T показал, что дети с минорным генотипом ТТ имеют значимо более высокую продукцию провоспалительных IL-1 β и TNF- α , а также противовоспалительного цитокина IL-1Ra (Таблица 70).

Таблица 70. – Уровень цитокинов пациентов с ХАИТ в зависимости от генотипов гена *IL1B* C(+3953)T, Me (Q1–Q3), пг/мл

Цитокины, пг/мл	Контрольная группа, n=212	Все, n=113	CC, n=75	CT, n=33	TT, n=5	p
Группы	1	2	3	4	5	
IL-1 β	6,95 (1,24-15,92)	76,50 (34,80-125,50)	68,60 (30,20-104,20)	56,20 (20,18-100,80)	90,50 (59,10-140,30)	1-2<0,05 1,3,4-5<0,05
TNF- α	35,38 (12,19-50,85)	65,20 (35,90-182,15)	45,70 (22,82-130,20)	65,70 (35,10-142,86)	90,20 (68,40-180,30)	1-2<0,05 1,2,3,4-5<0,05
IL-4	5,55 (0,11-10,17)	42,11 (12,23-61,70)	44,18 (10,22-64,75)	56,76 (10,19-54,80)	64,20 (16,23-48,40)	1-2>0,05 3,4-5>0,05
IL-1Ra	90,50 (30,25-108,45)	44,50 (6,30-70,04)	50,90 (5,50-50,70)	40,30 (5,20-78,30)	70,10 (34,40-90,24)	1-2<0,05 1,2,3,4-5<0,05
INF- γ	34,80 (10,25-52,46)	12,81 (4,19-33,40)	15,50 (4,54-35,20)	18,70 (6,50-40,56)	6,60 (1,40-19,50)	1-2<0,05 3,4-5<0,05

IL-10	6,50 (0,50-12,41)	22,50 (5,50-45,90)	22,16 (6,45-45,10)	29,80 (7,30-60,50)	10,80 (2,40-26,50)	1-2<0,05 3,4-5<0,05
-------	-------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	------------------------

Примечание: p- статистическая значимость при сравнении между группами.

Дети с ХАИТ и минорным генотипом A2A2 гена *IL1RN VNTR* имели значимо более высокую продукцию IL-1 β и IL-1Ra (p<0,05) (Таблица 71).

Таблица 71. – Уровень цитокинов пациентов с ХАИТ в зависимости от генотипов гена *IL1RN VNTR*, Me (Q1–Q3), пг/мл

Цитокины, пг/мл	Контрольная группа, n=212	Все, n=113	A1A1, n=70	A1A2, n=27	A2A2, n=6	p
группы	1	2	3	4	5	
IL-1 β	6,95 (1,24-15,92)	76,50 (34,80-125,50)	60,50 (27,80-90,30)	72,20 (22,35-130,44)	97,20 (64,10-140,30)	1-2<0,05 1,3,4-5<0,05
TNF- α	35,38 (12,19-50,85)	65,20 (35,90-182,15)	54,20 (23,70-200,20)	60,20 (32,50-122,40)	66,30 (35,28-160,30)	1-2<0,05 1,2,3,4-5>0,05
IL-1Ra	90,50 (30,25-108,45)	44,50 (6,30-70,04)	52,30 (7,60-58,10)	33,20 (5,80-64,50)	78,50 (40,15-90,24)	1-2<0,05 1,2,3,4-5<0,05
IL-10	6,50 (0,50-12,41)	22,50 (5,50-45,90)	20,70 (6,30-45,70)	30,80 (5,80-56,90)	24,40 (8,50-50,10)	1-2<0,05 3,4-5>0,05

Примечание: p- статистическая значимость при сравнении между группами.

4.1.2. Генетические варианты генов цитокинов и уровень цитокинов у пациентов с СД 1

При СД 1 типа у пациентов с минорным генотипом TT гена *IL1B C(+3953)T* зарегистрированы самые высокие концентрации провоспалительных цитокинов IL-1 β и TNF- α по сравнению с генотипами CT и TT (p<0,05) (Таблица 72).

Таблица 72. – Уровень цитокинов пациентов с СД 1 типа в зависимости от генотипов гена *IL1B C(+3953)T*, Me (Q1–Q3), пг/мл

Цитокины, пг/мл	Контрольная группа, n=212	Все, n=127	CC, n=82	CT, n=40	TT, n=5	p
группы	1	2	3	4	5	
IL-1 β	6,95 (1,24-15,92)	215,50 (101,10-276,50)	180,30 (70,40-235,20)	150,60 (60,50-170,10)	250,20 (121,10-305,50)	1-2<0,05 1,3,4-5<0,05
TNF- α	35,38 (12,19-50,85)	180,95 (97,50-	136,20 (60,70-	145,60 (72,10-	210,60 (140,30-	1-2<0,05 1,2,3,4-

		210,55)	160,20)	170,50)	240,20)	$p < 0,05$
--	--	---------	---------	---------	---------	------------

Примечание: p- статистическая значимость при сравнении между группами.

Пациенты с СД 1 типа не имели отличий уровня цитокинов в зависимости от генотипов гена *IL1RN VNTR* (таблица не приводится).

Дети с СД 1 типа и генотипом AA гена *TNFA G-308A* отличались высоким содержанием провоспалительных цитокинов $IL-1\beta$ и $TNF-\alpha$ по сравнению с генотипами GG и GA ($p < 0,05$) (Таблица 73).

Таблица 73. – Уровень цитокинов пациентов с СД 1 типа в зависимости от генотипов гена *TNFA G-308A*, Ме (Q1–Q3), пг/мл

Цитокины, пг/мл	Контрольная группа, n=212	Все, n=127	GG, n=88	GA, n=34	AA, n=5	p
Группы	1	2	3	4	5	
$IL-1\beta$	6,95 (1,24-15,92)	215,50 (101,10-276,50)	180,10 (90,80-220,50)	170,30 (70,51-210,90)	250,20 (105,70-290,20)	$1-2 < 0,05$ $1,3,4-5 < 0,05$
$TNF-\alpha$	35,38 (12,19-50,85)	180,95 (97,50-210,55)	160,60 (72,70-190,40)	176,70 (80,50-200,50)	200,60 (100,70-220,80)	$1-2 < 0,05$ $1,2,3,4-5 < 0,05$

Примечание: p- статистическая значимость при сравнении между группами.

4.2. Генетические варианты генов цитокинов и уровень цитокинов у пациентов с онкогематологическими заболеваниями

Обследовано 100 детей (57 (57%) мальчиков и 43 (43%) девочки), Ме возраста 7,50 (2,5-12,60) лет) со злокачественными заболеваниями крови. Определение уровня цитокинов проведено 57 пациентам, генотипирование 55 пациентам с онкогематологическими заболеваниями.

Уровень цитокинов не отличался в зависимости от генотипов гена *IL1B C(+3953)T* среди пациентов с онкогематологическими заболеваниями.

Пациенты с минорным генотипом A2A2 гена *IL1RN VNTR* имели значимо более высокую продукцию провоспалительного $IL-1\beta$ и противовоспалительного $IL-1Ra$ ($p < 0,05$) по сравнению с генотипами A1A1 и A1A2 (Таблица 74).

Таблица 74. – Уровень цитокинов пациентов с онкогематологическими заболеваниями в зависимости от генотипов гена *IL1RN VNTR*, Ме (Q1–Q3), пг/мл

Цитокины	Контрольная группа	Все, n=55	A1A1, n=33	A1A2, n=7	A2A2,	p
----------	--------------------	-----------	------------	-----------	-------	---

ны, пг/мл	группа, n=212				n=14	
Группы	1	2	3	4	5	
IL-1 β	6,95 (1,24-15,92)	224,0 (149,1-314,9)	210,30 (100,10-250,10)	190,50 (90,60-200,10)	270,20 (170,20 - 314,9)	1-2<0,05 1,3,4-5<0,05
TNF- α	35,38 (12,19-50,85)	28,0 (16,0-42,0)	22,60 (14,60-44,30)	35,20 (12,30-52,60)	32,60 (18,10 - 42,20)	1-2>0,05 1,2,3,4-5>0,05
IL-1Ra	90,50 (30,25-108,45)	68,18 (25,25-168,8)	69,30 (23,40-160,30)	67,20 (18,30-150,40)	80,40 (56,50 - 168,85)	1-2>0,05 1,2,3,4-5<0,05
IL-10	6,50 (0,50-12,41)	69,16 (0,09-109,2)	65,40 (0,40-100,20)	55,50 (1,80-99,20)	69,80 (1,44 -101,30)	1-2<0,05 4-5>0,05

Примечание: p- статистическая значимость при сравнении между группами.

Пациенты с генотипом GA гена *TNFA**G-308A имели значимо более высокие значения IL-1 β , TNF- α по сравнению с генотипом GG (Таблица 75).

Таблица 75. – Уровень цитокинов пациентов с онкогематологическими заболеваниями в зависимости от генотипов гена *TNFA**G-308A, Me (Q1–Q3), пг/мл

Цитокины, пг/мл	Контрольная группа, n=212	Все, n=55	GG, n=47	GA, n=8	AA, n=0	p
Группы	1	2	3	4	5	
IL-1 β	6,95 (1,24-15,92)	224,0 (149,10-314,90)	207,60 (120,30-260,80)	250,20 (180,30-314,90)	-	1-2<0,05 1,3-4<0,05
TNF- α	35,38 (12,19-50,85)	28,0 (16,0-42,0)	25,10 (10,30-33,10)	37,20 (18,30-42,00)	-	1-2>0,05 1,2,3-4<0,05
IL-1Ra	90,50 (30,25-108,45)	68,18 (25,25-168,8)	65,20 (26,40-160,50)	69,30 (24,30-180,90)	-	1-2>0,05 1,2,3-4>0,05
IL-10	6,50 (0,50-12,41)	69,16 (0,09-109,2)	60,10 (0,04-90,10)	75,50 (1,50-120,10)	-	1-2<0,05 4-5>0,05

Примечание: p- статистическая значимость при сравнении между группами.

4.3. Генетические варианты генов цитокинов и уровень цитокинов у пациентов с микробно-воспалительными заболеваниями

4.3.1. Концентрация цитокинов в зависимости от генотипов у пациентов с муковисцидозом

Под наблюдением находилось 82 пациента с МВ, медиана возраста пробандов с МВ составила 11,50 лет, девочек - 45, мальчиков – 37, соотношение

мальчиков к девочкам 1:1,1. Все пациенты наблюдались со смешанной формой заболевания, распространенность мутации F508del составила 43,9%. Определение уровня цитокинов проведено 21 пациенту, генотипирование - всем пациентам с муковисцидозом.

Пациенты с генотипом ТТ гена *IL1B* C(+3953)Т и муковисцидозом имели высокий уровень провоспалительных цитокинов IL-1 β , TNF- α по сравнению с генотипами СС и СТ (Таблица 76).

Таблица 76. – Уровень цитокинов пациентов с муковисцидозом в зависимости от генотипов гена *IL1B* C(+3953)Т, Ме (Q1–Q3), пг/мл

Цитокины, пг/мл	Контрольная группа, n=212	Все, n=21	СС, n=11	СТ, n=6	ТТ, n=4	p
Группы	1	2	3	4	5	
IL-1 β	6,95 (1,24-15,92)	29,64 (4,21-107,60)	25,20 (1,40-36,10)	19,80 (3,80-32,50)	58,70 (31,60 - 107,60)	1-2<0,05 1,3,4-5<0,05
TNF- α	35,38 (12,19-50,85)	57,18 (45,19-102,40)	35,80 (20,30-60,10)	37,70 (29,80-65,90)	86,20 (60,30 - 102,40)	1-2<0,05 1,2,3,4-5<0,05
IL-1Ra	90,50 (30,25-108,45)	2,57 (1,46-6,47)	2,80 (1,20-7,20)	2,50 (1,10-5,80)	2,40 (1,90 - 6,50)	1-2<0,05 1,2,3,4-5>0,05
IL-10	6,50 (0,50-12,41)	7,41 (1,77-149,3)	6,80 (1,18-150,10)	7,30 (1,50-149,30)	7,90 (2,30 - 135,90)	1-2>0,05 4-5>0,05

Примечание: p- статистическая значимость при сравнении между группами.

Высокая концентрация провоспалительных цитокинов IL-1 β , TNF- α (Таблица 77) зарегистрирована среди детей с генотипом А2А2 гена *IL1RN* VNTR при муковисцидозе по сравнению с генотипами А1А1 и А1А2.

Таблица 77. – Уровень цитокинов пациентов с муковисцидозом в зависимости от генотипов гена *IL1RN* VNTR, Ме (Q1–Q3), пг/мл

Цитокины, пг/мл	Контрольная группа, n=212	Все, n=21	А1А1, n=9	А1А2, n=5	А2А2, n=7	p
Группы	1	2	3	4	5	
IL-1 β	6,95 (1,24-15,92)	29,64 (4,21-107,60)	21,90 (1,25-32,40)	22,30 (5,50-42,20)	66,10 (38,40 - 107,60)	1-2<0,05 1,3,4-5<0,05
TNF- α	35,38 (12,19-	57,18	33,20	46,30 (33,40-	94,50	1-2<0,05

	50,85)	(45,19-102,40)	(17,60-55,40)	68,40)	(74,20 - 102,40)	1,2,3,4- 5<0,05
IL-1Ra	90,50 (30,25-108,45)	2,57 (1,46-6,47)	2,60 (1,20-6,50)	2,70 (1,60-6,30)	2,50 (1,70 - 6,55)	1-2<0,05 1,2,3,4- 5>0,05
IL-10	6,50 (0,50-12,41)	7,41 (1,77-149,3)	6,90 (1,40-150,10)	7,70 (1,26-130,80)	8,50 (2,40 - 160,40)	1-2>0,05 4-5>0,05

Примечание: p- статистическая значимость при сравнении между группами.

4.3.2 Концентрация цитокинов в зависимости от генотипов у пациентов с хроническим пиелонефритом

В группе больных с хроническим пиелонефритом (ХП) обследовано 99 пациентов. Средний возраст пациентов составил 8,01 (3,26) (3,00-15,00) лет. В три раза чаще микробно-воспалительный процесс мочевыделительной системы диагностирован среди девочек (74 человека, 75%), по сравнению с мальчиками (25 человек, 25%). Определение уровня цитокинов проведено 84 пациентам, генотипирование – 89 пациентам с пиелонефритом.

Дети с генотипом ТТ гена *IL1B* C(+3953)Т среди пациентов с хроническим пиелонефритом характеризовались высокой продукцией цитокинов IL-1 β и IL-1Ra. В то же время, уровень IL-10 оказался самым низким у обладателей данного генотипа ТТ (Таблица 78).

Таблица 78. – Уровень цитокинов пациентов с пиелонефритом в зависимости от генотипов гена *IL1B* C(+3953)Т, Ме (Q1–Q3), пг/мл

Цитокины, пг/мл	Контрольная группа, n=212	Все, n=84	CC, n=57	CT, n=23	TT, n=4	p
Группы	1	2	3	4	5	
IL-1 β	6,95 (1,24-15,92)	15,17 (4,33-31,81)	12,40 (2,80-24,50)	16,80 (4,20-22,10)	29,70 (11,80 - 31,81)	1-2<0,05 1,3,4-5<0,05
TNF- α	35,38 (12,19-50,85)	18,21 (8,22-44,17)	15,40 (7,90-40,30)	17,30 (9,70-48,40)	21,50 (10,30 - 43,20)	1-2>0,05 1,2,3,4- 5>0,05
IL-1Ra	90,50 (30,25-108,45)	184,11 (68,14-223,61)	150,80 (55,20-180,50)	153,80 (48,10-168,90)	207,20 (164,10 - 223,61)	1-2<0,05 1,2,3,4- 5<0,05
IL-10	6,50 (0,50-12,41)	129,13 (65,11-201,55)	124,10 (70,30-200,20)	140,70 (71,50-219,80)	60,20 (30,50 - 97,20)	1-2<0,05 4-5<0,05

Примечание: p- статистическая значимость при сравнении между группами.

Дети с генотипом A2A2 гена *IL1RN VNTR* среди пациентов с ХП имели высокие показатели IL-1Ra по сравнению с обладателями генотипов A1A1 и A1A2 (Таблица 79).

Таблица 79. – Уровень цитокинов пациентов с пиелонефритом в зависимости от генотипов гена *IL1RN VNTR*, Me (Q1–Q3), пг/мл

Цитокины, пг/мл	Контрольная группа, n=212	Все, n=84	A1A1, n=60	A1A2, n=12	A2A2, n=22	p
Группы	1	2	3	4	5	
IL-1 β	6,95 (1,24-15,92)	15,17 (4,33-31,81)	14,10 (3,50-30,40)	18,30 (4,50-32,80)	16,50 (4,80-31,81)	1-2<0,05 1,3,4-5>0,05
TNF- α	35,38 (12,19-50,85)	18,21 (8,22-44,17)	17,50 (7,40-42,60)	20,50 (6,70-48,40)	18,10 (10,10 - 43,20)	1-2>0,05 1,2,3,4-5>0,05
IL-4	5,55 (0,11-10,17)	105,61 (31,95-161,37)	103,60 (25,20-155,80)	90,90 (36,10-166,50)	119,40 (30,50 - 161,37)	1-2<0,05 3,4-5>0,05
IL-1Ra	90,50 (30,25-108,45)	184,11 (68,14-223,61)	154,20 (52,80-160,20)	145,30 (37,50-140,10)	191,70 (80,50 - 223,61)	1-2<0,05 1,2,3,4-5<0,05
INF- γ	34,80 (10,25-52,46)	52,15 (12,81-93,41)	66,70 (23,50-108,30)	83,70 (28,60-106,10)	37,40 (11,50 - 55,80)	1-2<0,05 3,4-5<0,05
IL-10	6,50 (0,50-12,41)	129,13 (65,11-201,55)	124,10 (60,80-200,20)	140,70 (66,70-219,80)	125,50 (60,50 - 180,90)	1-2<0,05 4-5>0,05

Примечание: p- статистическая значимость при сравнении между группами.

Пациенты с ХП и генотипом GA гена *TNFA *G-308A* отличались высокой продукцией IL-1 β , TNF- α , а также низкой выработкой IL-1Ra по сравнению с генотипом GG (Таблица 80).

Таблица 80. – Уровень цитокинов пациентов с пиелонефритом в зависимости от генотипов гена *TNFA *G-308A*, Me (Q1–Q3), пг/мл

Цитокины, пг/мл	Контрольная группа, n=212	Все, n=84	GG, n=73	GA, n=11	AA, n=0	p
Группы	1	2	3	4	5	
IL-1 β	6,95 (1,24-15,92)	15,17 (4,33-31,81)	9,10 (2,80-17,90)	18,30 (7,50-36,40)	-	1-2<0,05 1,3,4-5<0,05
TNF- α	35,38 (12,19-	18,21 (8,22-	15,90 (5,30-	33,20 (14,20-	-	1-2>0,05

	50,85)	44,17)	24,10)	48,40)		1,2,3-4<0,05
IL-1Ra	90,50 (30,25-108,45)	184,11 (68,14-223,61)	208,30 (75,40-223,61)	115,50 (30,10-130,80)	-	1-2<0,05 1,2,3-4<0,05
IL-10	6,50 (0,50-12,41)	129,13 (65,11-201,55)	135,50 (56,30-205,60)	140,70 (66,70-190,30)	-	1-2<0,05 4-5>0,05

Примечание: p- статистическая значимость при сравнении между группами.

4.4. Генетические варианты генов цитокинов и уровень цитокинов у пациентов с метаболическими заболеваниями (снижение минеральной плотности кости и ожирение)

4.4.1 Концентрация цитокинов в зависимости от генотипов у пациентов со снижением минеральной плотности кости

Обследовано 172 ребенка со снижением минеральной плотности кости (СМПК) без хронической патологии или с первичным СМПК. В этой группе наблюдались 73 пациента с переломами костей и без переломов 99 пациентов. Распределение по полу было одинаковым – 86 мальчиков и 86 девочек, средний возраст обследованных был сопоставим, медиана возраста составила 11,9 лет (9,10-13,50). Определение уровня цитокинов и генотипирование проведено всем пациентам со снижением минеральной плотности кости.

Исследование показало, что дети с генотипом ТТ гена *IL1B* C(+3953)Т со снижением минеральной плотности кости отличаются повышенной продукцией TNF- α по сравнению с генотипами СС и СТ (Таблица 81).

Таблица 81. – Уровень цитокинов пациентов со СМПК в зависимости от генотипов гена *IL1B* C(+3953)Т, Me (Q1–Q3), пг/мл

Цитокины, пг/мл	Контрольная группа, n=212	Все, n=167	СС, n=95	СТ, n=67	ТТ, n=5	p
Группы	1	2	3	4	5	
IL-1 β	6,95 (1,24-15,92)	1,88 (0,51-4,35)	1,80 (0,40-5,10)	1,86 (0,80-4,50)	1,90 (0,60 - 4,60)	1-2<0,05 1,3,4-5>0,05
TNF- α	35,38 (12,19-50,85)	4,66 (2,61-9,35)	3,80 (2,30-6,10)	3,70 (1,80-7,90)	6,90 (4,30 - 10,80)	1-2<0,05 1,2,3,4-5<0,05
IL-1Ra	90,50 (30,25-108,45)	107,50 (65,70-	102,80 (51,20-	112,50 (70,10-	106,30 (63,90 -	1-2<0,05 1,2,3,4-

		120,60)	117,80)	125,30)	119,50)	$p_5 > 0,05$
IL-10	6,50 (0,50-12,41)	15,81 (4,61-29,28)	14,80 (4,20-34,60)	17,50 (4,50-27,30)	15,90 (5,90-35,80)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{4-5} > 0,05$

Примечание: p- статистическая значимость при сравнении между группами.

Пациенты с генотипом A2A2 гена *IL1RN VNTR* и СМПК имели высокие показатели цитокинов IL-1 β , TNF- α , IL-1Ra, IL-10 (Таблица 82).

Таблица 82. – Уровень цитокинов пациентов со СМПК в зависимости от генотипов гена *IL1RN VNTR*, Me (Q1–Q3), пг/мл

Цитокины, пг/мл	Контрольная группа, n=212	Все, n=158	A1A1, n=113	A1A2, n=27	A2A2, n=18	p
Группы	1	2	3	4	5	
IL-1 β	6,95 (1,24-15,92)	1,67 (0,49-4,80)	1,10 (0,20-3,10)	1,20 (0,30-3,50)	3,90 (1,90 - 6,80)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1,3,4-5} < 0,05$
TNF- α	35,38 (12,19-50,85)	4,50 (2,33-9,67)	3,67 (2,20-6,20)	3,50 (1,40-7,50)	5,20 (3,90 - 11,30)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1,2,3,4-5} < 0,05$
IL-1Ra	90,50 (30,25-108,45)	104,20 (61,30-120,70)	80,80 (31,60-100,20)	91,20 (40,60-92,40)	118,50 (75,50 - 140,90)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1,2,3,4-5} < 0,05$
IL-10	6,50 (0,50-12,41)	16,20 (4,40-28,90)	10,20 (2,50-19,60)	12,80 (4,90-25,60)	20,90 (16,30 - 35,80)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1,2,3,4-5} < 0,05$

Примечание: p- статистическая значимость при сравнении между группами.

Дети и подростки с генотипом AA гена *TNFA *G-308A* со СМПК отличались высокой концентрацией IL-1 β , TNF- α и низкими значениями IL-1Ra по сравнению с генотипами GG и GA (Таблица 83).

Таблица 83. – Уровень цитокинов пациентов со СМПК в зависимости от генотипов гена *TNFA *G-308A*, Me (Q1–Q3), пг/мл

Цитокины, пг/мл	Контрольная группа, n=212	Все, n=119	GG, n=93	GA n=11	AA, n=15	p
Группы	1	2	3	4	5	
IL-1 β	6,95 (1,24-15,92)	1,80 (0,52-4,85)	1,30 (0,22-3,30)	1,18 (0,27-3,44)	3,88 (2,20 - 6,60)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1,3,4-5} < 0,05$
TNF- α	35,38 (12,19-50,85)	4,48 (2,21-9,80)	3,50 (2,10-6,10)	3,35 (1,12-7,34)	5,80 (3,90 - 11,80)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1,2,3,4-5} < 0,05$
IL-1Ra	90,50 (30,25-108,45)	109,50 (65,90-120,40)	120,50 (70,60-140,20)	118,20 (80,90-130,20)	50,50 (25,50 - 90,20)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1,2,3,4-5} < 0,05$

IL-10	6,50 (0,50-12,41)	16,55 (4,16-29,50)	15,50 (4,50-29,20)	12,30 (3,40-35,20)	16,40 (5,20-31,40)	1-2<0,05 1,2,3,4-5>0,05
-------	-------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	----------------------------

Примечание: p- статистическая значимость при сравнении между группами.

4.4.2. Концентрация цитокинов в зависимости от генотипов генов цитокинов у пациентов с ожирением

Изучение продукции цитокинов в зависимости от генотипов цитокинов у пациентов с ожирением показало, что при генотипе A2A2 гена *IL1RN* VNTR и генотипе GA гена *TNFA**G-308A наблюдается высокая продукция TNF- α (Таблица 84).

Таблица 84. – Уровень цитокинов пациентов с ожирением в зависимости от генотипов генов цитокинов, Me (Q1–Q3)

Генотипы гена <i>IL1B</i> C(+3953)T						
Цитокины, пг/мл	Контрольная группа, n=212	Все, n=100	CC, n=57	CT, n=33	TT, n=10	p
Группы	1	2	3	4	5	
TNF- α	35,38 (12,19-50,85)	57,81 (28,17-94,05)	52,19 (25,24-88,61)	44,94 (23,55-85,82)	66,15 (32,11-92,10)	1-2<0,05 1,2,3,4-5>0,05
Генотипы гена <i>IL1RN</i> VNTR						
Цитокины	Контрольная группа, n=212	Все, n=97	A1A1, n=61	A1A2, n=29	A2A2, n=7	p
TNF- α	35,38 (12,19-50,85)	55,81 (26,75-92,13)	42,15 (22,06-73,11)	51,22 (20,06-79,53)	68,37 (39,11-94,05)	1-2<0,05 1,2,3,4-5<0,05
Генотипы гена <i>TNFA</i> *G-308A						
Цитокины	Контрольная группа, n=212	Все, n=100	GG, n=80	GA, n=20	AA, n=0	p
TNF- α	35,38 (12,19-50,85)	57,81 (28,17-94,05)	43,82 (25,40-70,83)	69,77 (36,51-94,05)	-	1-2<0,05 1,2,3-4<0,05

Примечание: p- статистическая значимость при сравнении между группами.

Заключение

Таким образом, минорные генотипы гена *IL1B* C(+3953)T и *IL1RN* VNTR отличались высокой продукцией основных провоспалительных цитокинов, а также IL-1Ra, и часто низкой выработкой IL-10. Минорный генотип генетического

варианта *TNFA* *G-308A отличался высокой продукцией про- IL-1 β , TNF- α и низкой противовоспалительного IL-1Ra для большинства рассматриваемых заболеваний.

4.5. Ассоциации генетических вариантов генов цитокинов с изучаемыми заболеваниями

Проведен анализ вклада генетических вариантов генов – модификаторов иммунного ответа в формирование воспалительного процесса при изучаемых заболеваниях с различными патофизиологическими механизмами воспаления, их клиническими проявлениями и прогнозом. В результате исследования на первом этапе мы изучили частоту изучаемых генетических вариантов среди пациентов с заболеваниями по сравнению с контрольной группой. Было выявлено, что пациенты с хроническим пиелонефритом в 10 раз чаще имели генотип A2A2 гена *IL1RN VNTR* (OR=10,97; p=0,001) и в 1,8 раз чаще аллель A2 гена *IL1RN VNTR* (OR=1,84; p=0,018) по сравнению с контрольной группой. Аллель A гена *TNFA* G-308A регистрировался в 2,43 раза чаще в контрольной группе (OR=2,43; p=0,015). При муковисцидозе генотип A2A2 полиморфного варианта VNTR гена *IL1RN* регистрировался в 4,52 раза чаще (OR=4,52; p=0,043), а аллель A2 в 1,67 раз чаще (OR=1,67; p=0,043), по сравнению с контрольной группой. На фоне ОГЗ генотип A2A2 полиморфного варианта VNTR гена *IL1RN* встречался в 13 раз чаще (OR=13,21; p=0,001), аллель A2 в 2,16 раз чаще (OR=2,16; p=0,008) по сравнению с группой контроля. При целиакии, ХАИТ, СД 1 типа частоты генотипов не имели различий по сравнению с контрольной группой (Таблица 85).

Было показано, что при заболеваниях с инфекционно-зависимым механизмом воспаления (пиелонефрит, муковисцидоз, нейтропеническая лихорадка на фоне ОГЗ) генотип A2A2 и аллель A2 генетического варианта VNTR гена *IL1RN* наблюдаются чаще. При других заболеваниях ассоциаций выявлено не было.

Заключение

Таким образом, для заболеваний, где воспаление имеет особенности, связанные с этиологическим фактором и механизмами развития заболевания (микробный агент, аутоиммунный или метаболический процесс), установлены

значимые ассоциации генотипа A2A2 и аллеля A2 полиморфного маркера *IL1RN* VNTR с фенотипами микробно-воспалительных заболеваний – хронического пиелонефрита, хронического инфекционного процесса бронхо-легочной системы при муковисцидозе, а также фебрильной нейтропении на фоне онкогематологических заболеваний, что свидетельствует об общей генетической предрасположенности к развитию микробного воспаления.

Таблица 85. – Результаты анализа генетических вариантов генов цитокинов «случай-контроль» при отдельных заболеваниях

Генетические варианты	Заболевание/состояние	Частота аллелей и генотипов	Сравнение генотипы/аллели	OR, χ^2 , p
<i>IL1B</i> C(+3953)T	Хронический пиелонефрит/контроль	Генотип TT (ПТ) – 4%	CC vs TT	1,44 (0,86-24,1), $\chi^2=2,52$, p=0,284
		Генотип TT (контроль) – 8%		
		Аллель T (ПТ) – 18%	C vs T	0,62(0,32-1,23), $\chi^2=1,78$, p=0,180
		Аллель T(контроль) – 24%		
<i>IL1RN</i> VNTR	Хронический пиелонефрит /контроль	Генотип A2A2 (ПТ) – 22%	A1A1 vs A2A2	10,97 (2,87-41,94), $\chi^2 =21,15$, p=0,001
		Генотип A2A2 (контроль) – 2%		
		Аллель A2 (ПТ) – 29%	A1 vs A2	1,84 (1,10-3,09), $\chi^2=5,54$, p=0,018
		Аллель A2 (контроль) – 18%		
<i>TNFA</i> *G-308A	Хронический пиелонефрит /контроль	Генотип AA+GA (ПТ) – 13%	AA+GA vs GG	2,08 (0,93-4,71), $\chi^2=6,82$, p=0,033
		Генотип AA+GA (контроль) – 24%		
		Аллель A (ПТ) – 7%	A vs G	2,43 (1,16-5,14), $\chi^2=5,84$, p=0,015
		Аллель A (контроль) – 15%		
<i>IL1B</i> C(+3953)T	Муковисцидоз/контроль	Генотип TT (МВ) – 8%	CC vs TT	1,00 (0,53-1,86), $\chi^2=0,67$, p=0,717
		Генотип TT (контроль) – 8%		
		Аллель T (МВ) – 26%	C vs T	1,07(0,65-1,77), $\chi^2=0,30$, p=0,858
		Аллель T (контроль) – 24%		
<i>IL1RN</i> VNTR	Муковисцидоз/контроль	Генотип A2A2 (МВ) – 10%	A1A1 vs A2A2	4,52(1,09-18,78), $\chi^2=6,08$, p=0,048
		Генотип A2A2 (контроль) – 3%		
		Аллель A2 (МВ) – 27%	A1 vs A2	1,67(0,98-2,75), $\chi^2=4,07$, p=0,043
		Аллель A2 (контроль) – 18%		
<i>IL1B</i> C(+3953)T	ОГЗ/контроль	Генотип TT (ОГЗ) – 2%	CC vs TT	2,16 (0,34-13,55), $\chi^2=1,06$, p=0,590
		Генотип TT (контроль) – 8%		
		Аллель T (ОГЗ) – 21%	C vs T	1,21(0,66-2,21), $\chi^2=1,79$, p=0,180
		Аллель T (контроль) – 24%		
<i>IL1RN</i> VNTR	ОГЗ/контроль	Генотип A2A2 (ОГЗ) – 25%	A1A1 vs A2A2	13,21(3,29-53,08), $\chi^2=21,84$, p=0,001
		Генотип A2A2 (контроль) – 3%		
		Аллель A2 (ОГЗ) – 33%	A1 vs A2	2,16(1,20-3,90), $\chi^2=6,94$, p=0,008

		Аллель А2 (контроль) – 18%		
<i>TNFA</i> *G-308A	ОГЗ/контроль	Генотип AA+GA (ОГЗ) – 7% Генотип AA+GA (контроль) – 24%	AA+GA vs GG	1,75 (0,71-4,94), $\chi^2=1,37$, p=0,164
		Аллель А (ОГЗ) – 7% Аллель А (контроль) – 15%	A vs G	2,18(0,90-5,41), $\chi^2=2,90$, p=0,088
<i>IL1B</i> C(+3953)T	СД1/контроль	Генотип ТТ (СД1) – 6% Генотип ТТ (контроль) – 8%	CC vs TT	0,81 (0,49-1,35), $\chi^2=0,82$, p=0,664
		Аллель Т(СД1) – 28% Аллель Т (контроль) – 24%	C vs T	0,84(0,56-1,26), $\chi^2=0,62$, p=0,429
<i>IL1RN</i> VNTR	СД1/контроль	Генотип А2А2 (СД1) – 7% Генотип А2А2 (контроль) – 3%	A1A1 vs A2A2	0,36(0,09-1,39), $\chi^2=3,26$, p=0,196
		Аллель А2 (СД1) – 23% Аллель А2 (контроль) – 18%	A1 vs A2	0,74(0,47-1,16), $\chi^2=1,58$, p=0,208
<i>TNFA</i> G-308A	СД1/контроль	Генотип AA (СД1) – 5% Генотип AA (контроль) – 6%	AA vs GG	1,52 (0,82-2,84), $\chi^2=2,62$, p=0,270
		Аллель А (СД1) – 19% Аллель А (контроль) – 15%	A vs G	1,33(0,79-2,25), $\chi^2=1,04$, p=0,308
<i>IL1B</i> C(+3953)T	Ц/контроль	Генотип ТТ (Ц) – 7% Генотип ТТ (контроль) – 8%	CC vs TT	0,80 (0,41-1,57), $\chi^2=0,84$, p=0,656
		Аллель Т (Ц) – 22% Аллель Т (контроль) – 24%	C vs T	1,12(0,66-1,89), $\chi^2=0,10$, p=0,749
<i>IL1RN</i> VNTR	Ц/контроль	Генотип А2А2 (Ц) – 6% Генотип А2А2 (контроль) – 3%	A1A1 vs A2A2	0,37(0,08-1,69), $\chi^2=2,02$, p=0,365
		Аллель А2 (Ц) – 22% Аллель А2 (контроль) – 18%	A1 vs A2	0,79(0,45-1,39), $\chi^2=1,01$, p=0,315
<i>IL1B</i> C(+3953)T	ХАИТ/контроль	Генотип ТТ (ХАИТ) – 4% Генотип ТТ (контроль) – 8%	CC vs TT	0,85 (0,21-3,52), $\chi^2=2,09$, p=0,350
		Аллель Т (ХАИТ) – 18% Аллель Т (контроль) – 24%	C vs T	0,78(0,45-1,20), $\chi^2=0,06$, p=0,804
<i>IL1RN</i> VNTR	ХАИТ/контроль	Генотип А2А2 (ХАИТ) – 3% Генотип А2А2 (контроль) – 3%	A1A1 vs A2A2	1,68(0,83-3,39), $\chi^2=0,51$, p=0,777
		Аллель А2 (ХАИТ) – 22%	A1 vs A2	0,93(0,53-1,62), $\chi^2=2,42$, p=0,120

		Аллель А2 (контроль) – 18%		
<i>IL1B</i> C(+3953)T	СМПК/контроль	Генотип ТТ (СМПК) – 5% Генотип ТТ (контроль) – 8%	CC vs TT	0,99(0,58-1,70), $\chi^2=0,82$, p=0,665
		Аллель Т (СМПК) – 23% Аллель Т (контроль) – 24%	C vs T	0,94(0,61-1,45), $\chi^2=0,09$, p=0,759
<i>IL1RN</i> VNTR	СМПК/контроль	Генотип А2А2 (СМПК) – 7% Генотип А2А2 (контроль) – 3%	A1A1 vs A2A2	1,32(0,51-3,46), $\chi^2=0,43$, p=0,806
		Аллель А2 (СМПК) – 21% Аллель А2 (контроль) – 18%	A1 vs A2	1,11(0,68-1,82), $\chi^2=0,19$, p=0,664
<i>TNFA</i> G-308A	СМПК/контроль	Генотип АА (СМПК) – 5% Генотип АА (контроль) – 6%	AA vs GG	0,76(0,22-2,62), $\chi^2=0,72$, p=0,628
		Аллель А (СМПК) – 17% Аллель А (контроль) – 15%	A vs G	1,16(0,54-2,47), $\chi^2=0,55$, p=0,386
<i>IL1B</i> C(+3953)T	ОЖ/контроль	Генотип ТТ (ОЖ) – 8% Генотип ТТ (контроль) – 8%	CC vs TT	0,89(0,55-1,43), $\chi^2=1,46$, p=0,482
		Аллель Т (ОЖ) – 26% Аллель Т (контроль) – 24%	C vs T	1,11(0,59-2,11), $\chi^2=0,38$, p=0,327
<i>IL1RN</i> VNTR	ОЖ/контроль	Генотип А2А2 (ОЖ) – 5% Генотип А2А2 (контроль) – 3%	A1A1 vs A2A2	0,78(0,46-1,34), $\chi^2=1,92$, p=0,383
		Аллель А2 (ОЖ) – 20% Аллель А2 (контроль) – 18%	A1 vs A2	1,00(0,49-2,03), $\chi^2=0,36$, p=0,363
<i>TNFA</i> G-308A	ОЖ/контроль	Генотип АА (ОЖ) – 5% Генотип АА (контроль) – 6%	AA vs GG	0,76(0,22-2,62), $\chi^2=0,72$, p=0,628
		Аллель А (ОЖ) – 17% Аллель А (контроль) – 15%	A vs G	1,54(0,80-2,96), $\chi^2=0,51$, p=0,219

Примечание: % – ч наблюдаемых частота наблюдаемых генотипов и аллелей, p приведено для теста χ^2 .

4.6. Модели воспаления и влияние генов цитокинов на цитокиновую продукцию

Отдельные заболевания со сходным патогенезом объединяются в общие группы, чтобы подтвердить или опровергнуть рабочие гипотезы о сходных механизмах регуляции цитокиновой продукции. В настоящем исследовании проведен анализ продукции цитокинов при объединении отдельных заболеваний в общие группы, схожие по патогенетической и патофизиологической регуляции воспалительного процесса.

4.6.1. Концентрация цитокинов в зависимости от генотипов генов цитокинов у пациентов с аутоиммунной моделью воспаления

Анализ обследования 321 пациента с аутоиммунными заболеваниями (целиакия, ХАИТ, СД1 типа) показал, что пациенты с минорным генотипом ТТ гена *IL1B* C(+3953)Т и аутоиммунной моделью воспаления имеют высокую концентрацию двух провоспалительных цитокинов IL-1 β и TNF- α и наиболее высокие значения противовоспалительного IL-1Ra ($p < 0,05$) по сравнению с генотипами СС и СТ (Таблица 86).

Таблица 86. – Уровень цитокинов пациентов с аутоиммунной моделью воспаления (СД 1 типа, целиакия, ХАИТ) в зависимости от генотипов гена *IL1B* C(+3953)Т, Ме (Q1–Q3), пг/мл

Цитокины, пг/мл	Контрольная группа, n=212	Все, n=321	СС, n=204	СТ, n=105	ТТ, n=12	p
Группы	1	2	3	4	5	
Аутоиммунная модель воспаления на примере СД 1 типа, Целиакии и ХАИТ						
IL-1 β	6,95 (1,24-15,92)	168,50 (71,10-276,50)	140,80 (60,30-240,20)	160,50 (70,20-260,10)	200,20 (108,60-295,80)	1-2<0,05 1,3,4-5<0,05
TNF- α	35,38 (12,19-50,85)	99,05 (24,50-210,55)	80,40 (30,50-180,60)	75,60 (22,90-160,20)	140,60 (56,30-210,55)	1-2<0,05 1,2,3,4-5<0,05
Аутоиммунная модель воспаления на примере Целиакии и ХАИТ						
Цитокины	Контрольная группа, n=212	Все, n=194	СС, n=122	СТ, n=65	ТТ, n=7	p
IL-1Ra	90,50 (30,25-108,45)	65,50 (11,15-300,0)	54,80 (15,50-260,70)	68,40 (5,40-190,60)	190,10 (100,80-300,20)	1-2<0,05 1,2,3,4-5<0,05
IL-10	6,50 (0,50-	16,94 (3,51-	12,10 (2,43-	8,70 (1,60-	9,50 (5,40-	1-2<0,05

	12,41)	214,9)	180,40)	230,10)	200,70)	4-5>0,05
--	--------	--------	---------	---------	---------	----------

Примечание: p- статистическая значимость при сравнении между группами.

Дети с генотипом A2A2 гена *IL1RN* VNTR при аутоиммунной модели воспаления имели высокую концентрацию двух цитокинов IL-1 β и IL-1Ra с разнонаправленным действием (p<0,05) (Таблица 87).

Таблица 87. – Уровень цитокинов пациентов с аутоиммунной моделью воспаления (СД 1 типа, целиакия, ХАИТ) в зависимости от генотипов гена *IL1RN* VNTR, Me (Q1–Q3), пг/мл

Цитокины, пг/мл	Контрольная группа, n=212	Все, n=321	A1A1, n=205	A1A2, n=100	A2A2, n=16	p
Группы	1	2	3	4	5	
Аутоиммунная модель воспаления на примере СД 1 типа, Целиакии и ХАИТ						
IL-1 β	6,95 (1,24-15,92)	168,50 (71,10-276,50)	148,10 (67,20-210,80)	150,40 (50,60-230,80)	240,20 (115,40-276,50)	1-2<0,05 1,3,4-5<0,05
TNF- α	35,38 (12,19-50,85)	99,05 (24,50-210,55)	84,20 (26,10-190,40)	80,60 (25,40-210,20)	110,30 (36,30-180,80)	1-2<0,05 1,2,3,4-5>0,05
Аутоиммунная модель воспаления на примере Целиакии и ХАИТ						
Цитокины	Контрольная группа, n=212	Все, n=194	A1A1, n=121	A1A2, n=62	A2A2, n=11	p
IL-1Ra	90,50 (30,25-108,45)	65,50 (11,15-300,0)	60,20 (12,10-250,30)	40,40 (7,80-200,10)	170,50 (108,40-300,0)	1-2<0,05 1,2,3,4-5<0,05
IL-10	6,50 (0,50-12,41)	16,94 (3,51-214,9)	14,20 (3,50-200,10)	18,40 (2,40-170,10)	9,60 (1,40-220,70)	1-2<0,05 4-5>0,05

Примечание: p- статистическая значимость при сравнении между группами.

4.6.2. Концентрация цитокинов в зависимости от генотипов генов цитокинов у пациентов с микробной моделью воспаления

Анализ обследования 212 пациентов с микробной моделью воспаления (пиелонефрит, муковисцидоз) показал, что генотип TT гена *IL1B* C(+3953)T характеризуется высокой концентрацией всех провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF- α), высокими значениями IL-1Ra (p<0,05) (Таблица 88).

Таблица 88. – Уровень цитокинов пациентов с микробной моделью воспаления (пиелонефрит и муковисцидоз) в зависимости от генотипов гена *IL1B* C(+3953)T, Me (Q1–Q3), пг/мл

Цитокины, пг/мл	Контрольная группа, n=212	Все, n=105	СС, n=68	СТ, n=29	ТТ, n=8	p
Группы	1	2	3	4	5	
Микробная модель воспаления на примере пиелонефрита и муковисцидоза						
IL-1 β	6,95 (1,24-15,92)	22,80 (4,25-107,6)	15,40 (3,80-46,70)	26,50 (2,70-60,60)	48,20 (25,40-130,50)	1-2<0,05 1,3,4-5<0,05
TNF- α	35,38 (12,19-50,85)	50,95 (25,80-102,4)	20,45 (12,90-42,80)	33,80 (12,50-60,70)	68,20 (40,10-114,60)	1-2<0,05 1,2,3,4-5<0,05
IL-4	5,55 (0,11-10,17)	96,60 (27,95-161,37)	65,80 (14,20-120,70)	55,10 (12,30-106,20)	120,20 (43,10-180,60)	1-2<0,05 3,4-5<0,05
IL-1Ra	90,50 (30,25-108,45)	125,10 (30,14-220,60)	60,44 (10,80-89,40)	80,60 (15,80-90,30)	160,70 (68,30-240,60)	1-2>0,05 1,2,3,4-5<0,05
INF- γ	34,80 (10,25-52,46)	40,25 (11,38-76,27)	65,40 (20,10-80,20)	59,40 (21,30-95,60)	24,90 (13,90-48,20)	1-2>0,05 3,4-5<0,05
IL-10	6,50 (0,50-12,41)	98,45 (35,10-201,50)	92,80 (33,80-190,30)	98,40 (31,90-230,50)	99,50 (35,70-200,50)	1-2<0,05 4-5>0,05

Примечание: p- статистическая значимость при сравнении между группами.

Генотип A2A2 гена *IL1RN* VNTR при микробной модели воспаления характеризуется высокой концентрацией IL-1 β и IL-1Ra (p<0,05) (Таблица 89).

Таблица 89. – Уровень цитокинов пациентов с микробной моделью воспаления (пиелонефрит и муковисцидоз) в зависимости от генотипов гена *IL1RN* VNTR, Me (Q1–Q3), пг/мл

Цитокины, пг/мл	Контрольная группа, n=212	Все, n=105	A1A1, n=69	A1A2, n=17	A2A2, n=29	p
Группы	1	2	3	4	5	
Микробная модель воспаления на примере пиелонефрита и муковисцидоза						
IL-1 β	6,95 (1,24-15,92)	22,80 (4,25-107,6)	18,20 (5,40-40,10)	19,70 (2,30-40,50)	59,40 (42,20-130,50)	1-2<0,05 1,3,4-5<0,05
TNF- α	35,38 (12,19-50,85)	50,95 (25,80-102,4)	50,18 (22,50-102,80)	53,10 (22,10-100,30)	51,80 (20,90-100,50)	1-2<0,05 1,2,3,4-5>0,05
IL-1Ra	90,50 (30,25-108,45)	125,10 (30,14-220,60)	85,20 (20,37 - 99,10)	80,60 (35,80-90,30)	157,30 (54,60-220,60)	1-2>0,05 1,2,3,4-5<0,05
IL-10	6,50 (0,50-	98,45	93,60	105,10	99,20	1-2<0,05

	12,41)	(35,10- 201,50)	(28,10- 196,40)	(36,10- 230,50)	(39,20- 206,10)	4-5>0,05
--	--------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	----------

Примечание: p- статистическая значимость при сравнении между группами.

Пациенты с минорным генотипом ТТ гена *IL1B* C(+3953)Т с микробной моделью воспаления, включающей нейтропеническую лихорадку, отличались высокой продукцией всех провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF- α), высокими значениями IL-1Ra (p<0,05) на фоне минимальной выработки INF- γ (Таблица 90).

Таблица 90. – Уровень цитокинов пациентов с микробной моделью воспаления (пиелонефрит, муковисцидоз и нейтропеническая лихорадка) в зависимости от генотипов гена *IL1B* C(+3953)Т, Ме (Q1–Q3), пг/мл

Цитокины, пг/мл	Контрольная группа, n=212	Все, n=118	СС, n=76	СТ, n=33	ТТ, n=9	p
Группы	1	2	3	4	5	
Микробная модель воспаления на примере пиелонефрита, муковисцидоза и нейтропенической лихорадки						
IL-1 β	6,95 (1,24- 15,92)	42,50 (34,78- 187,14)	35,50 (31,80- 140,70)	46,10 (35,80- 167,50)	75,80 (60,80- 260,50)	1-2<0,05 1,3,4-5<0,05
TNF- α	35,38 (12,19- 50,85)	54,38 (27,40- 106,90)	24,80 (14,30- 52,18)	35,10 (15,40- 60,70)	69,75 (43,60- 114,60)	1-2<0,05 1,2,3,4- 5<0,05
IL-1Ra	90,50 (30,25- 108,45)	126,50 (29,79- 222,18)	64,80 (12,35- 89,40)	83,15 (17,50- 92,80)	163,18 (71,40- 244,28)	1-2>0,05 1,2,3,4- 5<0,05
IL-10	6,50 (0,50- 12,41)	96,33 (34,56- 213,20)	95,16 (34,50- 190,30)	100,20 (29,50- 234,10)	96,50 (37,70- 201,90)	1-2<0,05 4-5>0,05

Примечание: p- статистическая значимость при сравнении между группами.

Пациенты с генотипом А2А2 гена *IL1RN* VNTR и микробной моделью воспаления, включающей нейтропеническую лихорадку, характеризовались высокой продукцией IL-1 β и IL-1Ra (p<0,05) (Таблица 91).

Таблица 91. – Уровень цитокинов пациентов с микробной моделью воспаления (пиелонефрит, муковисцидоз, нейтропеническая лихорадка на фоне ОГЗ) в зависимости от генотипов гена *IL1RN* VNTR, Ме (Q1–Q3), пг/мл

Цитокины, пг/мл	Контрольная группа, n=212	Все, n=128	A1A1, n=76	A1A2, n=19	A2A2, n=33	p
--------------------	------------------------------	------------	------------	------------	---------------	---

Группы	1	2	3	4	5	
Микробная модель воспаления на примере пиелонефрита, муковисцидоза и нейтропенической лихорадки						
IL-1 β	6,95 (1,24-15,92)	82,80 (49,25-137,50)	58,20 (55,20-140,60)	68,40 (42,50-120,50)	100,40 (75,10-180,90)	1-2<0,05 1,3,4-5<0,05
TNF- α	35,38 (12,19-50,85)	47,79 (27,80-100,4)	50,58 (21,80-100,30)	54,70 (25,20-106,10)	56,30 (21,50-100,50)	1-2<0,05 1,2,3,4-5>0,05
IL-1Ra	90,50 (30,25-108,45)	115,40 (28,60-210,20)	81,90 (19,39 - 99,10)	75,60 (30,20-90,79)	147,10 (59,80-220,80)	1-2>0,05 1,2,3,4-5<0,05
IL-10	6,50 (0,50-12,41)	83,20 (30,40-190,50)	88,10 (24,90-176,40)	95,10 (29,10-208,50)	81,20 (30,20-210,60)	1-2<0,05 4-5>0,05

Примечание: p- статистическая значимость при сравнении между группами.

4.6.3. Концентрация цитокинов в зависимости от генотипов генов цитокинов у пациентов с метаболической моделью воспаления

Обследовано 267 детей и подростков. Пациенты с метаболическим воспалением и минорным генотипом TT гена *IL1B* C(+3953)T, а также генотипом A2A2 гена *IL1RN* VNTR и генотипом GA гена *TNFA* G-308A отличались высокой продукцией TNF- α (p<0,05), дети с генотипом AA гена *TNFA* G-308A были пациентами с СМПК, детей с ожирением и данным генотипом не было, поэтому значения TNF- α не изменились и соответствовали результатам когорты СМПК (Таблица 92).

Таблица 92. – Уровень цитокинов пациентов с метаболической моделью воспаления в зависимости от генотипов генов цитокинов, Me (Q1–Q3)

Генотипы гена <i>IL1B</i> C(+3953)T						
Цитокины, пг/мл	Контрольная группа, n=212	Все, n=267	CC, n=152	CT, n=100	TT, n=15	p
Группы	1	2	3	4	5	
TNF- α	35,38 (12,19-50,85)	27,55 (15,17-58,16)	22,80 (11,13-36,76)	21,83 (13,55-45,68)	46,80 (28,75-67,55)	1-2<0,05 1,2,3,4-5<0,05
Генотипы гена <i>IL1RN</i> VNTR						
Цитокины, пг/мл	Контрольная группа, n=212	Все, n=255	A1A1, n=174	A1A2, n=56	A2A2, n=25	p
TNF- α	35,38 (12,19-	25,44	20,45	23,19 (13,35-	37,82	1-2<0,05

	50,85)	(13,65-55,83)	(11,80-33,15)	35,17)	(22,31-58,83)	1,2,3-4,5<0,05
Генотипы гена <i>TNFA</i> G-308A						
Цитокины, пг/мл	Контрольная группа, n=212	Все, n=229	GG, n=173	GA, n=31	AA, n=15	p
TNF- α	35,38 (12,19-50,85)	35,15 (14,66-55,83)	21,85 (12,75-36,83)	37,82 (22,31-55,83)	7,90 (5,30 - 10,50)	2-3<0,05 1,2,3,4-5<0,05

Примечание: p- статистическая значимость при сравнении между группами.

Заключение

Пациенты с аутоиммунной моделью воспаления и минорным генотипом TT гена *IL1B* C(+3953)T характеризуется высокой продукцией двух основных провоспалительных цитокинов IL-1 β и TNF- α и противовоспалительного IL-1Ra. Дети с генотипом A2A2 гена *IL1RN* VNTR отличаются высокой выработкой IL-1 β и IL-1Ra с разнонаправленным механизмом действия.

Микробная модель воспаления при минорном генотипе TT гена *IL1B* C(+3953)T характеризуется высокой концентрацией всех провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF- α), высокими значениями IL-1Ra. Пациенты с генотипом A2A2 гена *IL1RN* VNTR при микробной модели воспаления (МВ и ХП), включающей нейтропеническую лихорадку, характеризовались высокой продукцией IL-1 β и IL-1Ra. Дети с генотипом GA гена *TNFA* G-308A с микробной моделью воспаления, включающей нейтропеническую лихорадку на фоне ОГЗ и пиелонефрит, имели значимо более высокие значения TNF- α , IL-1 β , а также низкую выработку IL-1Ra по сравнению с генотипом GG.

Метаболическая модель воспаления у пациентов с минорным генотипом TT гена *IL1B* C(+3953)T, генотипом A1A2 гена *IL1RN* VNTR и генотипами GA и AA гена *TNFA* G-308A характеризуется высокой продукцией TNF- α .

Таким образом, пациенты с вышеобозначенными генотипами имеют общие закономерности воспаления, при микробном воспалении среди них отмечается развитие наиболее мощного провоспалительного цитокинового каскада и угнетение интерферогенеза. На фоне аутоиммунной воспалительной модели происходит активация выработки двух мощных провоспалительных цитокинов IL-

1 β , TNF- α и противовоспалительного IL-1Ra, но в меньшей мере. Метаболическая модель воспаления отличается гиперпродукцией TNF- α .

4.7. Ассоциативный поиск риска реализации моделей воспаления в зависимости от полиморфизмов генов цитокинов

На следующем этапе исследования отдельные заболевания, сопоставимые по ведущему механизму воспалительного процесса, объединяли между собой в модели воспаления и проводили ассоциативный поиск с группой контроля и между моделями.

4.7.1. Аутоиммунная модель воспаления и контрольная группа

Сравнение генетических маркеров у пациентов с комплексным фенотипом: сахарный диабет 1 типа+целиакия+хронический аутоиммунный тиреоидит (СД 1 типа+Ц+ХАИТ) и контрольной группой не выявило ассоциаций (Таблица 93).

4.7.2. Лимфопролиферативная модель воспаления и контрольная группа

Ассоциативный поиск генетических маркеров у пациентов с лейкозом, характеризующим лимфопролиферативную модель воспаления, и контрольной группой обнаружил положительную ассоциацию генотипа A2A2 полиморфного варианта VNTR гена *IL1RN* (OR=13,21; p=0,001) и аллеля A2 полиморфного варианта VNTR гена *IL1RN* (OR=2,16; p=0,008) с лейкозом, у пациентов с лейкозом указанный генотип присутствовал в 8 раз чаще, аллель в 2 раза чаще по сравнению с группой контроля (Таблица 93).

4.7.3. Микробно-воспалительная модель и контрольная группа

Ассоциативный поиск генетических маркеров у пациентов с микробно-воспалительной моделью: пиелонефрит+муковисцидоз и контрольной группой выявил наличие положительной ассоциации аллеля A2 полиморфного варианта VNTR гена *IL1RN* (OR=1,76; p=0,011), у пациентов этой группы указанный аллель присутствовал в 1,76 раза чаще. Показана положительная ассоциация аллеля G полиморфного варианта G-308A гена *TNFA* (OR=2,43; p=0,014) с изучаемой моделью воспаления пиелонефрит+муковисцидоз (Таблица 93).

Ассоциативный поиск генетических маркеров у пациентов с микробной моделью: пиелонефрит+муковисцидоз+нетропеническая лихорадка на фоне ОГЗ (ПТ+МВ+ОГЗ) и группой контроля установил наличие положительной ассоциации генотипа A2A2 полиморфного варианта VNTR гена *IL1RN* (OR=2,44; p=0,036) и аллеля A2 полиморфного варианта VNTR гена *IL1RN* (OR=1,85; p=0,005) с комплексным фенотипом ПТ+МВ+ОГЗ, у пациентов этой группы указанный генотип и аллель присутствовали в 1,5 раза чаще. Показан увеличение риска реализации микробного воспаления для аллеля G полиморфного варианта G-308A гена *TNFA* (OR=2,30; p=0,007) (Таблица 93).

4.7.4. Метаболическая модель воспаления и контрольная группа

Сравнение генетических маркеров у пациентов с комплексным фенотипом: ожирение+снижение минеральной плотности кости (ОЖ+СМПК) и контрольной группой не выявило ассоциаций.

Заключение

По результатам проведенного ассоциативного поиска было показано увеличение риска реализации лимфопролиферативной и микробно-воспалительной модели по сравнению с контрольной группой среди пациентов с генотипом A2A2 и аллелем A2 полиморфного варианта VNTR гена *IL1RN*. Для аутоиммунной и метаболической моделей воспаления не было выявлено увеличения и снижения риска их реализации по сравнению с контрольной группой для изучаемых генетических вариантов генов цитокинов.

Таблица 93. – Результаты анализа генетических вариантов генов цитокинов «случай-контроль» при моделях воспаления

Генетические варианты	Заболевание/состояние	Частота аллелей и генотипов	Сравнение генотипы/аллели	OR, χ^2 , p
<i>Аутоиммунная воспалительная модель</i>				
<i>IL1B</i> C(+3953)T	Сахарный диабет 1 типа+целиакия+хронический аутоиммунный тиреоидит/контроль	Генотип TT (СД 1 типа+Ц+ХАИТ) – 6%	CC vs TT	1,01 (0,63-1,61), $\chi^2=0,01$, p=0,997
		Генотип TT (контроль) – 8%		
		Аллель T (СД 1 типа+Ц+ХАИТ) – 28%	C vs T	
<i>IL1RN</i> VNTR	Сахарный диабет 1 типа+целиакия+хронический аутоиммунный тиреоидит /контроль	Генотип A2A2 (СД 1 типа+Ц+ХАИТ) 7%	A1A1 vs A2A2	1,49 (0,60-3,59), $\chi^2=3,50$, p=0,173
		Генотип A2A2 (контроль) – 2%		
		Аллель A2 (СД 1 типа+Ц+ХАИТ) – 23%	A1 vs A2	
<i>TNFA</i> G-308A	Сахарный диабет 1 типа+целиакия+хронический аутоиммунный тиреоидит /контроль	Генотип AA (СД 1 типа+Ц+ХАИТ) – 5%	AA vs GG	0,66 (0,35-1,22), $\chi^2=2,62$, p=0,270
		Генотип AA (контроль) – 6%		
		Аллель A (СД 1 типа+Ц+ХАИТ) – 19%	A vs G	
<i>Микробно-воспалительная модель</i>				
<i>IL1B</i> C(+3953)T	Пиелонефрит+ муковисцидоз/контроль	Генотип TT (ПТ+МВ) – 5%	CC vs TT	0,78 (0,45-1,33), $\chi^2=1,24$, p=0,537
		Генотип TT (контроль) – 8%		
		Аллель T (ПТ+МВ) – 22%	C vs T	
<i>IL1RN</i> VNTR	Хронический пиелонефрит+ муковисцидоз /контроль	Генотип A2A2 (ПТ+МВ) – 17%	A1A1 vs A2A2	2,12 (1,18-5,31), $\chi^2=6,15$, p=0,013
		Генотип A2A2 (контроль) – 2%		
		Аллель A2 (ПТ+МВ) – 28%	A1 vs A2	
<i>TNFA</i> G-308A	Хронический пиелонефрит +	Аллель A2 (контроль) – 18%		2,08 (0,93-4,71), $\chi^2=6,82$, p=0,033
		Генотип AA+GA (ПТ+МВ) – 13%	AA+GA vs GG	

	муковисцидоз /контроль	Генотип AA+GA (контроль) – 24%		
		Аллель А (ПТ+МВ) – 7%	A vs G	2,43 (1,16-5,14), $\chi^2=5,84$, p=0,015
		Аллель А (контроль) – 15%		
<i>IL1B</i> C(+3953)T	Хронический пиелонефрит + муковисцидоз+ нейтропеническая лихорадка/контроль	Генотип ТТ (ПТ+МВ+ОГЗ) – 5%	CC vs TT	1,25 (0,75-2,06), $\chi^2=0,84$, p=0,656
		Генотип ТТ (контроль) – 8%		
		Аллель Т (ПТ+МВ+ОГЗ) – 22%	C vs T	1,17 (0,77-1,76), $\chi^2=0,45$, p=0,501
		Аллель Т (контроль) – 24%		
<i>IL1RN</i> VNTR	Хронический пиелонефрит + муковисцидоз+ нейтропеническая лихорадка /контроль	Генотип A2A2 (ПТ+МВ+ОГЗ) – 18%	A1A1 vs A2A2	2,44 (1,05-5,87), $\chi^2=4,39$, p=0,036
		Генотип A2A2 (контроль) – 2%		
		Аллель A2 (ПТ+МВ+ОГЗ) – 28%	A1 vs A2	1,85 (1,18-2,89), $\chi^2=7,58$, p=0,005
		Аллель A2 (контроль) – 18%		
<i>TNFA</i> G-308A	Хронический пиелонефрит + муковисцидоз+ нейтропеническая лихорадка /контроль	Генотип AA+GA (ПТ+МВ+ОГЗ) – 13%	AA+GA vs GG	2,00 (1,01-4,05), $\chi^2=3,66$, p=0,045
		Генотип AA+GA (контроль) – 24%		
		Аллель А (ПТ+МВ+ОГЗ) – 6%	A vs G	2,33 (1,24-4,42), $\chi^2=7,21$, p=0,007
		Аллель А (контроль) – 15%		
<i>Метаболическая модель воспаления</i>				
<i>IL1B</i> C(+3953)T	Ожирение+ снижение минеральной плотности кости/контроль	Генотип ТТ (ОЖ+СМПК) – 6%	CC vs TT	0,99 (0,60-1,63), $\chi^2=0,03$, p=0,987
		Генотип ТТ (контроль) – 8%		
		Аллель Т (ОЖ+СМПК) – 23%	C vs T	1,01 (0,67-1,50), $\chi^2=0,01$, p=0,973
		Аллель Т (контроль) – 24%		
<i>IL1RN</i> VNTR	Ожирение+ снижение минеральной плотности кости /контроль	Генотип A2A2 (ОЖ+СМПК) – 7%	A1A1 vs A2A2	0,79 (0,33-1,98), $\chi^2=0,38$, p=0,827
		Генотип A2A2 (контроль) – 2%		
		Аллель A2 (ОЖ+СМПК) – 21%	A1 vs A2	1,20 (0,76-1,90), $\chi^2=0,69$, p=0,407
		Аллель A2 (контроль) – 18%		
<i>TNFA</i> G-308A	Ожирение+ снижение минеральной плотности кости /контроль	Генотип AA (ОЖ+СМПК) – 5%	AA vs GG	0,84 (0,46-1,55), $\chi^2=1,26$, p=0,532
		Генотип AA (контроль) – 6%		
		Аллель А (ОЖ+СМПК) – 17%	A vs G	0,95 (0,57-1,58), $\chi^2=0,05$, p=0,827
		Аллель А (контроль) – 15%		

Примечание: % – частота наблюдаемых генотипов и аллелей, p приведено для теста χ^2 .

4.7.5. Сравнительный анализ заболеваний внутри моделей воспаления между собой

В дальнейшем проведен анализ между различными сочетаниями отдельных заболеваний, которые входят в состав различных воспалительных моделей.

Сравнение генетических маркеров у пациентов с моделями: целиакия+хронический аутоиммунный тиреоидит (Ц+ХАИТ) и ожирение+снижение минеральной плотности кости (ОЖ+СМПК) не выявило ассоциаций (Таблица 94). Это согласуется с вышеуказанными результатами, что данные фенотипы не отличались от контроля.

Ассоциативный поиск генетических маркеров у пациентов с моделями: хронический пиелонефрит+муковисцидоз (ПТ+МВ) и ожирение+снижение минеральной плотности кости (ОЖ+СМПК) показал наличие положительной ассоциации генотипа А2А2 полиморфного варианта VNTR гена *IL1RN* (OR=1,90; p=0,035) и аллеля А2 полиморфного варианта VNTR гена *IL1RN* (OR=1,50; p=0,013) с моделью хронический пиелонефрит+муковисцидоз, у пациентов этой группы указанный аллель присутствовал в 1,5 раза чаще. Показана положительная ассоциация аллеля А полиморфного варианта G-308A гена *TNFA* (OR=2,30; p=0,007) с комплексным фенотипом ожирение+остеопороз, у обладателей данного комплексного фенотипа аллель А регистрировался в 3 раза чаще (Таблица 99). Данный анализ подтвердил вклад VNTR полиморфизма гена *IL1RN* в развитие микробной модели воспаления и различие этих двух моделей воспаления – микробной и метаболической между собой.

Сравнение генетических маркеров у пациентов с ожирением и моделью пациентов с муковисцидозом и хроническим пиелонефритом (МВ+ХП) выявило положительную ассоциацию генотипа А2А2 полиморфного варианта VNTR гена *IL1RN* (OR=2,61; p=0,024) с моделью МВ+ХП, у обладателей представленной модели генотип А2А2 регистрировался в 2,61 раза чаще по сравнению с детьми, имевшими монофенотип ожирения.

Сравнение генетических маркеров у пациентов с сахарным диабетом 1 типа (СД 1 типа) и моделью МВ+ХП выявило положительную ассоциацию между с

генотипом ТТ полиморфного варианта *IL1B* C(+3953)T (OR=1,57; p=0,025) с ПТ+МВ, а также положительную ассоциацию с генотипом А2А2 полиморфного варианта VNTR гена *IL1RN* (OR=2,76; p=0,001), а также аллеля А2, который регистрировался в 2,13 раза чаще (2,13; p=0,002).

Ассоциативный поиск генетических маркеров у пациентов с моделями: целиакия+аутоиммунный тиреозит и хронический пиелонефрит+муковисцидоз показал наличие положительной ассоциаций для генотипа А2А2 полиморфного варианта VNTR гена *IL1RN* (OR=3,91; p=0,001) и аллеля А2 полиморфного варианта VNTR гена *IL1RN* (OR=1,64; p=0,006) с моделью хронический пиелонефрит+муковисцидоз.

Анализ генетических маркеров у пациентов с моделями: ожирение+снижение минеральной плотности кости (ОЖ+СМПК) и онкогематологическими заболеваниями (ОГЗ) выявил наличие положительной ассоциации генотипа А2А2 полиморфного варианта VNTR гена *IL1RN* (OR=3,28; p=0,002) и аллеля А2 полиморфного варианта VNTR гена *IL1RN* (OR=1,85; p=0,010) с ОГЗ, у пациентов с ОГЗ указанный генотип присутствовал в 3,28 раза чаще, а аллель в 1,85 раза чаще по сравнению с моделью: ОЖ+СМПК.

Сравнение генетических маркеров у пациентов с онкогематологическими заболеваниями и группами пациентов с муковисцидозом и хроническим пиелонефритом (МВ+ХП - пример микробной модели воспаления) не выявило ассоциаций (Таблица 94), что подчеркивает общность патогенеза и свидетельствует о возможности объединения нейтропенической лихорадки на фоне онкогематологических заболеваний, муковисцидоза и пиелонефрита в единую микробно-воспалительную модель.

Заключение

При сравнительном анализе лимфопролиферативной модели, которую представлял острый лейкоз, и пиелонефрита с муковисцидозом, как классических представителей «микробно-воспалительной модели» не было обнаружено статистически значимых различий, что свидетельствует об однотипности патогенетических воспалительных изменений и правомочности рассматривать

данные заболевания в качестве единой микробно-воспалительной модели. Вероятно, за счет наличия у больных лейкозом фебрильной нейтропении лимфопролиферативный тип воспаления можно рассматривать и как микробно-воспалительный.

При поиске ассоциаций с группой всех фенотипов микробно - воспалительной модели (хронический пиелонефрит, хроническое поражение легких при МВ и фебрильная нейтропения на фоне онкогематологических заболеваний) зарегистрировано значимое увеличение частоты аллеля *A2* и генотипа *A2A2* гена *IL1RN*VNTR* в группе больных с микробно-воспалительной моделью, что свидетельствует об ассоциации аллеля *A2* и генотипа *A2A2* с повышенным риском развития микробно-воспалительного фенотипа. Генотип *GG* и аллель *G* гена *TNFA*G-308A* ассоциирован с риском реализации микробного воспаления.

Таким образом, в проведенном исследовании показано, что при заболеваниях, где роль микробного воспаления является основной в патогенезе, определяет качество, продолжительность жизни, характер течения болезни, реализацию осложнений и ответ на терапию, получены статистически значимые ассоциативные связи с генотипом *A2A2* и аллелем *A2* гена *IL1RN VNTR*. Для всех заболеваний этой модели воспаления показано увеличение риска реализации болезни для детей с генотипом *A2A2* гена *IL1RN VNTR* по сравнению с контрольной выборкой. То есть для заболеваний, характеризующихся микробно - воспалительным процессом, характерны общие генетические маркеры, детерминирующие характер цитокинового воспаления.

Таблица 94. – Результаты сравнительного анализа генетических вариантов генов цитокинов при отдельных заболеваниях, объединенных в комплексные фенотипы по ведущему механизму воспаления

Генетические варианты	Заболевание/состояние	Частота аллелей и генотипов	Сравнение генотипы/аллели	OR, χ^2 , p
<i>Микробно-воспалительные и метаболические заболевания</i>				
<i>IL1RN VNTR</i>	Пиелонефрит+ муковисцидоз/Ожирение+ снижение минеральной плотности кости	Генотип A2A2 (ПТ+МВ) – 20%	A1A1 vs A2A2	1,90 (1,04-3,46), $\chi^2=4,42$, p=0,035
		Генотип A2A2 (ОЖ+СМПК) – 9%		
		Аллель A2 (ПТ+МВ) – 38%	A1 vs A2	1,50 (1,09-2,07), $\chi^2=6,16$, p=0,013
		Аллель A2 (ОЖ+СМПК) – 20%		
<i>TNFA G-308A</i>	Пиелонефрит+ муковисцидоз/Ожирение+ снижение минеральной плотности кости	Генотип AA+GA (ПТ+МВ) – 15%	AA+GA vs GG	1,76 (0,86-1,63), $\chi^2=2,80$, p=0,094
		Генотип AA+GA (ОЖ+СМПК) – 27%		
		Аллель A (ПТ+МВ) – 6%	A vs G	2,30 (1,19-4,52), $\chi^2=7,19$, p=0,007
		Аллель A (ОЖ+СМПК) – 17%		
<i>IL1RN VNTR</i>	Пиелонефрит+ муковисцидоз/Ожирение	Генотип A2A2 (ПТ+МВ) – 20%	A1A1 vs A2A2	2,61 (1,04-6,78), $\chi^2=6,06$, p=0,048
		Генотип A2A2 (ОЖ) – 5%		
		Аллель A2 (ПТ+МВ) – 38%	A1 vs A2	1,38 (0,90-2,11), $\chi^2=2,37$, p=0,123
		Аллель A2 (ОЖ) – 28%		
<i>Микробно-воспалительные и аутоиммунные заболевания</i>				
<i>IL1B C(+3953)T</i>	Пиелонефрит+ муковисцидоз/Сахарный диабет 1 типа	Генотип TT (ПТ+МВ) – 63%	CC+CT vs TT	1,57 (1,03-2,58), $\chi^2=4,97$, p=0,025
		Генотип TT (СД 1 типа) – 52%		
		Аллель T (ПТ+МВ) – 22%	C vs T	1,38 (0,99-1,93), $\chi^2=3,83$, p=0,050
		Аллель T (СД 1 типа) – 28%		
<i>IL1RN VNTR</i>	Пиелонефрит+ муковисцидоз/Сахарный диабет 1 типа	Генотип A2A2 (ПТ+МВ) – 20%	A1A1 vs A2A2	2,76 (1,42-5,41), $\chi^2=12,23$, p=0,001
		Генотип A2A2 (СД 1 типа) – 7%		
		Аллель A2 (ПТ+МВ) – 38%	A1 vs A2	2,13 (1,22-4,68), $\chi^2=10,48$, p=0,002
		Аллель A2 (СД 1 типа) – 23%		
<i>IL1RN VNTR</i>	Пиелонефрит+ муковисцидоз/ Целиакия+ хронический аутоиммунный тиреоидит	Генотип A2A2 (ПТ+МВ) – 20%	A1A1 vs A2A2	3,91 (1,72-9,13), $\chi^2=13,85$, p=0,001
		Генотип A2A2 (Ц+ХАИТ) – 10%		
		Аллель A2 (ПТ+МВ) – 38%	A1 vs A2	1,64 (1,15-2,35), $\chi^2=7,50$, p=0,006
		Аллель A2 (Ц+ХАИТ) – 22%		
<i>Лимфопролиферативные и метаболические заболевания</i>				

<i>IL1RN VNTR</i>	Онкогематологические заболевания/Ожирение+ снижение минеральной плотности кости	Генотип A2A2 (ОГЗ) – 40%	A1A1 vs A2A2	3,28 (1,48-7,23), $\chi^2=11,93$, p=0,003
		Генотип A2A2 (ОЖ+СМПК) – 9%		
		Аллель A2 (ОГЗ) – 33%	A1 vs A2	1,85 (1,14-2,98), $\chi^2=6,47$, p=0,010
		Аллель A2 (ОЖ+СМПК) – 20%		

Примечание: % – частота наблюдаемых генотипов и аллелей, p приведено для теста χ^2 .

4.7.6. Сравнительный анализ различных моделей воспаления между собой

В дальнейшем проведен сравнительный анализ полиморфных маркеров генов цитокинов между моделями воспаления, и моделей с контрольной группой.

Ассоциативный поиск генетических маркеров у пациентов с моделями: хронический пиелонефрит+муковисцидоз+нейтропеническая лихорадка на фоне онкогематологических заболеваний (МВ+ПТ+ОГЗ) и сахарный диабет 1 типа+целиакия+хронический аутоиммунный тиреоидит (СД 1 типа+Ц+ХАИТ) показал наличие положительной ассоциации генотипа А2А2 полиморфного варианта VNTR гена *IL1RN* (OR=3,64; p=0,001) и аллеля А2 полиморфного варианта VNTR гена *IL1RN* (OR=1,50; p=0,002) с микробной моделью воспаления (МВ+ПТ+ОГЗ), у пациентов этой группы указанный генотип и аллель присутствовали в 3,64 раза и 1,5 раза чаще, соответственно. Показана положительная ассоциация генотипа GG (OR=3,04; p=0,001) и аллеля G (OR=3,11; p=0,001) полиморфного варианта G-308A гена *TNFA* для обладателей микробной модели воспаления (МВ+ПТ+ОГЗ) (Таблица 95).

Ассоциативный поиск генетических маркеров у пациентов с микробной и метаболической моделями воспаления выявил наличие положительной ассоциации генотипа А2А2 полиморфного варианта VNTR гена *IL1RN* (OR=2,18; p=0,004) и аллеля А2 полиморфного варианта VNTR гена *IL1RN* (OR=1,58; p=0,002) с микробной воспалительной моделью. Выявлена положительная ассоциация аллеля А полиморфного варианта G-308A гена *TNFA* с метаболическим воспалением (OR=2,21; p=0,003).

Ассоциативный поиск генетических маркеров у пациентов с аутоиммунной (СД 1 типа+Ц+ХАИТ) и метаболической (ОЖ+СМПК) моделями воспаления установил наличие положительной ассоциации генотипов GG+GA (OR=1,81; p=0,018) полиморфного варианта G-308A гена *TNFA* для аутоиммунной модели, где частота встречаемости представленных генотипов больше в 1,81 раза.

Заключение

Сравнительный анализ микробной и аутоиммунной моделей воспаления выявил следующие отличия. Генотип A2A2 и аллель A2 *IL1RN* VNTR чаще встречались при микробной модели воспаления, как и аллель G гена *TNFA**G-308A.

Ассоциативный поиск между микробной и метаболической моделями воспаления показал более высокую частоту генотипа A2A2 и аллеля A2 *IL1RN* VNTR на фоне микробной модели воспаления. Аллель A гена *TNFA**G-308A чаще встречался при метаболической модели воспаления.

При анализе аутоиммунной модели воспаления и метаболической модели было показано наличие достоверных отличий частот генотипов GA+AA гена *TNFA* G-308A. Сочетание генотипов GA+AA встречалось при аутоиммунной модели воспаления в 30 % случаев, а метаболической воспалительной модели в 13% случаев.

Таким образом, микробная модель отличается частотой аллелей и генотипов генетического варианта *IL1RN* VNTR, регулирующих развитие иммунного ответа и воспалительного процесса. Аутоиммунная, микробная и метаболическая воспалительная модели характеризуются различными частотами генотипов гена *TNFA* G-308A.

Таблица 95. – Результаты сравнительного анализа генетических вариантов генов цитокинов при моделях воспаления между собой

Генетические варианты	Заболевание/состояние	Частота аллелей и генотипов	Сравнение генотипы/аллели	OR, χ^2 , p
<i>Сравнение микробной и аутоиммунной моделей воспаления</i>				
IL1RN VNTR	МВ+ПТ+ОГЗ/ СД1 типа+Ц+ХАИТ	Генотип А2А2 (МВ+ПТ+ОГЗ) – 16%	А1А1 vs А2А2	3,64 (2,12-6,26), $\chi^2=30,78$, p=0,001
		Генотип А2А2 (СД1 типа+Ц+ХАИТ) – 6%		
TNFA G-308A	МВ+ПТ+ОГЗ/ СД1 типа+Ц+ХАИТ	Аллель А2 (МВ+ПТ+ОГЗ) – 28%	А1 vs А2	1,50 (1,15-1,96), $\chi^2=9,44$, p=0,002
		Аллель А2 (СД1 типа+Ц+ХАИТ) – 23%		
TNFA G-308A	МВ+ПТ+ОГЗ/ СД1 типа+Ц+ХАИТ	Генотип АА+ГА (МВ+ПТ+ОГЗ) – 87%	АА+ГА vs GG	3,04 (1,66-5,62), $\chi^2=18,06$, p=0,001
		Генотип АА+ГА (СД1 типа+Ц+ХАИТ) – 70%		
TNFA G-308A	МВ+ПТ+ОГЗ/ СД1 типа+Ц+ХАИТ	Аллель А (МВ+ПТ+ОГЗ) – 6%	А vs G	3,11 (1,78-5,47), $\chi^2=17,96$, p=0,001
		Аллель А (СД1 типа+Ц+ХАИТ) – 19%		
<i>Сравнение микробной и метаболической моделей воспаления</i>				
IL1RN VNTR	МВ+ПТ+ОГЗ/ ОЖ+СМПК	Генотип А2А2 (МВ+ПТ+ОГЗ) – 16%	А1А1 vs А2А2	2,18 (1,25-3,81), $\chi^2=10,04$, p=0,007
		Генотип А2А2 (ОЖ+СМПК) – 9%		
TNFA G-308A	МВ+ПТ+ОГЗ/ ОЖ+СМПК	Аллель А2 (МВ+ПТ+ОГЗ) – 28%	А1 vs А2	1,58 (1,17-2,13), $\chi^2=8,06$, p=0,004
		Аллель А2 (ОЖ+СМПК) – 20%		
TNFA G-308A	МВ+ПТ+ОГЗ/ ОЖ+СМПК	Генотип АА+ГА (МВ+ПТ+ОГЗ) – 87%	АА+ГА vs GG	1,68 (0,93-3,08), $\chi^2=2,85$, p=0,091
		Генотип АА+ГА (ОЖ+СМПК) – 87%		
TNFA G-308A	МВ+ПТ+ОГЗ/ ОЖ+СМПК	Аллель А (МВ+ПТ+ОГЗ) – 6%	А vs G	2,21 (1,08-3,84), $\chi^2=8,63$, p=0,003
		Аллель А (ОЖ+СМПК) – 17%		
<i>Сравнение аутоиммунной и метаболической моделей воспаления</i>				
TNFA G-308A	СД1 типа+Ц+ХАИТ / ОЖ+СМПК	Генотип GG+ГА (СД1 типа+Ц+ХАИТ) – 30%	GG+ГА vs AA	1,81 (1,10-2,97), $\chi^2=5,55$, p=0,018
		Генотип GG+ГА (ОЖ+СМПК) – 13%		
TNFA G-308A	СД1 типа+Ц+ХАИТ / ОЖ+СМПК	Аллель А (СД1 типа+Ц+ХАИТ) – 19%	А vs G	0,71 (0,47-1,08), $\chi^2=2,53$, p=0,112
		Аллель А (ОЖ+СМПК) – 17%		

Примечание: % – частота наблюдаемых генотипов и аллелей, p приведено для теста χ^2 .

4.8. Общие осложнения изучаемых заболеваний и вклад генов цитокинов в их развитие

4.8.1. Нарушение функции почек: уровень цитокинов в зависимости от генотипов

Проанализирована цитокиновая продукция на фоне нарушение функции почек (НФП) при СД 1 типа, пиелонефрите, онкогематологических заболеваниях в зависимости от генотипов генов цитокинов. В группу с НФП включено 65 пациентов: 26 детей с нефропатий на фоне СД 1 типа (14 мальчиков (53,8%) и 12 (46,2%)), 19 детей с нарушением функции почек на фоне онкогематологических заболеваний (12 мальчиков (63,2%) и 7 девочек (36,8%)), 20 пациентов с ХП и НФП (8 мальчиков (40%) и 12 девочек (60%)).

Показано, что дети с минорным генотипом ТТ гена *IL1B* C(+3953)Т с нарушением функции почек (НФП) отличаются максимальным уровнем всех провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF- α) и IL-1Ra (Таблица 96). Пациенты с сохранной функцией почек (СФП) не имели отличий цитокинового профиля в зависимости от генотипа.

Таблица 96. – Уровень цитокинов пациентов с нарушением функции почек и сохранной функции почек в зависимости от генотипов гена *IL1B* C(+3953)Т, Ме (Q1–Q3), пг/мл

Цитокины, пг/мл	Контрольная группа, n=212	НФП, n=65	СС, n=44	СТ, n=16	ТТ, n=5	р
Группы	1	2	3	4	5	
IL-1 β	6,95 (1,24-15,92)	209,80 (124,20-240,50)	140,5 (90,40-170,30)	140,20 (82,60-160,70)	220,30 (180,40-240,50)	1-2<0,05 1,3,4-5<0,05
TNF- α	35,38 (12,19-50,85)	100,40 (69,30-123,70)	80,40 (28,0-75,0)	70,20 (42,10-90,60)	108,40 (70,90-130,50)	1-2<0,05 1,3,4-5<0,05
IL-1Ra	90,50 (30,25-108,45)	127,20 (38,30-190,50)	87,20 (30,10-120,30)	80,60 (35,20-100,50)	127,30 (70,20-190,50)	1-2>0,05 3,4-5<0,05

Цитокины	Контрольная группа, n=212	СФП, n=261	СС, n=150	СТ, n=96	ТТ, n=15	p
группы	1	2	3	4	5	
IL-1 β	6,95 (1,24-15,92)	105,20 (60,80-130,90)	110,10 (65,20-140,20)	99,40 (52,50-130,50)	100,80 (62,80-130,70)	1- 2<0,05 1,3,4- 5>0,05
TNF- α	35,38 (12,19-50,85)	55,30 (28,70-74,40)	50,70 (22,50-75,30)	52,80 (22,60-70,30)	61,70 (30,40-80,50)	1- 2<0,05 3,4- 5>0,05
IL-1Ra	90,50 (30,25-108,45)	120,90 (40,60-200,80)	125,60 (40,40 - 210,80)	110,65 (35,30-200,90)	130,80 (48,20-196,20)	1- 2>0,05 1,2,3,4- 5>0,05

Примечание: p- статистическая значимость при сравнении между группами.

НФП – нарушение функции почек; СФП – сохранная функция почек.

Зарегистрировано, что пациенты с генотипом A2A2 гена *IL1RN VNTR* с нарушенной функцией почек имели высокие значения IL-1 β и IL-1Ra по сравнению с обладателями генотипов A1A1 и A1A2 (Таблица 97). Пациенты с сохранной функцией почек не имели достоверных отличий концентрации цитокинов в зависимости от генотипов.

Таблица 97. – Уровень цитокинов пациентов с нарушением функции почек и сохранной функцией почек в зависимости от генотипов гена *IL1RN VNTR*, Me (Q1–Q3), пг/мл

Цитокины, пг/мл	Контрольная группа, n=212	НФП, n=65	A1A1, n=43	A1A2, n=10	A2A2, n=12	p
Группы	1	2	3	4	5	
IL-1 β	6,95 (1,24-15,92)	211,30 (120,30-247,20)	143,80 (92,60-170,50)	144,50 (70,80-160,20)	210,70 (160,20-240,50)	1- 2<0,05 1,3,4- 5<0,05
TNF- α	35,38 (12,19-50,85)	106,90 (64,10-127,50)	96,20 (58,0-125,0)	100,80 (72,80-120,40)	104,30 (75,30-118,40)	1- 2<0,05 1,3,4- 5>0,05
IL-1Ra	90,50 (30,25-108,45)	125,80 (35,60-194,58)	80,20 (30,10-120,30)	88,20 (25,80-100,50)	135,30 (60,20-190,50)	1- 2>0,05 3,4- 5<0,05
Цитокины,	Контрольная	СФП,	A1A1,	A1A2,	A2A2, n=9	p

пг/мл	группа, n=212	n=243	n=142	n=92		
Группы	1	2	3	4	5	
IL-1 β	6,95 (1,24-15,92)	114,70 (62,50-134,50)	115,60 (70,60-150,30)	122,40 (52,60-133,20)	116,30 (61,20-137,20)	1- 2<0,05 1,3,4- 5>0,05
TNF- α	35,38 (12,19-50,85)	52,60 (22,40-71,90)	50,90 (21,50-77,80)	48,40 (30,10-60,50)	54,10 (23,50-75,20)	1- 2<0,05 3,4- 5>0,05
IL-1Ra	90,50 (30,25-108,45)	123,30 (44,10-210,30)	125,40 (40,80 - 212,70)	110,50 (48,50-204,80)	128,30 (45,50-200,30)	1- 2>0,05 1,2,3,4- 5>0,05

Примечание: p- статистическая значимость при сравнении между группами.

Пациенты с генотипом GA гена *TNFA**G-308A характеризуются более высокой продукцией IL-1 β и TNF- α и низким содержанием IL-1Ra по сравнению с генотипом GG (Таблица 98).

Таблица 98. – Уровень цитокинов пациентов с нарушением функции почек и сохранной функцией почек в зависимости от генотипов гена *TNFA**G-308A, Me (Q1–Q3), пг/мл

Цитокины, пг/мл	Контрольная группа, n=212	НФП, n=65	GG, n=45	GA, n=20	AA, n=0	p
Группы	1	2	3	4	5	
IL-1 β	6,95 (1,24-15,92)	195,80 (100,60-240,90)	140,20 (70,40-160,80)	220,80 (126,30-240,90)	-	1- 2<0,05 1,3- 4<0,05
TNF- α	35,38 (12,19-50,85)	97,40 (60,30-138,50)	75,40 (35,90-100,40)	118,30 (70,20-138,50)	-	1- 2<0,05 1,3- 4<0,05
IL-1Ra	90,50 (30,25-108,45)	114,60 (28,20-179,60)	120,70 (75,40-179,60)	70,50 (25,70-90,80)	-	1- 2>0,05 3- 4<0,05
Цитокины, пг/мл	Контрольная группа, n=212	СФП, n=140	GG, n=89	GA, n=42	AA, n=9	p
Группы	1	2	3	4	5	
IL-1 β	6,95 (1,24-15,92)	114,60 (56,70-138,20)	112,80 (63,10-142,70)	121,70 (51,40-138,40)	115,90 (55,50-133,50)	1- 2<0,05 1,3,4- 5>0,05

TNF- α	35,38 (12,19-50,85)	58,90 (31,20-76,80)	62,50 (22,50-79,10)	56,20 (33,60-80,90)	59,90 (30,30-75,70)	1- 2<0,05 3,4- 5>0,05
IL-1Ra	90,50 (30,25-108,45)	180,27 (37,10-210,20)	166,20 (35,80 - 220,15)	189,20 (42,40-206,30)	185,70 (38,50-208,40)	1- 2>0,05 1,2,3,4- 5>0,05

Примечание: p- статистическая значимость при сравнении между группами.

4.8.2. Фенотип «Артериальная гипертензия» и уровень цитокинов в зависимости от генотипов

Фенотип «Артериальная гипертензия (АГ)» включал 63 пациента с данным осложнением на фоне СД 1 типа, пиелонефрита и ожирения: АГ на фоне СД 1 типа реализовалась у 26 детей с СД 1 типа (14 мальчиков (53,8%) и 12 девочек (46,2%)), на фоне ХП у 9 пациентов (3 мальчиков (30,0%) и 6 девочек (70%)), при ожирении у 28 человек (18 мальчиков (64%) и 10 девочек (36%).

Уровень IL-1 β и IL-4 анализировали у пациентов с АГ на фоне СД 1 типа и хронического пиелонефрита, а уровень TNF- α при всех нозологиях, осложненных АГ – СД 1 типа, хроническом пиелонефрите, ожирении.

Выявлено, что наличие генотипа ТТ гена *IL1B* C(+3953)Т при АГ отличается значимо более высокой концентрацией IL-1 β и TNF- α по сравнению с генотипами СС и СТ. Лица без АГ не имели достоверных отличий уровня цитокинов в зависимости от генотипов гена *IL1B* C(+3953)Т. Пациенты с генотипом А2А2 гена *IL1RN* VNTR с АГ имели значимо более высокую концентрацию TNF- α . При отсутствии АГ значимых изменений содержания цитокинов в зависимости от генотипов гена *IL1RN* VNTR не обнаружено. Наличие генотипа GA гена *TNFA* *G-308A с АГ характеризуется значимо более высокой продукцией TNF- α по сравнению с генотипом GG (Таблица 99).

Таблица 99. – Характеристика продукции провоспалительных цитокинов у пациентов с артериальной гипертензией и без неё в зависимости от генотипов генов цитокинов, пг/мл, Me (Q1–Q3)

Генотипы гена <i>IL1B</i> C(+3953)Т						
Цитокины	Контроль,	Все с АГ	СС	СТ	ТТ	p

	n=212					
Группы	1	2	3	4	5	
IL-1 β	6,95 (1,24-15,92)	84,20 (31,80-126,70), n=35	60,10 (17,40-80,20), n=21	73,80 (25,80-86,20), n=10	108,10 (70,50-148,90), n=4	1- 2<0,05 3,4- 5<0,05
TNF- α	35,38 (12,19-50,85)	84,80 (50,20-100,80), n=63	45,10 (24,80-62,60), n=40	53,20 (26,10-70,30), n=17	95,10 (76,80-120,30), n=6	1- 2<0,05 3,4- 5<0,05
		Все без АГ,	СС	СТ	ТТ	
IL-1 β	6,95 (1,24-15,92)	134,80 (76,20-166,30), n=102	136,81 (71,25-160,10), n=73	135,40 (81,80-168,90), n=24	133,50 (73,40-180,30) n=5	1- 2<0,05 3,4- 5>0,05
TNF- α	35,38 (12,19-50,85)	45,80 (23,80-66,50), n=159	46,30 (22,18-66,10), n=101	45,50 (25,90-68,30), n=45	43,80 (24,20-65,60) n=13	1- 2<0,05 3,4- 5>0,05
Генотипы гена <i>IL1RN</i> VNTR						
Цитокины, пг/мл	Контроль, n=212	Все с АГ	A1A1	A1A2	A2A2	p
IL-1 β	6,95 (1,24-15,92)	84,20 (31,80-126,70), n=35	65,50 (20,30-100,10), n=12	86,30 (28,20-106,70), n=14	98,10 (38,70-135,20), n=9	1- 2<0,05 3,4- 5>0,05
TNF- α	35,38 (12,19-50,85)	84,80 (50,20-100,80), n=63	47,60 (26,20-68,10), n=22	48,70 (21,60-65,20), n=29	103,80 (79,10-129,10), n=12	1- 2<0,05 3,4- 5<0,05
		Все без АГ,	A1A1	A1A2	A2A2	
IL-1 β	6,95 (1,24-15,92)	134,80 (76,20-166,30), n=102	132,50 (75,10-168,60), n=67	138,30 (74,20-162,70), n=21	134,70 (76,10-167,90) n=14	1- 2<0,05 3,4- 5>0,05
TNF- α	35,38 (12,19-50,85)	45,80 (23,80-66,50), n=159	44,80 (25,40-66,80), n=99	46,20 (24,70-68,10), n=39	45,30 (21,60-63,20) n=21	1- 2<0,05 3,4- 5>0,05
Генотипы гена <i>TNFA</i> G-308A						
Цитокины, пг/мл	Контроль, n=212	Все с АГ	GG	GA	AA	p
IL-1 β	6,95 (1,24-15,92)	84,20 (31,80-126,70), n=35	83,20 (30,80-120,30), n=23	85,80 (35,30-134,90), n=12	n=0	1- 2<0,05 3,4- 5>0,05
TNF- α	35,38	84,80	41,10	92,40	n=0	1-

	(12,19-50,85)	(50,20-100,80), n=63	(20,30-62,80), n=42	(55,80-110,80), n=21		2<0,05 3,4- 5<0,05
Цитокины, пг/мл	Контроль, n=212	Все без АГ	GG	GA	AA	p
IL-1 β	6,95 (1,24-15,92)	134,80 (76,20-166,30), n=102	138,50 (71,80-170,30), n=76	130,70 (78,50-161,20), n=26	n=0	1- 2<0,05 3,4- 5>0,05
TNF- α	35,38 (12,19-50,85)	45,80 (23,80-66,50), n=159	48,10 (23,80-68,10), n=131	43,60 (23,20-61,90), n=28	n=0	1- 2<0,05 3,4- 5>0,05

Примечание: p- статистическая значимость при сравнении между группами.

4.8.3. Фенотип «Грамотрицательная бактериальная инфекция» и уровень цитокинов в зависимости от генотипов

Фенотип «граммотрицательная бактериальная инфекция (ГБИ)» включал 122 пациента: 69 детей с муковисцидозом (33 мальчика (47%) и 36 девочек (53%)), 39 пациентов при хроническом пиелонефрите (17 мальчиков (44%) и 22 девочки (56%)), 14 детей с онкогематологическими заболеваниями (8 мальчиков (60%) и 6 девочек (40%)).

Показано, что пациенты с минорным генотипом ТТ гена *IL1B* C(+3953)Т с ГБИ имеют значимо высокую концентрацию IL-1 β по сравнению с генотипами СС и СТ (Таблица 100). Пациенты без ГБИ не имели отличий цитокинового профиля в зависимости от генотипов гена *IL1B* C(+3953)Т.

Таблица 100. – Уровень цитокинов пациентов с ГБИ и без неё в зависимости от генотипов гена *IL1B* C(+3953)Т, Ме (Q1–Q3), пг/мл

Цитокины, пг/мл	Контрольная группа, n=212	ГБИ, n=122	СС, n=75	СТ, n=38	ТТ, n=9	p
Группы	1	2	3	4	5	
IL-1 β	6,95 (1,24-15,92)	105,10 (68,70-157,80)	70,5 (39,10-120,50)	80,40 (45,30-133,60)	100,30 (80,20-168,30)	1- 2<0,05 1,3,4- 5<0,05
TNF- α	35,38 (12,19-50,85)	68,20 (32,10-108,20)	65,10 (31,80-106,30)	72,40 (33,60-110,40)	67,30 (32,70-102,30)	1- 2<0,05 1,3,4- 5>0,05
IL-1Ra	90,50 (30,25-	80,50	83,70	78,40	81,50	1-

	108,45)	(37,10-101,30)	(30,10-100,40)	(33,10-90,50)	(45,20-108,60)	2>0,05 3,4- 5>0,05
Цитокины, пг/мл	Контрольная группа, n=212	Без ГБИ, n=114	СС, n=76	СТ, n=31	ТТ, n=7	p
Группы	1	2	3	4	5	
IL-1β	6,95 (1,24-15,92)	71,80 (47,60-128,10)	70,50 (43,80-130,20)	68,50 (54,20-120,80)	73,30 (46,40-126,30)	1- 2<0,05 1,3,4- 5>0,05
TNF-α	35,38 (12,19-50,85)	20,80 (13,60-53,40)	22,50 (13,20-55,60)	20,30 (10,40-47,80)	19,10 (10,90-50,60)	1- 2<0,05 3,4- 5>0,05
IL-1Ra	90,50 (30,25-108,45)	81,50 (21,70-126,10)	83,30 (20,90 -130,30)	80,40 (18,70-110,70)	77,40 (25,50-124,70)	1- 2>0,05 1,2,3,4- 5>0,05

Примечание: p- статистическая значимость при сравнении между группами.

Пациенты с генотипом A2A2 гена *IL1RN VNTR* и ГБИ имели более высокую продукцию провоспалительных цитокинов IL-1β и TNF-α по сравнению с генотипами A1A1 и A1A2. Пациенты с генотипом A2A2 гена *IL1RN VNTR* без грамотрицательной инфекции имели высокую концентрацию IL-1Ra по сравнению с генотипами A1A1 и A1A2 (Таблица 101).

Таблица 101. – Уровень цитокинов пациентов с ГБИ и без неё в зависимости от генотипов гена *IL1RN VNTR*, Me (Q1–Q3), пг/мл

Цитокины, пг/мл	Контрольная группа, n=212	ГБИ, n=122	A1A1, n=67	A1A2, n=21	A2A2, n=34	p
Группы	1	2	3	4	5	
IL-1β	6,95 (1,24-15,92)	105,10 (68,70-157,80)	61,80 (32,60-100,10)	74,30 (35,80-120,40)	112,80 (86,40-160,40)	1- 2<0,05 1,3,4- 5<0,05
TNF-α	35,38 (12,19-50,85)	68,20 (32,10-108,20)	46,20 (20,80-70,10)	35,10 (18,20-60,10)	72,70 (49,50-108,20)	1- 2<0,05 1,3,4- 5<0,05
IL-1Ra	90,50 (30,25-108,45)	80,50 (37,10-101,30)	80,20 (34,90-102,60)	81,40 (38,60-100,30)	82,90 (36,90-98,50)	1- 2>0,05 3,4- 5>0,05
Цитокины,	Контрольная	Без ГБИ,	A1A1,	A1A2,	A2A2,	p

пг/мл	группа, n=212	n=114	n=75	n=20	n=19	
Группы	1	2	3	4	5	
IL-1 β	6,95 (1,24-15,92)	71,80 (47,60-128,10)	74,30 (40,50-127,90)	77,40 (48,10-130,50)	67,90 (39,80-128,10)	1- 2<0,05 1,3,4- 5>0,05
TNF- α	35,38 (12,19-50,85)	20,80 (13,60-53,40)	21,80 (12,70-53,50)	20,90 (15,20-50,20)	19,70 (13,10-57,90)	1- 2<0,05 3,4- 5>0,05
IL-1Ra	90,50 (30,25-108,45)	81,50 (21,70-126,10)	51,40 (11,20 - 80,10)	40,20 (5,90-60,40)	96,30 (61,90-137,10)	1- 2>0,05 1,2,3,4- 5<0,05

Примечание: p- статистическая значимость при сравнении между группами.

Дети с генотипом GA гена *TNFA* G-308A с ГБИ характеризуются значимо более высокой продукцией TNF- α и IL-1 β по сравнению с генотипом GG (Таблица 102).

Таблица 102. – Уровень цитокинов пациентов с ГБИ и без неё в зависимости от генотипов гена *TNFA* G-308A, Me (Q1–Q3), пг/мл

Цитокины, пг/мл	Контрольная группа, n=212	ГБИ, n=122	GG, n=93	GA, n=29	AA, n=0	p
Группы	1	2	3	4	5	
IL-1 β	6,95 (1,24-15,92)	118,50 (70,50-160,20)	62,40 (30,20-100,80)	130,20 (80,10-160,80)	-	1-2<0,05 1,3,4- 5<0,05
TNF- α	35,38 (12,19-50,85)	65,80 (30,50-114,10)	35,80 (13,70-64,70)	73,90 (40,80-120,60)	-	1-2<0,05 1,3,4- 5<0,05
IL-1Ra	90,50 (30,25-108,45)	84,20 (26,60-118,70)	85,70 (27,90-122,20)	82,90 (36,10-105,80)	-	1-2>0,05 3,4- 5>0,05
Цитокины, пг/мл	Контрольная группа, n=212	Без ГБИ, n=78	GG, n=68	GA, n=10	AA, n=0	p
Группы	1	2	3	4	5	
IL-1 β	6,95 (1,24-15,92)	66,30 (41,20-118,90)	65,50 (40,20-122,10)	68,90 (42,60-110,80)	-	1-2<0,05 1,3,4- 5>0,05
TNF- α	35,38 (12,19-50,85)	22,30 (15,10-56,10)	19,30 (11,40-53,50)	25,40 (17,30-59,40)	-	1-2<0,05 3,4- 5>0,05
IL-1Ra	90,50 (30,25-108,45)	76,90 (21,60-113,10)	78,10 (21,50 - 100,90)	75,90 (18,30-127,80)	-	1-2>0,05 1,2,3,4- 5>0,05

Примечание: p- статистическая значимость при сравнении между группами.

Заключение

Было показано, что пациенты фенотипом «нарушение функции почек» и минорным генотипом ТТ гена *IL1B* C(+3953)Т характеризуется максимальной выработкой всех провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF- α) и IL-1Ra. При генотипе А2А2 гена *IL1RN* VNTR наблюдается гиперпродукция IL-1 β и IL-1Ra. При генотипе GA гена *TNFA* G-308A отмечается высокий уровень TNF- α и IL-1 β и низкий – IL-1Ra.

Фенотип «Артериальная гипертензия», как осложнение ряда заболеваний, при наличии минорного генотипа ТТ гена *IL1B* C(+3953)Т отличается гиперпродукцией IL-1 β и TNF- α . Генотип А2А2 гена *IL1RN* VNTR и генотип GA гена *TNFA* G-308A ассоциированы с гиперпродукцией TNF- α .

Пациенты с граммотрицательной бактериальной инфекцией и минорным генотипом ТТ гена *IL1B* C(+3953)Т имеют высокую концентрацию IL-1 β . Дети с генотипом А2А2 гена *IL1RN* VNTR характеризуются высоким уровнем IL-1 β и TNF- α . Генотип GA гена *TNFA* G-308A отличает значимо более высокое содержание TNF- α и IL-1 β .

Что касается генетического контроля, то наличие генотипов ТТ гена *IL1B* C(+3953)Т и А2А2 гена *IL1RN* VNTR имеет наибольший вклад в реализацию выявленного цитокинового дисбаланса в виде повышения уровня основных провоспалительных цитокинов.

Резюме

Анализ отдельных заболеваний, общих моделей воспаления и осложнений в зависимости от цитокинового статуса и генотипов генов, ответственных за их продукцию, цитокинов показал, что пациенты с минорным генотипом ТТ гена *IL1B* C(+3953)Т имеют значимо более высокую продукцию основных провоспалительных цитокинов IL-1 β и TNF- α , а также высокий уровень противовоспалительного цитокина IL-1Ra. При генотипе А2А2 гена *IL1RN* VNTR также отмечена высокая концентрация IL-1 β и IL-1Ra. Пациенты с генотипом GA гена *TNFA* G-308A характеризуются более высокой продукцией основных

провоспалительных цитокинов TNF- α и IL-1 β . Все выявленные особенности вносят вклад в реализацию патогенетически значимых количественных и качественных признаков изучаемых заболеваний, определяя их течение, развитие осложнений и неблагоприятные исходы.

4.9. Ассоциативный поиск между критическими состояниями и общими осложнениями воспалительных моделей с генами цитокинов

В дальнейшем для проведения ассоциативного поиска были выбраны состояния, угрожающие жизни пациентов в будущем или уже реализовавшиеся как острые критические состояния.

4.9.1. Фенотип: нарушение функции почек

Нарушение функции почек (далее - нефропатия) может иметь место при хроническом пиелонефрите, на фоне диабета 1 типа развивается диабетическая нефропатия, острые нарушения функции почек наблюдаются при химиотерапии терапии онкогематологических заболеваний, а также на фоне фебрильной нейтропении, сепсиса в структуре полиорганной недостаточности.

Поиск ассоциаций с генами модификаторами иммунного ответа и наличием нарушений функции почек для когорты пациентов с лейкозом не дал результатов при сопоставлении групп с нарушением и без нарушения функции почек между собой. Сравнение группы пациентов с нарушением функции почек и контрольной группой показало наличие положительной ассоциации генотипа A2A2 (OR=20,89; $p=0,001$) и аллеля A2 (OR=3,05; $p=0,021$) полиморфного варианта VNTR гена *IL1RN* с нарушением функции почек (Таблица 103).

Сравнение групп пациентов с ОГЗ и нарушением функции почек, и пиелонефритом, сопровождающимся нарушением функции почек, не выявило значимых ассоциаций, что связано с однотипностью изменений и преобладанием микробно-воспалительного механизма в реализации почечной недостаточности на фоне онкогематологических заболеваний и пиелонефрита.

Сравнение групп пациентов с нарушением функции почек на фоне пиелонефрита и нарушением функции почек у пациентов с сахарным диабетом 1 типа выявило положительную ассоциацию с генотипом A2A2 (OR=15,71; $p=0,001$)

и аллелем A2 (OR=4,31; p=0,001) полиморфного варианта VNTR гена *IL1RN* для пиелонефрита с нарушением функции почек. Полученный результат свидетельствует о разных механизмах при аутоиммунном процессе и пиелонефрите, приводящих к нарушению функции почек.

Сравнение групп пациентов с нарушением функции почек на фоне ОГЗ и нарушением функции почек у пациентов с сахарным диабетом 1 типа выявило положительную ассоциацию с генотипом A2A2 (OR=8,53; p=0,005) полиморфного варианта VNTR гена *IL1RN* для ОГЗ с нарушением функции почек.

Сравнение контрольной группы и пациентов с сахарным диабетом, пиелонефритом, онкогематологическими заболеваниями, сопровождающимися нарушением функции почек выявило положительную ассоциацию с генотипом A2A2 (OR=7,29; p=0,007) и аллелем A2 (OR=1,84; p=0,012) полиморфного варианта VNTR гена *IL1RN* для пациентов с нефропатией на фоне реализации различных патологических фенотипов (диабет, пиелонефрит, онкогематологические заболевания), представляющих собой разные модели воспаления (аутоиммунное, микробное, лимфопролиферативное).

Анализ цитокинового статуса в зависимости от генотипов генов, ответственных за их продукцию цитокинов, на примере отдельных заболеваний, общих воспалительных моделей и осложнений, показал, что дети с минорным генотипом TT гена *IL1B* C(+3953)T имеют значимо более высокую продукцию основных провоспалительных цитокинов IL-1 β и TNF- α , а также высокий уровень противовоспалительного цитокина IL-1Ra, с генотипом A2A2 гена *IL1RN* VNTR также характеризуются активной выработкой IL-1 β и IL-1Ra. Пациенты с генотипом GG гена *TNFA* G-308A характеризуются более высокой продукцией основных провоспалительных цитокинов IL-1 β и TNF- α , что вносит вклад в реализацию патогенетически значимых количественных и качественных признаков изучаемых заболеваний, влияя на их течение, развитие осложнений и неблагоприятных исходов.

Генотип A2A2 и аллель A2 *IL1RN* VNTR чаще встречались при микробной модели воспаления. Аллель G гена *TNFA* G-308A чаще регистрировался при

микробной модели воспаления. При анализе аутоиммунной модели воспаления и метаболической модели было показано наличие достоверных отличий частот генотипов GA+AA гена *TNFA* G-308A.

Таблица 103. – Результаты сравнительного анализа генетических вариантов генов цитокинов при общих фенотипах осложнений «случай-случай» и «случай-контроль»: нарушение функции почек

Генетические варианты	Заболевание/состояние	Частота аллелей и генотипов	Сравнение генотипы/аллели	OR, χ^2 , p
<i>Фенотип: нефропатия</i>				
<i>IL1RN VNTR</i>	Контроль / ОГЗ+нефропатия	Генотип A2A2 (Контроль) – 1%	A1A1 vs A2A2	20,89 (2,70-196,5), $\chi^2=18,13$, p=0,001
		Генотип A2A2 (ОГЗ+нефропатия) – 30%		
<i>IL1RN VNTR</i>	ПТ+нефропатия/ СД1 типа +нефропатия	Аллель A2 (Контроль) – 18%	A1 vs A2	3,05 (1,15-8,02), $\chi^2=5,28$, p=0,021
		Аллель A2 (ОГЗ+нефропатия) – 43%		
<i>IL1RN VNTR</i>	ПТ+нефропатия/ СД1 типа +нефропатия	Генотип A2A2 (ПТ+нефропатия) – 45%	A1A1 vs A2A2	15,71 (3,87-67,59), $\chi^2=26,39$, p=0,001
		Генотип A2A2 (СД1 типа +нефропатия) – 5%		
<i>IL1RN VNTR</i>	ПТ+нефропатия/ СД1 типа +нефропатия	Аллель A2 (ПТ+нефропатия) – 57%	A1 vs A2	4,31 (1,98-9,43), $\chi^2=15,84$, p=0,001
		Аллель A2 (СД1 типа +нефропатия) – 22%		
<i>IL1RN VNTR</i>	ОГЗ+нефропатия/ СД1 типа +нефропатия	Генотип A2A2 (ОГЗ+нефропатия) – 30%	A1A1 vs A2A2	8,53 (1,56-47,23), $\chi^2=10,58$, p=0,005
<i>IL1RN VNTR</i>	Контроль/ все заболевания с нефропатией	Генотип A2A2 (Контроль) – 1%	A1A1 vs A2A2	7,29 (1,57-46,72), $\chi^2=9,98$, p=0,007
		Генотип A2A2 (все с нефропатией) – 5%		
<i>IL1RN VNTR</i>	Контроль/ все заболевания с нефропатией	Аллель A2 (Контроль) – 18%	A1 vs A2	1,84 (1,13-3,00), $\chi^2=6,25$, p=0,012
		Аллель A2 (все с нефропатией) – 43%		

Примечание: % – частота наблюдаемых генотипов и аллелей, p приведено для теста χ^2 .

4.9.2. Фенотип: артериальная гипертензия

Сравнение частоты аллельных вариантов при ожирении и пиелонефрите в сочетании с артериальной гипертензией (ОЖ и ПТ+АГ) и ожирении и хроническим пиелонефритом без артериальной гипертензии (ОЖ и ХП без АГ), не выявило различий встречаемости генотипов у обладателей патологических фенотипов с наличием и отсутствием макрососудистых осложнений.

Ассоциативный анализ не выявил отличий частот генотипов и аллелей изучаемых генетических маркеров воспалительного ответа между пациентами с артериальной гипертензией на фоне ожирения (ОЖ+АГ) и пиелонефрита (ПТ+АГ).

Сравнение частот генотипов и аллелей генетических вариантов генов, регулирующих иммунный ответ, при ожирении и хроническом пиелонефрите, осложненных артериальной гипертензией и контрольной группой выявило увеличение частоты генотипа A2A2 (OR=8,46; p=0,003) и аллеля A2 (OR=2,12; p=0,021) генетического варианта VNTR гена *IL1RN* на фоне осложненного течения хронического метаболического воспаления (ожирение) и микробно-воспалительного (пиелонефрит) реализацией макрососудистых осложнений в виде артериальной гипертензии (Таблица 104). Ассоциативный анализ не выявил взаимосвязи между частотами генотипов и аллелей генетических вариантов генов, регулирующих иммунный ответ, при ожирении, пиелонефрите и диабете, осложненных артериальной гипертензией (ОЖ+ПТ+СД1 типа+АГ), при сравнении с контрольной группой, а также с пациентами без артериальной гипертензии.

Таблица 104. – Результаты сравнительного анализа генетических вариантов генов цитокинов при общих фенотипах осложнений «случай-случай» и «случай-контроль»: артериальная гипертензия

Генетические варианты	Заболевание/состояние	Частота аллелей и генотипов	Сравнение генотипы/аллели	OR, χ^2 , p
<i>Фенотип: артериальная гипертензия</i>				
IL1RN VNTR	ОЖ и ПТ+АГ/ контроль	Генотип A2A2 (ОЖ и ПТ+АГ) – 20%	A1A1 vs A2A2	8,46 (1,92-37,35), $\chi^2=8,51$, p=0,003
		Генотип A2A2 (контроль) – 2%		
		Аллель A2 (ОЖ и ПТ+АГ) – 29%	A1 vs A2	2,12 (1,11-4,05), $\chi^2=5,27$, p=0,021
		Аллель A2 (контроль) – 18%		

Примечание: % – частота наблюдаемых генотипов и аллелей, p приведено для теста χ^2

4.9.3. Фенотип: грамотрицательная бактериальная инфекция

На следующем этапе работы были проанализированы заболевания, сопровождающиеся хронической колонизацией грамотрицательными бактериями (хронический пиелонефрит, муковисцидоз), и заболевания, сопровождающиеся бактериальной колонизацией вторично на фоне прогрессирования иммунодефицита за счет иммуносупрессивной терапии, такие как онкогематологические заболевания, течение которых осложняется фебрильной нейтропенией, сопряженной с бактериальной колонизацией и манифестации септического процесса. Для перечисленных заболеваний, на сегодняшний день доказан негативный вклад бактериальной инфекции: уменьшение медианы выживаемости для муковисцидоза, прогрессирование нарушения функции почек для хронического пиелонефрита, развитие сепсиса и рост летальности на фоне онкогематологических заболеваний, осложненных вторичной бактериальной инфекцией.

Ассоциативный поиск в группе больных муковисцидозом с синегнойной инфекцией и группе контроля не дал результатов, однако сравнение группы пациентов с наличием синегнойной палочки на фоне хронического пиелонефрита и муковисцидоза (MB+ХП+*Ps.aer*) с контрольной группой показало наличие положительной ассоциации генотипа A2A2 (OR=8,74; p=0,005) полиморфного варианта VNTR гена *IL1RN* с хронической колонизацией синегнойной палочки (Таблица 105).

Показано, что аллель A2 генетического варианта *IL1B* C(+3953)T реже наследуется детьми, у которых хронический пиелонефрит вызван *E.coli* (OR=0,40; p=0,046). Установлена ассоциация генотипа A2A2 генетического варианта *IL1RN* VNTR с колонизацией *E. coli* на фоне ХП OR=13,71; p=0,001). Установлено, что аллель A генетического варианта *TNFA**G-308A значимо реже встречается у лиц с колонизацией кишечной палочкой на фоне ХП (OR=0,20; p=0,029). Генотип A2A2 (OR=24,17; p=0,001) и аллель A2 (OR=2,96; p=0,013) гена *IL1RN* VNTR увеличивают риск колонизации *Klebsiella spp.* при сравнении с группой контроля.

Таким образом, было показано, что генотип A2A2 и аллель A2 полиморфного варианта VNTR гена *IL1RN* ассоциированы с грамотрицательной бактериальной колонизацией на фоне хронического пиелонефрита и муковисцидоза.

Заключение

Таким образом, частоты генотипов изучаемых генетических вариантов генов цитокинов на фоне однотипных осложнений отличаются в зависимости от этиологии и ведущего механизма воспаления, который характерен для конкретного заболевания. Так, частоты генотипов генетического варианта VNTR гена *IL1RN* при нарушении функции почек на фоне онкогематологических заболеваний и пиелонефритом характеризуются однотипным распределением генотипов, которое отличается от нефропатии на фоне СД 1 типа.

В свою очередь, объединение группы пациентов, которые реализовали нефропатию на фоне различных по патогенезу заболеваний (диабет, пиелонефрит, онкогематологические заболевания) и сопоставление частот генотипов по сравнению с контрольной группой показало увеличение частоты генотипа A2A2 генетического варианта VNTR гена *IL1RN* на фоне нефропатии. Полученные результаты могут иметь значение для прогнозирования снижения функции почек при данных заболеваниях, выделения групп риска и проведение превентивных мер.

На примере микробной и метаболической моделей воспаления, осложненных артериальной гипертензией, была обнаружена связь с генотипом A2A2 генетического варианта VNTR гена *IL1RN*.

Показано, что микробное воспаление, вызванное грамотрицательной бактериальной микрофлорой, чаще встречается при генотипе A2A2 полиморфного варианта VNTR гена *IL1RN*.

Таблица 105. – Результаты сравнительного анализа генетических вариантов генов цитокинов при общих фенотипах осложнений «случай-случай» и «случай-контроль»: грамотрицательная бактериальная инфекция

Генетические варианты	Заболевание/состояние	Частота аллелей и генотипов	Сравнение генотипы/аллели	OR, χ^2 , p
<i>Фенотип: грамотрицательная бактериальная инфекция</i>				
IL1RN VNTR	MB+XII+ <i>Ps.aer</i> /контроль	Генотип A2A2 (MB+XII+ <i>Ps.aer</i>) – 24%	A1A1 vs A2A2	8,74 (1,62-62,46), $\chi^2=7,69$, p=0,005
		Генотип A2A2 (контроль) – 2%		
		Аллель A2 (MB+XII+ <i>Ps.aer</i>) – 39%	A1 vs A2	1,57 (0,84-2,92), $\chi^2=1,85$, p=0,173
		Аллель A2 (контроль) – 18%		
IL1B C(+3953)T	XII+ <i>E.coli</i> /контроль	Аллель T (XII+ <i>E.coli</i>) – 12%	C vs T	0,40 (0,15-0,99), $\chi^2=3,97$, p=0,046
		Аллель T (контроль) – 25%		
IL1RN VNTR	XII+ <i>E.coli</i> /контроль	Генотип A2A2 (XII+ <i>E.coli</i>) – 24%	A1A1 vs A2A2	10,34 (1,76-78,50), $\chi^2=8,31$, p=0,003
		Генотип A2A2 (контроль) – 2%		
TNFA G-308A	XII+ <i>E.coli</i> /контроль	Аллель A (XII+ <i>E.coli</i>) – 3%	A vs G	0,20 (0,03-0,88), $\chi^2=4,76$, p=0,029
		Аллель A (контроль) – 6%		
IL1RN VNTR	XII+ <i>Klebsiella spp.</i> /контроль	Генотип A2A2 (XII+ <i>Klebsiella spp.</i>) – 36%	A1A1 vs A2A2	20,31(2,76-186,6), $\chi^2=13,01$, p=0,001
		Генотип A2A2 (контроль) – 2%		
		Аллель A2 (XII+ <i>Klebsiella spp.</i>) – 39%	A1 vs A2	2,96 (1,17-7,46), $\chi^2=6,14$, p=0,013
		Аллель A2 (контроль) – 18%		
IL1RN VNTR	MB+ <i>Ps.aer</i> +XII+ <i>Klebsiella spp.</i> + XII+ <i>E.coli</i> /контроль	Генотип A2A2 (MB+ <i>Ps.aer</i> +XII+ <i>Klebsiella spp.</i> +XII+ <i>E.coli</i>) – 26%	A1A1 vs A2A2	7,64 (1,55-41,22), $\chi^2=5,22$, p=0,004
		Генотип A2A2 (контроль) – 2%		

Резюме

Таким образом, микробная модель отличается частотой аллелей и генотипов генетического варианта *IL1RN* VNTR, регулирующих развитие иммунного ответа и воспалительного процесса. Аутоиммунная и метаболическая воспалительная модели характеризуются различными частотами генотипов гена *TNFA* G-308A.

Показано, что микробное воспаление, вызванное грамотрицательной бактериальной микрофлорой, артериальная гипертензия, нефропатия чаще встречается у обладателей генотипа A2A2 и аллеля A2 полиморфного варианта VNTR гена *IL1RN*.

Полученные результаты могут быть транслированы в практическую медицину для прогнозирования течения патологического процесса. Долгосрочный индивидуальный прогноз для конкретного лица и проведение необходимых терапевтических мероприятий необходимы для предотвращения развития заболевания или снижения тяжести его течения.

ГЛАВА 5. ОЦЕНКА ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ВИТАМИНОМ D НА ТЕРРИТОРИИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

5.1 Обеспеченность витамином D среди детей общей когорты в зависимости от эпигенетических факторов

В течение последних лет во всем мире активно происходит создание клинических рекомендаций и других документов, которые детализируют статус 25(OH)D, рекомендуют новые подходы к профилактике и лечению его дефицита у людей различного возраста с учетом имеющихся заболеваний [35, 41, 321]. Важным событием для медицинского сообщества в нашей стране явилось принятие Национальной программы «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации», которая подчеркивает высокую частоту нарушений обмена витамина D на всей территории Российской Федерации, вне зависимости от продолжительности инсоляции [41]. Кроме того, программа актуализирует профилактические и лечебные подходы к коррекции дефицита витамина D и рекомендует проводить профилактику непрерывно на протяжении всего периода детства до 18 лет [41]. Имея такой документ на территории страны, ожидается через несколько лет увидеть повышение обеспеченности витамином D в результате улучшения охвата детского населения профилактическими и лечебными мероприятиями. Для этого необходимо продолжать исследования по накоплению данных о статусе 25(OH)D у детей и подростков в различных регионах РФ с целью своевременной профилактики дефицита витамина D и его восполнения при необходимости [11, 12, 16, 33, 39]. Оптимальной концентрацией 25(OH)D в сыворотке крови, как лучшего показателя запасов витамина D в организме, признается 30-100 нг/мл (75-250 нмоль/л). При профилактике и лечении рекомендуется придерживаться целевого уровня в диапазоне 30-60 нг/мл (75-150 нмоль/л) [35, 41].

Проведено одномоментное неконтролируемое диагностическое кросс-секционное исследование. Включенные в исследование лица проходили обследование по направлению врача поликлиники или самостоятельно.

На первом этапе в общей когорте детей была проведена оценка содержания кальцидиола в зависимости от таких эпигенетических факторов как возраст ребенка, сезон года, продолжительность инсоляции.

В общей группе детей уровень 25(OH)D составил 24,45 нг/мл (Ме 21,67 (14,76-46,55)). У детей младшего возраста содержание 25(OH)D было самым высоким - 40,55 нг/мл (Ме 31,75 (23,40-46,55)), после 4-х лет концентрация значимо ($p_{1-2,3,4}=0,001$) снижалась. Подростки имели самую низкую концентрацию витамина (Рисунок 7, Таблица 106).

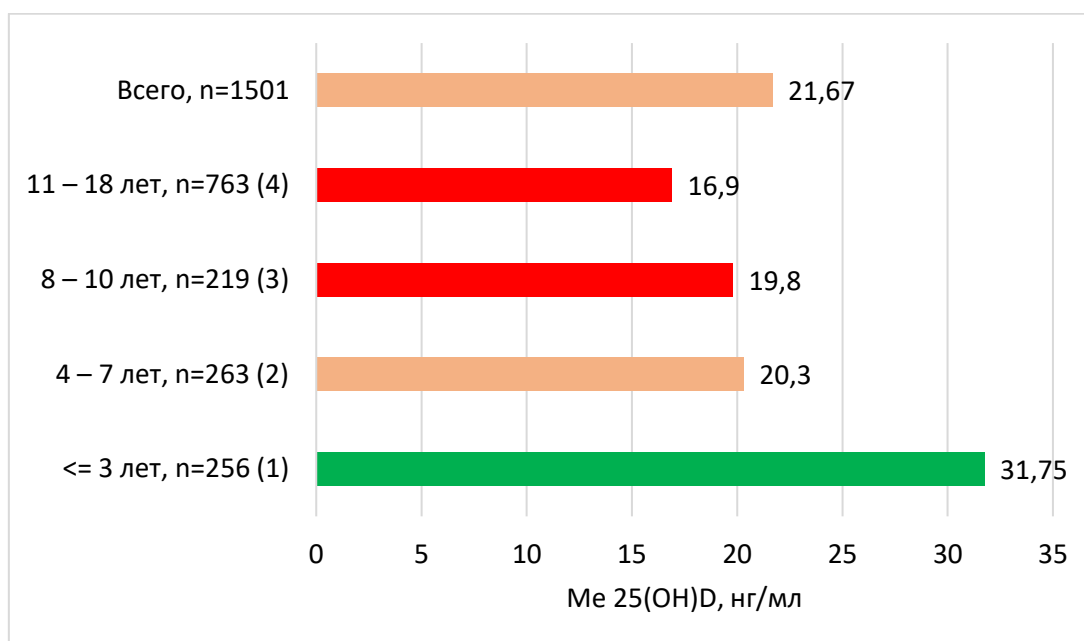


Рисунок 7. – Концентрация 25(OH)D в плазме крови у детей в зависимости от возраста Ме (Q1-Q3)

Примечание: p- статистическая значимость между возрастными группами. $p_{1-2}=0,000$, $p_{1-3}=0,000$, $p_{1-4}=0,000$, $p_{2-3}=0,365$, $p_{2-4}=0,298$, $p_{3-4}=0,214$. Применялся критерий Манна – Уитни.

Таблица 106. – Концентрация 25(OH)D в плазме крови у детей в зависимости от возраста

Возрастные группы, годы	n	M (SD)	Ме (Q1-Q3)	p- значимость
<= 3 (1)	256	40,55 (1,94)	31,75 (23,40 -46,55)	$p_{1-2}=0,000$ $p_{1-3}=0,000$ $p_{1-4}=0,000$

4 – 7 (2)	263	21,74 (0,63)	20,30 (14,90 - 26,70)	$p_{2-3}=0,365$ $p_{2-4}=0,298$
8 – 10 (3)	219	20,91 (0,49)	19,80 (16,00 - 24,65)	$p_{3-4}=0,214$
11 – 18 (4)	763	18,30 (0,28)	16,90 (12,35-22,20)	-
Всего	1501	24,45 (1,15)	21,67 (14,76-46,55)	

Примечание: p – статистическая значимость. Применялся критерий Манна – Уитни.

Было выявлено, что среди 1501 ребенка выраженный дефицит витамина D зарегистрирован у 108 (7,2%) детей. Дефицит 25(ОН)D обнаружен у 673 детей (43,8%), т.е. фактически у каждого второго ребенка. Недостаточное содержание 25(ОН)D выявлено у каждого третьего обследованного ребенка - 455 (30,3%). Оптимальное содержание 25(ОН)D зарегистрировано у 265 человек детского возраста (18,7%), т.е. лишь каждый шестой ребенок имеет нормальный уровень 25(ОН)D. В итоге, у 81,3% обследованных детей Москвы и Московской области обнаружен низкий уровень 25(ОН)D (Рисунок 8).

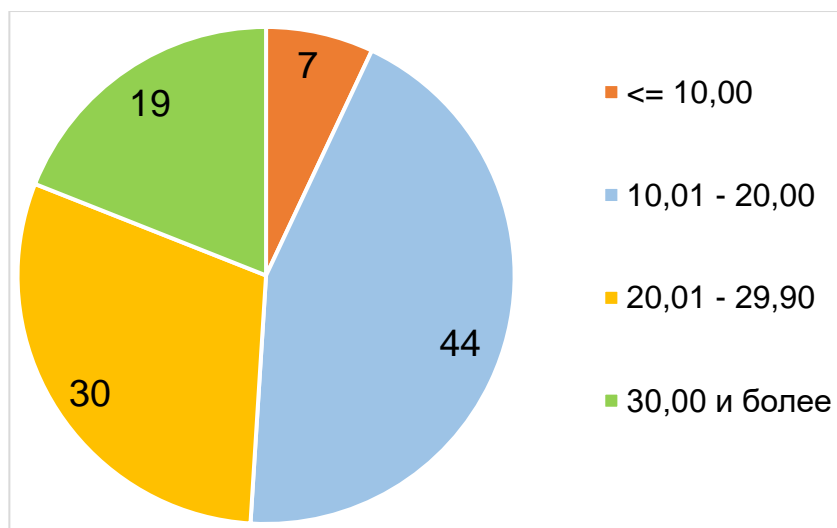


Рисунок 8. – Характеристика частоты обеспеченности 25(ОН)D у детей, %

По мере взросления ребенка увеличивалась частота выраженного дефицита, дефицита и недостаточности витамина D, среди детей младшего возраста низкая обеспеченность регистрировалась значительно реже по сравнению с подростками, однако, необходимо отметить, что более половины (54,9%) детей до 3-х лет имели

низкую обеспеченность 25(OH)D, а в более старшем возрасте с низкой обеспеченностью наблюдалось абсолютное большинство обследованных детей (Рисунок 9, Таблица 107).

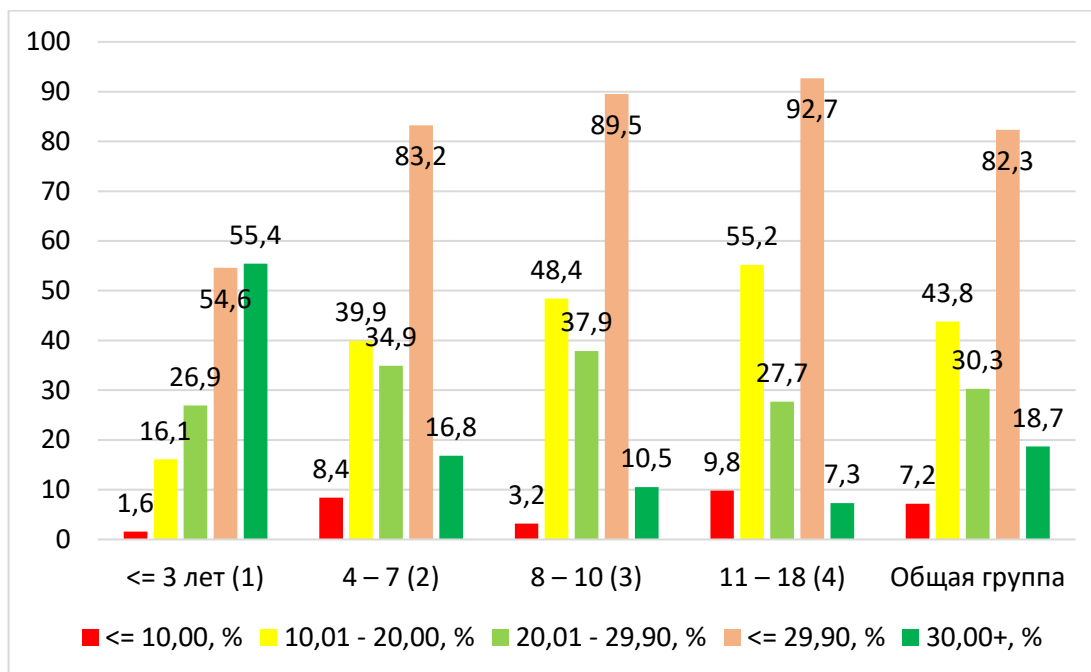


Рисунок 8. – Характеристика уровня кальцидиола в зависимости от возраста детей, %

Примечание: p- статистическая значимость между возрастными группами. 25(OH)D <= 10,00: $p_{1-2}=0,001$, $p_{1-3}=0,786$; $p_{1-4}=0,000$; 25(OH)D 10,01 - 20,00: $p_{1-2}=0,001$, $p_{1-3}=0,854$, $p_{1-4}=0,001$; 20,01 - 29,90: $p_{1-2}=0,364$, $p_{1-3}=0,415$, $p_{1-4}=0,838$; <= 29,90: $p_{1-2}=0,024$, $p_{1-3}=0,022$, $p_{1-4}=0,013$; 30,00+: $p_{1-2}=0,001$, $p_{1-3}=0,001$, $p_{1-4}=0,000$. Применялся критерий Манна – Уитни.

Таблица 107. – Характеристика обеспеченности 25(OH)D в зависимости от возраста детей

Возрастная группа, годы	<= 10,00	10,01 - 20,00	20,01 - 29,90	<= 29,90	30,00+	Всего в возрастной группе
<= 3 лет (1)	4(1,6)	41(16,1)	69(26,9)	114(54,6)	142 (55,4)	256 (17,1)
4 – 7 (2)	22(8,4)	105(39,9)	92(34,9)	219(83,2)	44 (16,8)	263 (17,5)
	$p_{1-2}=0,000$	$p_{1-2}=0,000$	$p_{1-2}=0,364$	$p_{1-2}=0,024$	$p_{1-2}=0,000$	

8 – 10 (3)	7(3,2) p ₁₋₃ =0,786	106(48,4) p ₁₋₃ =0,854	83 (37,9) p ₁₋₃ =0,415	196(89,5) p ₁₋₃ =0,022	23 (10,5) p ₁₋₃ =0,000	219 (14,6)
11 – 18 (4)	75(9,8) p ₁₋₄ =0,000	421(55,2) p ₁₋₄ =0,000	211 (27,7) p ₁₋₄ =0,838	707(92,7) p ₁₋₄ =0,013	56 (7,3) p ₁₋₄ =0,000	763 (50,8)
Общая группа	108(100) (7,2*)	673 (100) (43,8*)	455 (100) (30,3*)	1236(82,3)	265 (18,7*)	1501

Примечание: Примечание: p – статистическая значимость. Применялся критерий Манна – Уитни. В скобках указан % внутри группы по степени дефицита кальцидиола. * - Указан процент в общей группе детей.

Среди детей младше 3-х лет низкий уровень 25(OH)D выявлен у 45,0% детей. В возрасте 4-7 лет низкая обеспеченность 25(OH)D зарегистрирована в 83,3% случаев. Среди детей 8-10 лет 89,0% обследованных имели разую степень недостаточности 25(OH)D. В возрасте 11-18 лет 93,0% подростков имели низкое содержание 25(OH)D.

Оценка уровня 25(OH)D в зависимости от количества солнечных часов показала, что в общей группе детей в зимнее время года (ПСС 90,7 часов) при крайне низкой продолжительности инсоляции наблюдались минимальные значения 25(OH)D в крови, соответствующие дефициту. В весеннее время (ПСС 569,8 часов) регистрируется рост продолжительности инсоляции, однако показатели 25(OH)D свидетельствовали о его недостаточности. В летнее время (ПСС 775,6 часов) у детей были выявлены самые высокие значения 25(OH)D, но, несмотря на максимальное количество часов инсоляции, медиана все еще соответствовала его недостаточности. Осенью (ПСС 224,7 часов) снижается продолжительность инсоляции, и вместе с этим уровень 25(OH)D, не достигнув оптимальных показателей в летнем сезоне, вновь опускается (Рисунок 10).

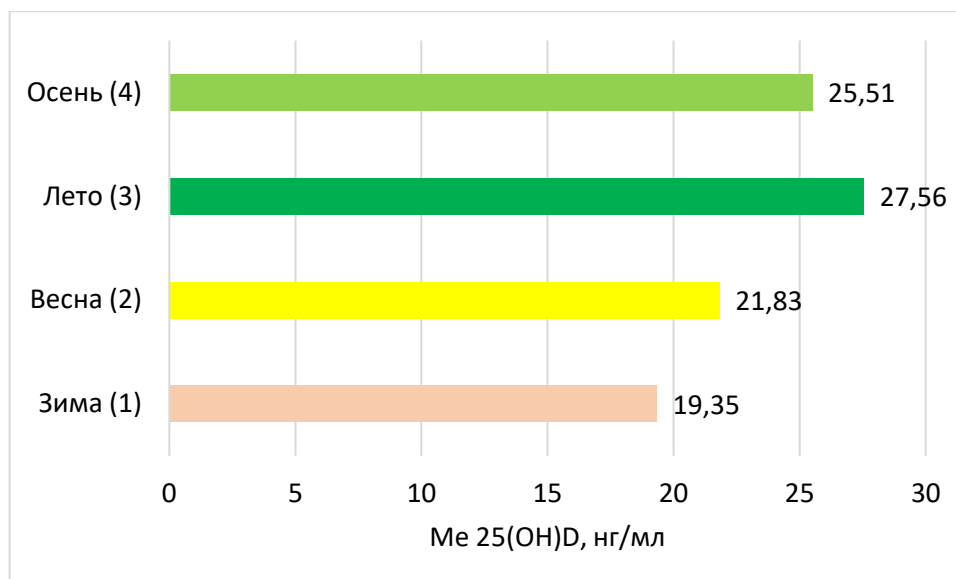


Рисунок 10. – Характеристика содержания кальцидиола у детей в зависимости от сезона года и длительности инсоляции, Me, нг/мл

Примечание: p - статистическая значимость между сезонами года. $p_{1-2}=0,649$, $p_{1-3}=0,001$, $p_{1-4}=0,001$, $p_{2-3}=0,038$, $p_{2-4}=0,044$, $p_{3-4}=0,61$. Применялся критерий Манна – Уитни.

В течение всех сезонов года дети младшего возраста имели наиболее высокие значения 25(OH)D ($p=0,001$), при этом самые высокие показатели были отмечены весной (Me 42,28 нг/мл) и осенью (Me 44,99 нг/мл). В группе детей 4-7 летнего возраста минимальное содержание 25(OH)D3 в крови зарегистрировано зимой (Me 17,34 нг/мл), максимальное - в летнее время года (Me 27,04 нг/мл). В возрасте 8-11 лет наблюдалась аналогичная ситуация, зимой показатель был самым низким (17,41 нг/мл), а летом увеличивался до 23,69 нг/мл. Среди подростков минимальный уровень 25(OH)D (Me 15,32 нг/мл) был обнаружен весной, максимальный - летом и осенью (Me 21,7 нг/мл) (Рисунок 11).

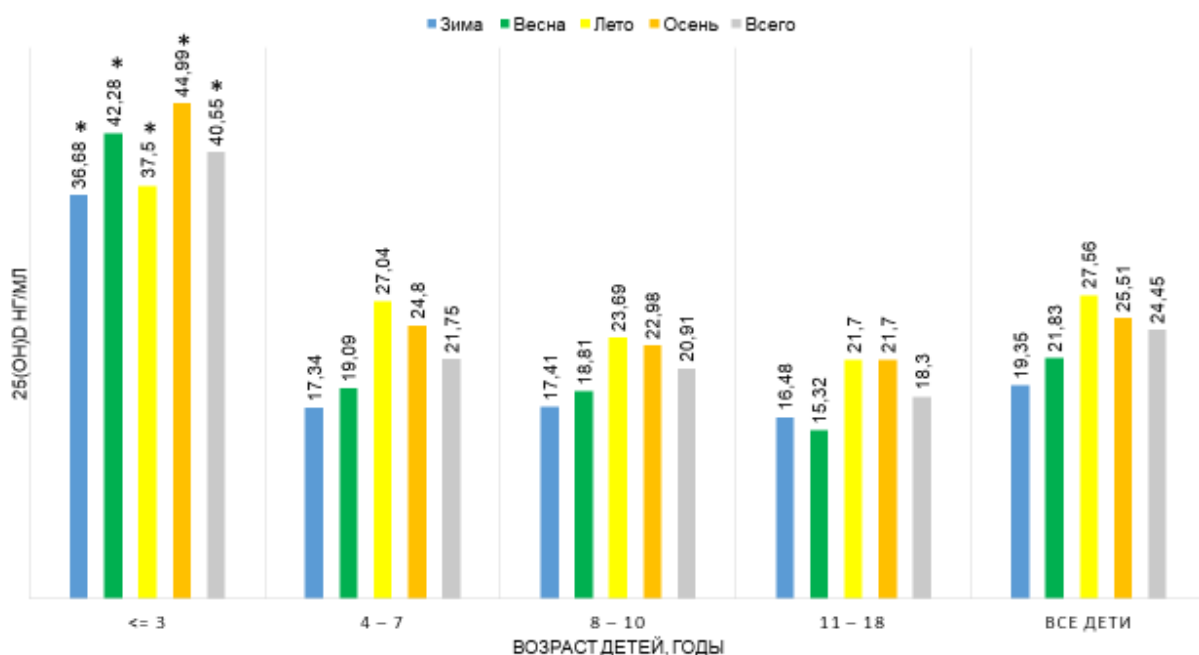


Рисунок 11. – Уровень 25(OH)D (нг/мл, Me) в зависимости от возраста и времени года. *- статистическая значимость менее 0,01 при сравнении всех возрастных групп с группой детей младше 3-х лет.

Заключение

В младшем возрасте зарегистрированы самые высокие, однако не оптимальные значения кальцидиола в сравнении в другими возрастными когортами. Обращает на себя внимание наиболее выраженный негативный тренд обеспеченности витамином D в подростковом возрасте. В общей когорте детей концентрация кальцидиола ниже 30 нг/мл обнаружена у 82,3% обследованных детей, наиболее низкие показатели 25(OH)D регистрируются в зимне-весенний период.

5.2 Обеспеченность витамином D у детей общей когорты при различных заболеваниях в зависимости от эпигенетических факторов

На втором этапе в общей когорте детей была проанализирована структура обеспеченности витамином D в зависимости от классов заболеваний по МКБ X (Рисунок 12).

Нормальное содержание 25(ОН)D чаще имели дети с СД1 типа (29,2%), дети с заболеваниями мочевой системы (27,1%), заболеваниями органов ЖКТ (46,6%), системы крови (30,5%) и наиболее низкая частота нормального содержания витамина D регистрировалась среди детей с заболеваниями перинатального периода (4,7%), ХБП (6,5%), ВЗК (3,4%), новообразованиями (4,9%), при ЦП все дети имели низкую обеспеченность 25(ОН)D.

Частота недостаточности 25(ОН)D была высокой среди детей, рожденных недоношенными (47,8%), детей с ЮИА (43,1), заболеваниями мочевой системы (44,5%), анемией (40,7%), заболеваниями сердца и сосудов (40,5%).

Для всех детей была характерна высокая частота дефицита 25(ОН)D, однако наиболее значимое повышение частоты дефицита почти в половине случаев имели дети с нарушениями обмена веществ и эндокринопатиями (56,8%), заболеваниями перинатального периода (48,7%), ВЗК (44,8%), заболеваниями нервной системы (51,6%), в том числе ЦП (50,0%). Для большинства других классов заболеваний дефицит витамина D выявлен у трети обследованных детей.

Было выявлено, что самая высокая частота (41,7%) выраженного дефицита 25(ОН)D наблюдалась среди детей с классом заболеваний C00-D48 (новообразования), выраженный дефицит с частотой более 10% наблюдался среди детей с классами заболеваний D50-D89 (болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм) и G00-G99 (болезни нервной системы), за счет детей с анемией (14,8%) и церебральным параличом (25,0%). Выраженный дефицит 25(ОН)D не выявлен среди здоровых детей (Z00-Z99, (факторы, влияющие на состояние здоровья населения и обращения в учреждения здравоохранения)). Минимальная частота выраженного 25(ОН)D наблюдалась среди детей с заболеваниями органов ЖКТ (K00-K93) и сердечно-сосудистой системы (I00-I99). Высокой частотой выраженного дефицита 25(ОН)D отличаются отдельные заболевания внутри ряда классов, в частности, сахарный диабет 1 типа (СД 1 типа) – 16,7%, ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) – 15,5%, хроническая болезнь почек (ХБП) – 19,4%, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) – 10,3% недоношенные дети – 7,9%.

В целом, частота низкой обеспеченности 25(ОН)D выше 90% была характерна для детей с новообразованиями (95,1%), детей с заболеваниями перинатального периода (95,3%), пациентов с ХБП (93,5%), ВЗК (96,6%), ЦП (100,0%) и, напротив, минимальной у лиц с заболеваниями ЖКТ (53,4%), в остальных группах частота низкой обеспеченности 25(ОН)D была достаточно высокой и колебалась от 69,5% до 87,9% (Рисунок 12).

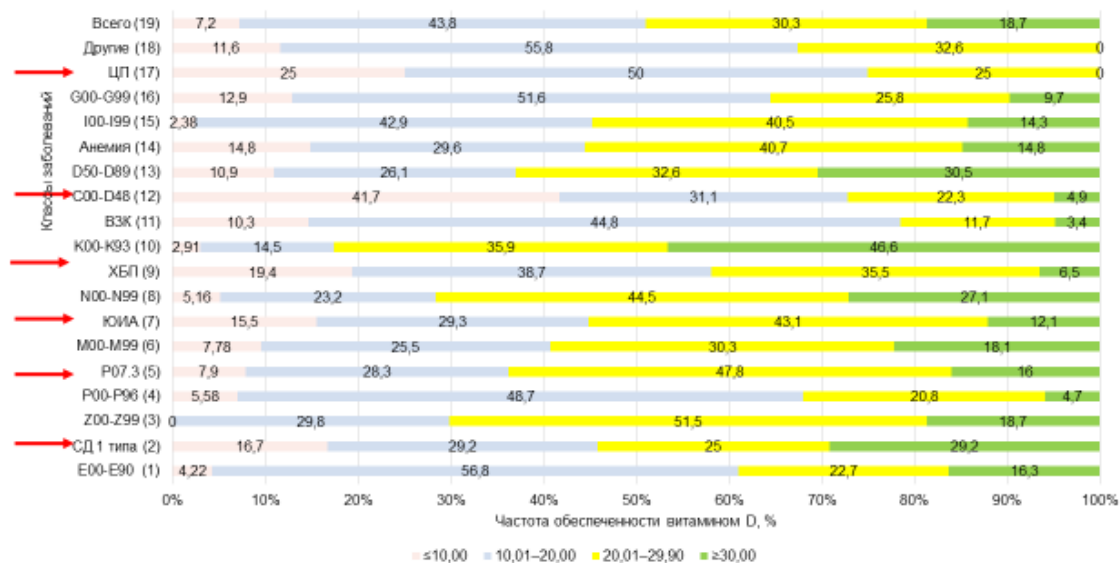


Рисунок 12. – Структура обеспеченности 25(ОН)D в зависимости от классов заболеваний среди детей

Примечание: ЦП – церебральный паралич. Сравнение в группе выраженного дефицита витамина D $\leq 10,00$: 2,7,9,10,12,14,15,16,17-19 $<0,05$. Сравнение в группе нормального содержания 25(ОН)D: 2,4,8,9,10,11,12,13,16-19 $<0,05$.

На третьем этапе было проанализировано содержание 25(ОН)D среди обследованных с различными классами заболеваний в зависимости от сезона года.

Дети со всеми классами заболеваний имеют недостаточность витамина D в течение всего года. Отдельные заболевания обращают на себя внимание выраженностью дефицита 25(ОН)D, так, дети с СД 1 типа имеют дефицит 25(ОН)D зимой (16,20 нг/мл), весной (17,10 нг/мл) и осенью (18,45 нг/мл), в летнее время года у них наблюдается недостаточность 25(ОН)D (20,33 нг/мл), уровень 25(ОН)D

среди пациентов с СД 1 типа значимо ниже по сравнению с общим классом заболеваний E00-E90 (Рисунок 13).

Здоровые дети лишь в летний сезон имеют нормальную обеспеченность витамином D (32,69 нг/мл), самые низкие значения 25(OH)D выявлены зимой (24,50 нг/мл).

Дети с заболеваниями перинатального периода имеют низкую обеспеченность 25(OH)D в течение всего года, а недоношенные дети в зимнее время имели самую низкую концентрацию 25(OH)D - 16,80 нг/мл (Me), весной концентрации 25(OH)D составила 23,86 нг/мл (Me), в летний сезон 22,18 нг/мл.

Среди детей с заболеваниями M00-M99 пациенты с ЮИА отличались значимо низкой концентрацией 25(OH)D, которая в течение всего года соответствовала дефициту витамина D.

Дети с заболеваниями мочевой системы, реализовавшие ХБП имели круглогодичный дефицит 25(OH)D.

Среди пациентов с K00-K93, дети, имевшие ВЗК отличались самыми низкими значениями 25(OH)D вне зависимости от сезона года.

В группе детей с онкологическими заболеваниями наблюдался дефицит 25(OH)D с минимальными значениями в зимнее время года (15,30 нг/мл) и увеличением в летний период (17,34 нг/мл).

Все пациенты с анемией имели недостаточность 25(OH)D одинаково выраженную в течение всего года.

Самая низкая концентрация 25(OH)D как в группе неврологических заболеваний, так и среди всех обследованных детей отмечена на фоне церебрального паралича, в зимнее время Me концентрации составила 12,16 нг/мл, весной 12,38 нг/мл, летом – 13,81 нг/мл, осенью – 12,73 нг/мл (Рисунок 13).

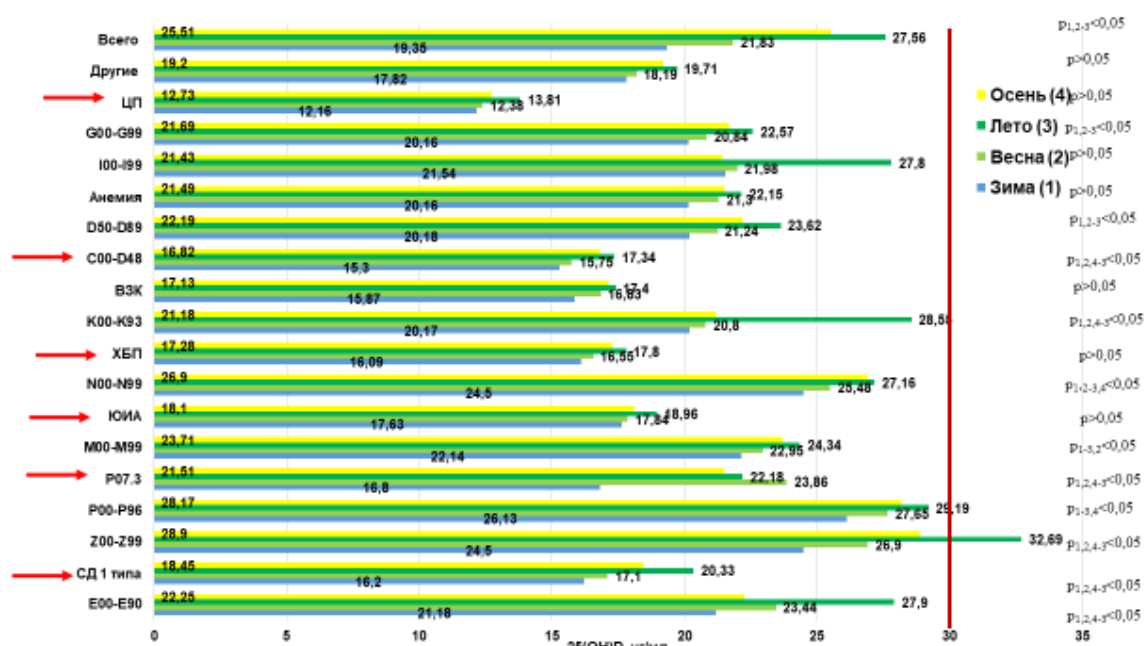


Рисунок 13. – Уровень 25(OH)D (нг/мл) в зависимости от основного заболевания и времени года n, Me

Примечание: p - значимость различий $p < 0,05$ по сравнению с основным классом заболеваний; ЦП-церебральный паралич.

В группе детей с ОГЗ Me концентрации 25(OH)D была равна 16,70 нг/мл (8,03-20,54), что было значимо ($p < 0,05$) ниже по сравнению общей выборкой обследованных детей региона (Me 21,67 нг/мл; 14,35-33,70). Уровень 25(OH)D среди детей младшего возраста с ОГЗ составил 17,58 нг/мл (11,60-25,83), в группе 4-7 лет – 16,50 нг/мл (9,17-22,80), в возрасте 8-10 лет – 15,18 нг/мл (8,18-20,50), в возрасте 11-18 лет – 13,74 нг/мл (8,80-17,25). Концентрация 25(OH)D была значимо выше у детей младшего возраста ($p < 0,05$) по сравнению с детьми 11-18 лет. Выраженный дефицит витамина D имели 43 ребенка (41,7%), дефицит – 32 пациента (31,1%), недостаточность – 23 ребенка (22,3%), нормальное содержание 25(OH)D было зарегистрировано лишь среди 5 человек (4,9%) (Рисунок 14).

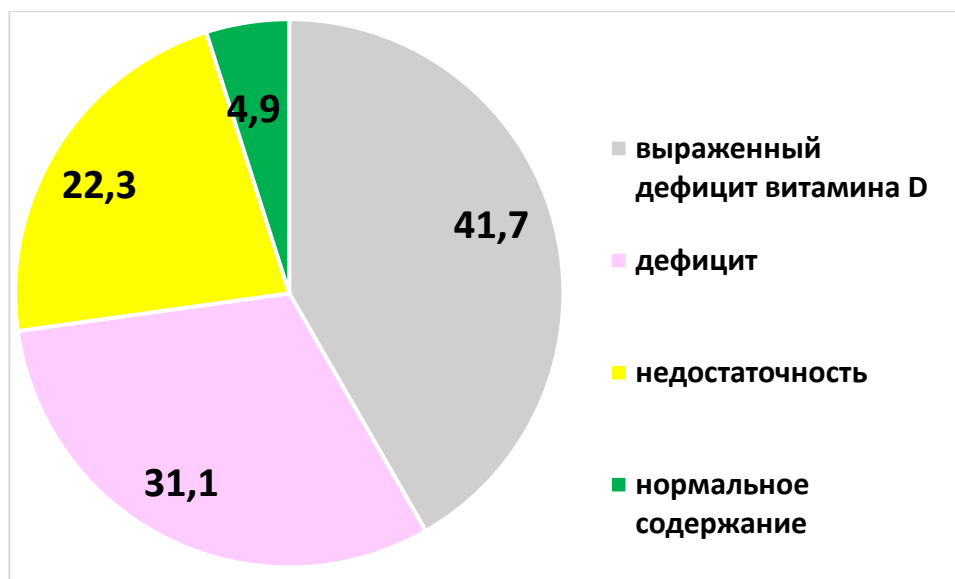


Рисунок 14. – Структура обеспеченности 25(ОН)D у детей с ОГЗ

Отдельные нозологические формы ОГЗ не имели достоверных отличий между собой. Содержание 25(ОН)D у детей с ОГЗ во все сезоны года было значимо ниже, чем в общей группе обследованных детей региона. Зависимости от сезона не установлено (Рисунок 15).

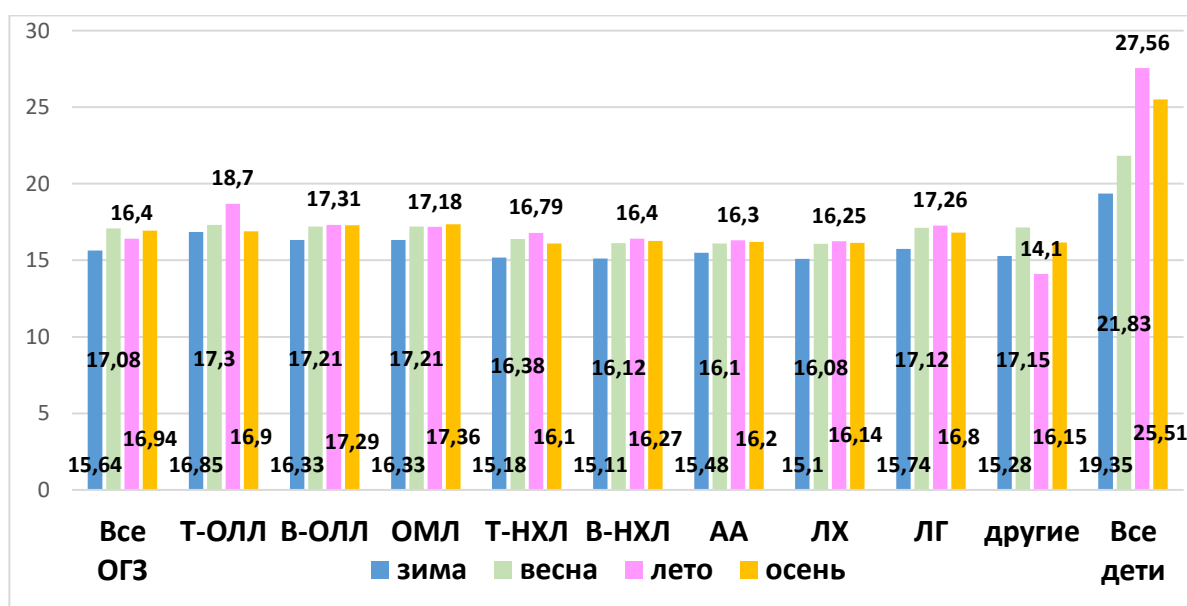


Рисунок 15. – Содержание 25(ОН)D при ОГЗ в зависимости от сезона года

Таким образом, только 4,9% детей с ОГЗ имели нормальное содержание 25(ОН)D, остальные имели недостаточность и дефицит, который возрастал с возрастом. Низкая обеспеченность 25(ОН)D у пациентов с ОГЗ наблюдается в

течение всего года и требуют проведения профилактических и терапевтических мероприятий.

Заключение

Выявлена высокая частота выраженного дефицита витамина D среди детей с онкологическими заболеваниями (41,7%), заболеваниями нервной системы (12,9%) и системы крови (10,9%). Выраженный дефицит 25(OH)D имеет 25,0% детей с церебральным параличом, 19,4% детей с хронической болезнью почек, 16,7% - с сахарным диабетом 1 типа, 15,5% с ювенильным идиопатическим артритом, 14,8% пациентов с анемией, 10,3% с воспалительными заболеваниями кишечника, 7,9% детей, рожденных недоношенными. Выраженные и круглогодичные нарушения метаболизма 25(OH)D отмечены у пациентов, страдающих аутоиммунными (сахарный диабет 1 типа, воспалительные заболевания кишечника, идиопатический ювенильный артрит), онкологическими заболеваниями, церебральным параличом, детей, рожденных недоношенными и хронической болезнью почек.

5.3 Характеристика региональной обеспеченности витамином D среди здоровых детей в зависимости от эпигенетических и генетических факторов

Согласно дизайну исследования, продолжено обследование здоровых детей для выявления влияния генетических и эпигенетических факторов. Медиана значений 25(OH)D в изучаемой когорте здоровых детей составила 29,6 (21,7–39,7) нг/мл. Абсолютное количество обследованных здоровых детей в зависимости от уровня витамина D в регионах РФ представлено на рисунке 16.

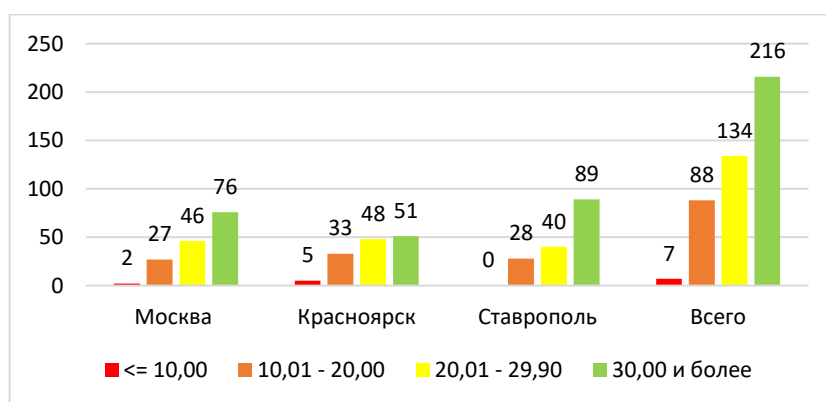


Рисунок 16. – Количество здоровых детей и подростков в регионах в зависимости от концентрации 25(OH)D, n

Лишь половина здоровых детей (48,5%) имела адекватную обеспеченность витамином D. Нормальная концентрация 25(OH)D несколько чаще регистрировалась в Ставропольском крае (56,7%), затем следует Москва (50,3%), значительно реже в Красноярске (37,2%). Недостаточность (35,1%), дефицит (24,1%) и выраженный дефицит (3,6%) значительно чаще выявлялись среди респондентов Красноярского края (Рисунок 17).

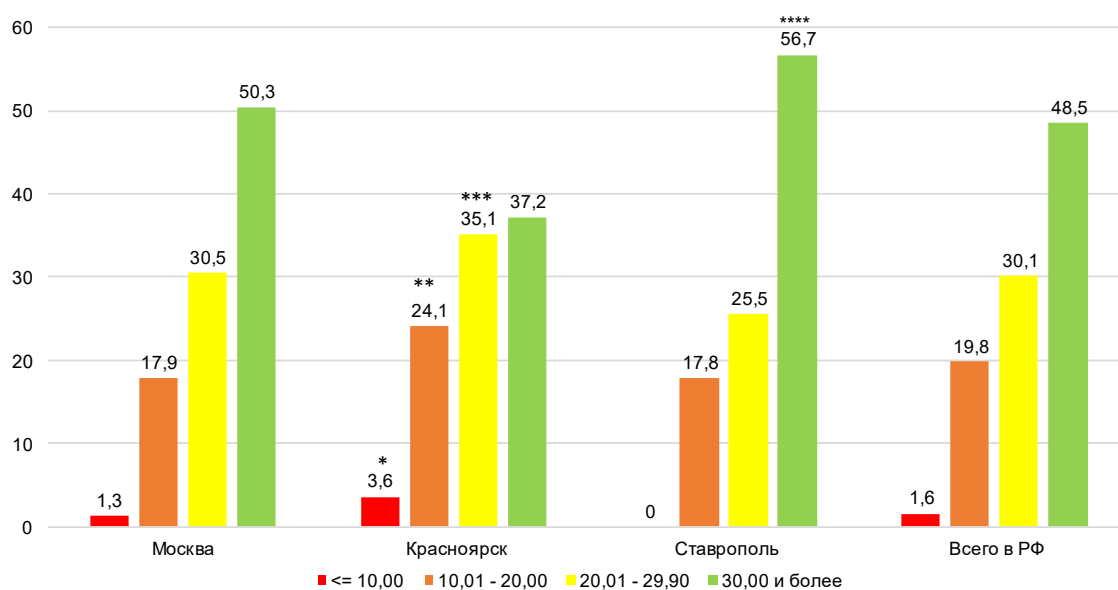


Рисунок 17. – Региональные особенности частоты обеспеченности витамином D среди здоровых детей трех регионов, %

Примечание: p – статистическая значимость. Применялся критерий Манна – Уитни.

* - значимость между группами выраженного дефицита кальцидиола $p_{K-C,M} < 0,05$, ** - значимость между группами дефицита кальцидиола $p_{K-C,M} < 0,05$, *** - значимость между группами недостаточности кальцидиола в регионах $p_{K-C,M} < 0,05$, значимость между группами нормального содержания кальцидиола в регионах $p_{K-C,M} < 0,05$.

Показано, что содержание 25(OH)D зависит не только от региона проживания и ПСС, в частности, весной в Ставропольском крае были зарегистрированы самые высокие показатели кальцидиола, летом наиболее высокие значения 25(OH)D выявлены в Московском регионе, несмотря на максимальную ПСС в Ставрополье. В то же время показано, что для детей

Красноярского края при минимальной ПСС по сравнению с другими регионами характерны самые низкие показатели кальцидиола весной и осенью, зимой, напротив, значения 25(OH)D были выше, чем в других регионах (Рисунок 18).

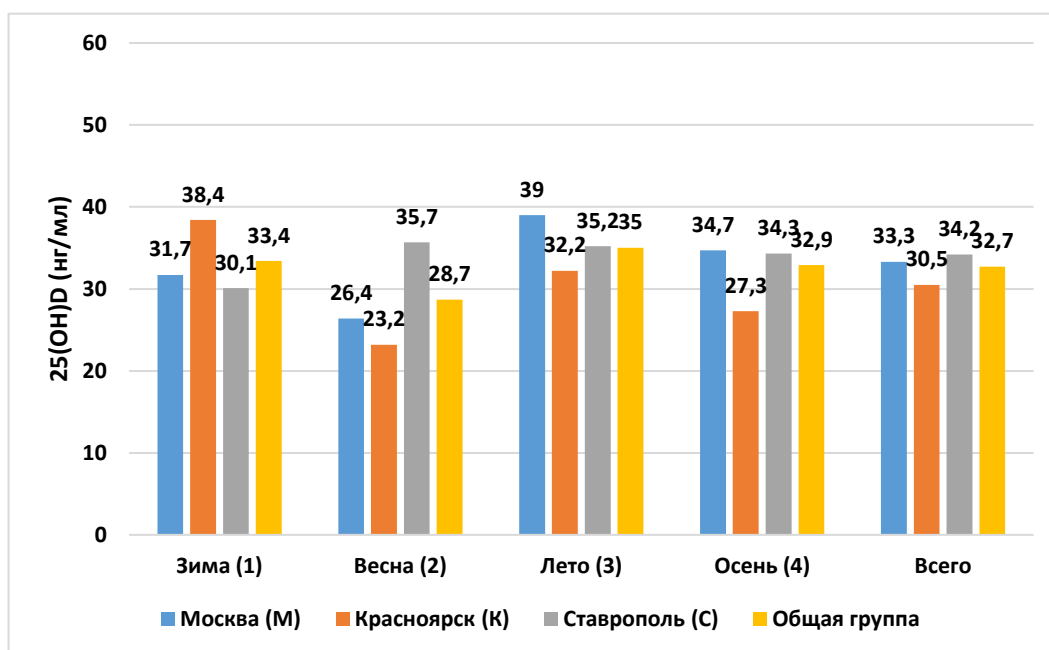


Рисунок 18. – Уровень 25(OH)D (нг/мл) у здоровых детей трех регионов РФ в разные сезоны года, М (SD), Me(Q1–Q3)

Примечание: *p* регионы между собой: Зима (1): $p > 0,05$; Весна (2): $p_{M2-C2} = 0,031$, $p_{K2-C2} = 0,005$; Лето (3): $p > 0,05$; Осень (4): $p_{M4-K4} = 0,002$; $p_{C4-K4} = 0,000$; Всего: $p_{M-K} = 0,008$; $p_{K-C} = 0,000$; *p* в регионе между сезонами: $p_{M1-2} = 0,025$, $p_{M2-3} = 0,008$, $p_{M2-4} = 0,016$; $p_{K1-2} = 0,002$, $p_{K1-4} = 0,006$, $p_{K2-3} = 0,002$, $p_{K3-4} = 0,008$; $p_C > 0,05$; *Общая группа*: $p_{1-2} = 0,008$, $p_{2-3} = 0,000$, $p_{2-4} = 0,005$. Применялся критерий Манна – Уитни.

Результаты сравнения концентрации кальцидиола у здоровых детей в зависимости от такого эпигенетического фактора как приём суточной дозы холекальциферола представлены в таблице 108. Уровень 25(OH)D значимо увеличивается в зависимости от приема профилактической дозы холекальциферола в зимнее время года. Весной и осенью значимо низкое содержание кальцидиола характерно для детей, принимавших 500 МЕ холекальциферола и менее. Летом концентрация 25(OH)D в сыворотке крови детей достигает большего значения при приеме дозы 500–1000 МЕ холекальциферола ($p < 0,05$). Однако только при дозе

1500 МЕ в зимнее время достигаются нормальные показатели с учетом квартильного размаха (44,60–69,30). Таким образом, доза холекальциферола 1500 МЕ и более в сутки позволяет достичь нормального уровня 25(ОН)D у здоровых детей.

Примечание: $p_{31-2} < 0,0001$, $p_{31-3} < 0,0001$, $p_{31-4} < 0,0001$, $p_{32-3} < 0,019$, $p_{32-4} < 0,009$, $p_{V1-3} < 0,0001$, $p_{V1-4} < 0,015$, $p_{L2-3} < 0,05$, $p_{O1-2} < 0,0001$, $p_{O1-3} < 0,001$, $p_{O1-4} < 0,001$. Применялся критерий Манна – Уитни

Таблица 108 – Средний уровень 25(ОН)D (нг/мл) у здоровых детей и подростков в зависимости от принимаемой профилактической дозы холекальциферола, M (SD), Me (Q1–Q3)

Доза холекальциферола, МЕ	Зима	Весна	Лето	Осень
0 (1)	26,6 (11,1) 25,0 (18,6–32,7)	19,9 (7,9) 17,7 (14,7–25,7)	35,4 (16,7) 30,0 (23,2–43,8)	25,3 (9,4) 24,4 (19,5–30,2)
500–1000 (2)	30,2 (26,5) 25,3 (17,1–45,6)	32,5 (22,3) 22,1 (16,5–48,9)	35,6 (13,5) 32,4 (28,4–44,7)	35,1 (15,5) 32,8 (24,0–42,4)
1500 (3)	30,0 (14,4) 29,0 (19,6–39,2)	31,6 (13,5) 28,9 (21,1–40,9)	53,78 (11,02) 50,6 (46,05–61,50)	40,3 (21,5) 39,9 (20,2–55,5)
2000	57,2 (19,3) 54,7 (40,3–64,3)	54,1 (38,0) 40,4 (24,8–67,0)	38,9 (10,2) 35,7 (20,6–35,6)	41,9 (19,0) 34,6 (30,9–43,6)
p	$p_{31-2} < 0,0001$ $p_{31-3} < 0,0001$ $p_{31-4} < 0,0001$ $p_{32-3} < 0,019$ $p_{32-4} < 0,009$	$p_{V1-3} < 0,0001$ $p_{V1-4} < 0,015$	$p_{L2-3} < 0,05$	$p_{O1-2} < 0,0001$ $p_{O1-3} < 0,001$ $p_{O1-4} < 0,001$

Примечание: Примечание: p – статистическая значимость. Применялся критерий Манна – Уитни.

Высокие показатели 25(ОН)D в Ставропольском крае можно объяснить высокой комплаентностью в группе обследованных детей, часть из которых принимала участие в исследованиях по распространенности недостаточности и дефицита витамина D в РФ (Родничок, Родничок 2). Кроме того, около половины обследованных детей всех регионов не получала препараты витамина D.

Заключение

В зимнее время года и весной у здоровых детей трех регионов РФ наблюдаются самые низкие уровни витамина D, независимо от региона проживания. Дети Московского региона и Ставропольского края имели более высокие показатели сывороточного 25(OH)D по сравнению с детьми Красноярского края. Профилактическая доза холекальциферола 1500 МЕ и более в сутки позволяет достичь нормального уровня 25(OH)D у здоровых детей в течение всего года.

Таким образом, показано, что такие эпигенетические факторы как регион проживания, ПСС, саплементация холекальциферолом не играют ключевой роли в формировании обеспеченности витамином D, поэтому настороженность врачей-педиатров в отношении низкой обеспеченности должна быть одинакова на всей территории РФ, во все возрастные периоды.

5.4 Уровень кальцидиола в зависимости от полиморфизмов гена *VDR* у здоровых детей трех регионов РФ

Среди здоровых детей с генотипом CC ТаqI полиморфизма гена *VDR* и генотипом TT полиморфизма FokI гена *VDR* в летний период не выявлено значимого повышения концентрации 25(OH)D в ответ на прием витамина D. Дети с генотипом GA полиморфизма BsmI гена *VDR* не имели значимых изменений уровня кальцидиола на фоне саплементации витамином D в летнее время (Табл. 109).

Таблица 109. – Средний уровень 25(OH)D (нг/мл) у здоровых детей, принимавших и не принимавших витамин D, в зависимости от генотипов полиморфизмов гена *VDR* в летнее время, (M (SD), Me(Q1-Q3))

<i>VDR</i> polymorphism		N	25(OH)D (нг/мл)	p
с.1206Т>С(А>G) ТаqI Принимали витамин D	ТТ (1)	8	48,87 (26,12); 51,10 (26,44-67,75)	p ₁₋₂ =0,125 p ₁₋₃ =0,120 p ₂₋₃ =0,626
	ТС (2)	7	31,03 (12,85); 30,51 (18,60-40,87)	
	СС (3)	5	26,90 (15,68); 23,72 (18,20-25,00)	
	Всего	20	37,14 (21,32); 31,55 (19,44-51,10)	
с.1206Т>С(А>G) ТаqI Не принимали витамин D	ТТ (4)	7	23,53 (8,61); 26,87 (14,71-32,54)	p ₄₋₅ =0,272 p ₄₋₆ =0,219 p ₅₋₆ =0,613
	ТС (5)	6	19,04 (2,84); 18,44 (16,40-22,02)	
	СС (6)	3	23,75 (12,88); 21,88 (16,14-23,83)	
	Всего	16	21,34 (6,73); 19,47 (16,40-22,02)	

Принимали/не принимали			p ₁₋₄ =0,028, p ₂₋₅ =0,047, p=0,014	
с.152Т>С FokI Принимали витамин D	ТТ (1)	4	26,49 (15,85); 21,75 (15,77-37,20)	
	ТС (2)	9	45,80 (17,65); 48,89 (37,90-53,80)	
	СС (3)	10	30,72 (22,05); 24,36 (18,60-32,60)	
	Всего	23	35,89 (20,37); 30,51 (20,12-49,10)	
с.152Т>С FokI Не принимали витамин D	ТТ (4)	2	24,81 (0,0); 24,81 (24,81-24,81)	
	ТС (5)	8	20,88 (7,91); 17,82 (14,73-27,28)	
	СС (6)	3	20,27 (5,83); 17,42 (16,40-26,98)	
	Всего	13	21,34 (6,73); 19,47 (16,18-26,87)	
Принимали/не принимали			p ₁₋₄ =0,895, p ₂₋₅ =0,002, p ₃₋₆ =0,446, p=0,018	
с.1174+283G>A BsmII Принимали витамин D	AA (1)	4	27,70 (17,99); 21,60 (16,01-39,40)	
	GA (2)	12	31,39 (12,85); 27,91 (21,11-40,64)	
	GG (3)	17	48,27 (27,33); 49,10 (20,28-71,70)	
	Всего	23	35,89 (20,37); 30,51 (20,12-49,10)	
с.1174+283G>A BsmII Не принимали витамин D	AA (4)	0		
	GA (5)	3	20,73 (2,88); 22,02 (17,42-22,75)	
	GG (6)	9	22,09 (7,88); 19,47 (14,75-26,98)	
	Всего	12	21,75 (6,86); 20,75 (15,47-26,93)	
Принимали/не принимали			p ₂₋₅ =0,187, p ₃₋₆ =0,017, p=0,026	

Примечание: применялся критерий ANOVA, значимость различий тест Манна-Уитни. Группы 1,2,3 – зима; группы 4,5,6 – лето. «Всего» – общая группа, объединяющая все генотипы.

В зимнее время года дети с генотипом СС ТаqI полиморфизма гена *VDR* не отвечали на саплиментацию витамином D. Дети с генотипом AA полиморфизма BsmII гена *VDR* не отвечали на прием витамина D значимым увеличением содержания кальцидиола в сыворотке крови в зимний период (Таблица 110).

Таблица 110. – Средний уровень 25(OH)D (нг/мл) у здоровых детей, принимавших и не принимавших витамин D, в зависимости от генотипов полиморфизмов гена *VDR* в зимнее время года, M (SD), Me(Q1-Q3)

VDR polymorphism		N	25(OH)D (нг/мл)	p
с.1206Т>С(А>G) ТаqI Принимали витамин D	ТТ (1)	21	43,44 (17,26); 46,30 (31,30-48,10)	p ₁₋₂ =0,637 p ₁₋₃ =0,132 p ₂₋₃ =0,324
	ТС (2)	18	47,56 (35,16); 36,45 (27,60-45,60)	
	СС (3)	4	29,30 (11,53); 31,15 (20,40-38,20)	
	Всего	43	43,85 (26,04); 39,10 (27,60-48,00)	
с.1206Т>С(А>G) ТаqI	ТТ (4)	35	28,06 (13,86); 23,60 (18,00-34,70)	p ₄₋₅ =0,571 p ₄₋₆ =0,712
	ТС (5)	25	26,28 (3,50); 27,80 (19,00-32,70)	

Не принимали витамин D	CC (6)	9	26,27 (7,46); 25,40 (24,00-31,70)	p ₅₋₆ =0,997
	Всего	69	27,18 (11,35); 25,40 (20,20-33,00)	
Принимали/не принимали			p ₁₋₄ =0,001, p ₂₋₅ =0,005, p ₃₋₆ =0,577, p=0,001	
с.152Т>С FokI Принимали витамин D	ТТ (1)	5	57,20 (34,81); 44,90 (44,60-46,70)	p ₁₋₂ =0,323 p ₁₋₃ =0,200 p ₂₋₃ =0,842
	ТС (2)	20	41,33 (30,68); 34,85 (25,60-46,90)	
	СС (3)	18	42,95 (16,65); 39,85 (34,60-48,10)	
	Всего	43	43,85 (26,04); 39,10 (27,60-48,00)	
с.152Т>С FokI Не принимали витамин D	ТТ (4)	15	25,70 (9,01); 23,10 (21,00-28,90)	p ₄₋₅ =0,502 p ₄₋₆ =0,755 p ₅₋₆ =0,680
	ТС (5)	32	28,16 (12,67); 24,70 (19,20-34,65)	
	СС (6)	22	26,78 (11,10); 27,05 (16,70-31,70)	
	Всего	69	27,18 (11,35); 25,40 (20,20-33,00)	
Принимали/не принимали			p ₁₋₄ =0,003, p ₂₋₅ =0,035, p ₃₋₆ =0,001, p=0,001	
с.1174+283G>А BsmII Принимали витамин D	АА (1)	5	30,36 (10,27); 34,60 (26,40-35,90)	p ₁₋₂ =0,271 p ₁₋₃ =0,113 p ₂₋₃ =0,422
	ГА (2)	16	49,63 (36,96); 36,30 (27,80-47,65)	
	ГГ (3)	19	42,11 (14,92); 44,90 (31,30-48,10)	
	Всего	40	43,65 (26,03); 48,05 (27,80-47,75)	
с.1174+283G>А BsmII Не принимали витамин D	АА (4)	10	26,13 (8,45); 27,30 (18,10-32,90)	p ₄₋₅ =0,975 p ₄₋₆ =0,516 p ₅₋₆ =0,354
	ГА (5)	25	26,22 (8,58); 27,80 (19,00-32,70)	
	ГГ (6)	29	29,34 (14,61); 25,80 (21,00-34,70)	
	Всего	64	27,62 (11,65); 26,05 (19,60-33,85)	
Принимали/не принимали			p ₁₋₄ =0,409, p ₂₋₅ =0,004, p ₃₋₆ =0,005, p=0,001	

Примечание: применялся критерий ANOVA, значимость различий тест Манна-Уитни. Группы 1,2,3 – зима; группы 4,5,6 – лето. «Всего» – общая группа, объединяющая все генотипы.

В течение всего года дети с генотипом CC TaqI полиморфизма гена VDR имели самые низкие показатели кальцидиола (p=0,021) и не отвечали на саплиментацию витамином D. Сравнение эффективности саплементации витамином D в течение года показало, что дети с генотипом AA полиморфизма BsmII гена VDR имели самые низкие показатели кальцидиола (p=0,040) и не отвечали на прием витамина D (Таблица 111).

Таблица 111. – Средний уровень 25(OH)D (нг/мл) у здоровых детей, принимавших и не принимавших витамин D, в зависимости от генотипов полиморфизмов гена VDR в течение года, M (SD), Me(Q1-Q3)

VDR polymorphism		N	254 25(OH)D (нг/мл)	p
с.1206Т>С(А>G) TaqI Принимали витамин D	ТТ (1)	29	44,94 (19,74); 46,70 (31,30-53,10)	p ₁₋₂ =0,775 p ₁₋₃ =0,021 p ₂₋₃ =0,176
	ТС (2)	25	42,93 (31,21); 36,00 (27,10-44,60)	
	СС (3)	9	27,97 (13,21); 25,00 (18,20-35,90)	
	Всего	63	41,72 (24,67); 36,90 (25,31-48,10)	
с.1206Т>С(А>G) TaqI Не принимали витамин D	ТТ (4)	42	27,27 (13,17); 24,30 (16,70-33,10)	p ₄₋₅ =0,377 p ₄₋₆ =0,827 p ₅₋₆ =0,651
	ТС (5)	31	24,88 (8,22); 23,50 (18,10-32,20)	
	СС (6)	9	26,27 (7,46); 25,40 (24,00-31,70)	
	Всего	82	26,26 (10,93); 24,35 (18,10-32,70)	
Принимали/не принимали			p ₁₋₄ =0,001, p ₂₋₅ =0,003, p ₃₋₆ =0,741, p=0,001	
с.152Т>С FokI Принимали витамин D	ТТ (1)	9	43,55 (31,02); 44,60 (25,31-46,70)	p ₁₋₂ =0,938 p ₁₋₃ =0,568 p ₂₋₃ =0,510
	ТС (2)	29	42,72 (27,06); 39,10 (25,90-48,89)	
	СС (3)	28	38,58 (19,29); 35,85 (25,05-47,65)	
	Всего	66	41,07 (24,35); 36,45 (25,30-48,10)	
с.152Т>С FokI Не принимали витамин D	ТТ (4)	17	25,59 (8,46); 23,10 (22,00-27,80)	p ₄₋₅ =0,732 p ₄₋₆ =0,897 p ₅₋₆ =0,812
	ТС (5)	40	26,70 (12,15); 23,55 (18,05-32,21)	
	СС (6)	25	26,00 (10,73); 26,30 (16,70-31,70)	
	Всего	82	26,26 (10,93); 24,35 (18,10-32,70)	
Принимали/не принимали			p ₁₋₄ =0,032, p ₂₋₅ =0,001, p ₃₋₆ =0,005, p=0,001	
с.1174+283G>А BsmI Принимали витамин D	АА (1)	9	29,18 (13,27); 26,40 (18,20-35,90)	p ₁₋₂ =0,234 p ₁₋₃ =0,040 p ₂₋₃ =0,778
	GA (2)	28	41,81 (30,18); 35,50 (25,60-46,45)	
	GG (3)	26	43,77 (18,93); 45,60 (31,30-49,40)	
	Всего	63	40,81 (24,24); 36,00 (25,30-48,10)	
с.1174+283G>А BsmI Не принимали витамин D	АА (4)	10	26,13 (8,45); 27,30 (18,10-32,90)	p ₄₋₅ =0,874 p ₄₋₆ =0,742 p ₅₋₆ =0,496
	GA (5)	28	25,63 (8,31); 24,35 (18,60-32,45)	
	GG (6)	38	27,62 (13,59); 24,65 (18,00-33,10)	
	Всего	76	26,69 (11,20); 25,40 (18,15-32,95)	
Принимали/не принимали			p ₁₋₄ =0,553, p ₂₋₅ =0,008, p ₃₋₆ =0,001, p=0,001	

Примечание: применялся критерий ANOVA, значимость различий тест Манна-Уитни. Группы 1,2,3 – зима; группы 4,5,6 – лето. «Всего» – общая группа, объединяющая все генотипы.

Изучение вариантов гена VDR (с.1206Т>С, с.152Т>С, с.1174+283G>А) проведено у 162 здоровых детей. Распределение генотипов гена VDR соответствовало равновесию Харди –Вайнберга (Таблица 112). Установлено, что генотипы ТТ и ТС полиморфизма с.1056Т>С (TaqI) встречались чаще (~4 раза) в российской популяции, чем генотип СС. Частота аллеля С была в 2 раза ниже, чем аллеля Т. По полиморфизму с.2Т>С (FokI) преобладали дети с генотипами СС и ТС. Частота гомозиготного генотипа ТТ у детей была ниже (17,83%), чем

генотипов CC и TC. По отношению к полиморфному варианту с.1024+283G>A (BsmI) генотипы GG и GA встречались чаще, чем гомозиготы AA (12,75%). Частота аллеля А была в 2 раза ниже, чем аллеля G.

Таблица 112. – Соответствие распределения частот генотипов полиморфизмов генов гена *VDR* у здоровых детей (согласно уравнению Харди – Вайнберга)

	<i>Генотип аллель</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	χ^2	<i>p</i>
TaqI	TT	74	47,74	0,6560	> 0,05
	TC	63	40,65		
	CC	18	11,61		
	T	211	68,06		
	C	99	31,94		
FokI	TT	28	17,83	0,1284	> 0,05
	TC	74	47,14		
	CC	55	35,03		
	T	130	41,40		
	C	184	58,60		
BsmII	AA	19	12,75	0,4746	> 0,05
	GA	63	42,28		
	GG	67	44,97		
	A	101	33,89		
	G	197	66,11		

Уровень витамина D у детей не зависел от генотипов по трем полиморфным вариантам FokI, TaqI, BsmI гена *VDR* (Рисунок 19).

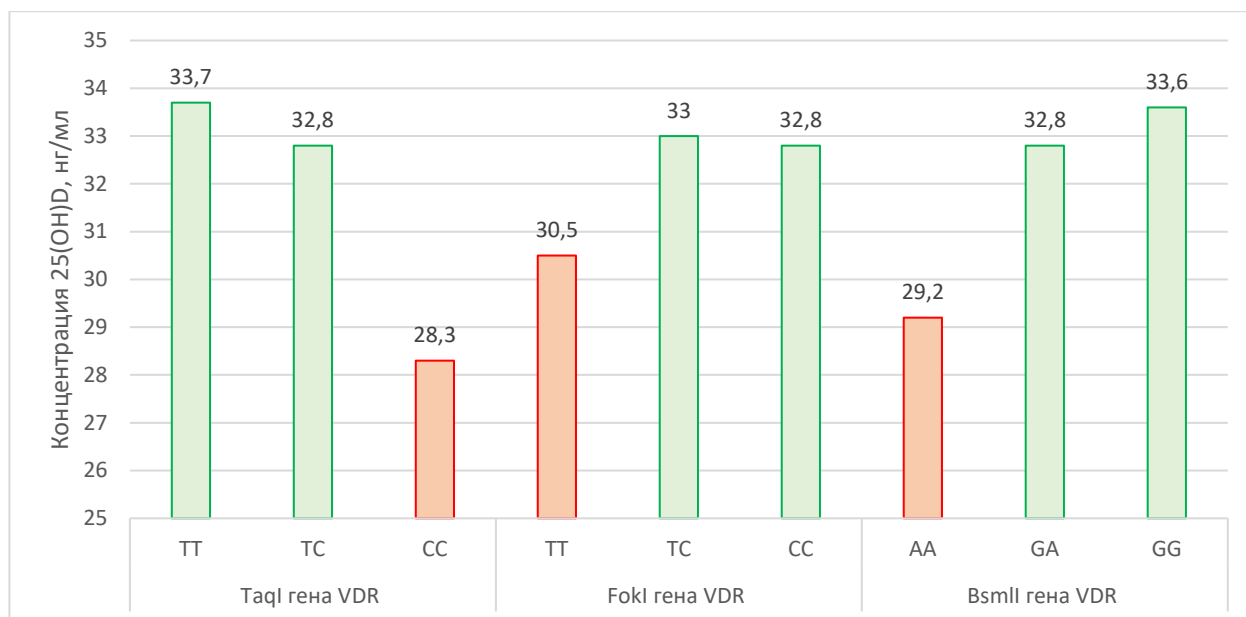


Рисунок 19. – Средний уровень 25(OH)D (нг/мл) у здоровых детей в зависимости от генотипов полиморфизмов гена *VDR*

Примечание: p – уровень значимости различий, применялся критерий Краскала – Уоллиса. $p=0,857$ при сравнении генотипов полиморфизма с.1206T>C(A>G) TaqI, $p=0,453$ при сравнении генотипов полиморфизма с.152T>C FokI, $p=0,858$ при сравнении генотипов полиморфизма с.1174+283G>A BsmII.

Таким образом, изучение уровня кальцидиола в зависимости от генотипов полиморфных вариантов гена *VDR* – TaqI, FokI, BsmI, ApaI не выявило значимых отличий, однако ответ на саплементацию витамином D зависел от генотипов изучаемых полиморфизмов гена *VDR*: не отвечали на прием витамина дети с генотипами CC TaqI полиморфизма, TT FokI полиморфизма, AA BsmII полиморфизма гена *VDR*.

Заключение

Показано, что уровень кальцидиола значимо не отличался в зависимости от генотипов генетических вариантов *VDR* (FokI, TaqI, BsmI) у здоровых детей трех регионов РФ. Следовательно, для здоровых детей РФ экзогенные факторы, такие как время года, место проживания, возраст и пол, а также профилактический приём

холекальциферола, влияют не реализацию недостаточности и дефицита витамина D, в отличие от генетических.

5.5 Оценка обеспеченности витамином D детей при различных моделях воспаления у детей из трех регионов РФ

5.5.1 Оценка обеспеченности витамином D у детей с муковисцидозом в трех регионах РФ в зависимости от эпигенетических факторов

На следующем этапе была проанализирована обеспеченности витамином D среди пациентов с МВ. Содержание кальцидиола при МВ составило 28,7 нг/мл (19,6–39,2). Нормальная концентрация 25(ОН)D выявлена в 49,3% случаях, недостаточность в 26,3%, дефицит у 16,7% детей, выраженный дефицит среди 7,7% пациентов.

Сравнительный анализ концентрации 25(ОН)D и оценка степени дефицита кальцидиола у больных МВ и здоровых детей сопоставимого возраста и пола, в трех регионах РФ: Московский регион, Красноярский край, Ставропольский край – показали, что доля пациентов с нормальной обеспеченностью витамином D была значимо выше в Московском регионе по сравнению со Ставропольским и Красноярским краем.

Показано, что частота выраженного дефицита 25(ОН)D выше в Ставропольском крае по сравнению с Московским регионом ($p < 0,05$), несмотря на более высокую продолжительность солнечного сияния. Недостаточность витамина D у пациентов с МВ чаще встречалась в Ставропольском крае, реже в Московском регионе (Рисунок 20).

При анализе уровня витамина D в зависимости от региона и времени года показано, что максимальный уровень 25(ОН)D выявлен в Московском регионе, далее в Красноярском крае, минимальный - в Ставропольском крае (Рисунок 20).

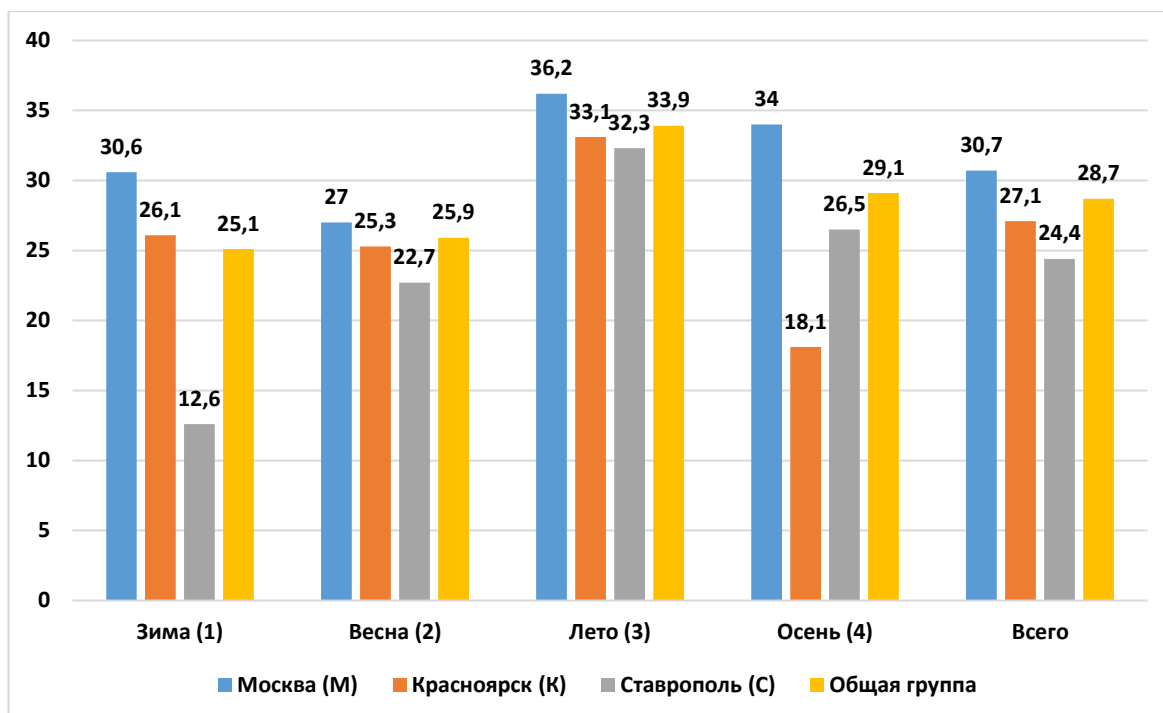


Рисунок 20 – Уровень 25(OH)D (нг/мл) у детей муковисцидозом трех регионов РФ в разные сезоны года

Примечание: p - регионы между собой Зима (1): $p < 0,05$; Весна (2): $p_{M2-C2} = 0,030$, $p_{K2-C2} = 0,045$; Лето (3): $p > 0,05$; Осень (4): $p_{M4-K4} = 0,001$, $p_{C4-K4} = 0,003$; Всего: $p_{M-K} = 0,040$, $p_{M-C} = 0,008$. p в регионе между сезонами: $p_{M1-2} = 0,035$, $p_{M2-3} = 0,009$, $p_{M2-4} = 0,009$; $p_{K1-3} = 0,001$, $p_{K1-4} = 0,006$, $p_{K2-3} = 0,001$, $p_{K3-4} = 0,009$; $p_{C1-3} = 0,002$, $p_{C1-4} = 0,008$, $p_{C2-3} = 0,009$; $p_{2-3} = 0,000$. Применялся критерий Манна – Уитни

Зимой, весной и осенью минимальная концентрация 25(OH)D описана в Ставропольском крае, затем следует Красноярский край и нижней границы нормы концентрация 25(OH)D достигала в Московском регионе. Осенью минимальные показатели выявлены среди пациентов с МВ Красноярского края. В течение всего года у пациентов с МВ регистрируется недостаточность витамина D (Таблица 113).

Таблица 113 – Уровень 25(OH)D (нг/мл) у детей муковисцидозом трех регионов РФ в разные сезоны года, М (SD), Me (Q1–Q3)

Сезон	Москва, (М)	Красноярск, (К)	Ставрополь, (С)	в общей группе	P регионы между собой

Зима (1)	32,1 (15,9) 30,6 (21,6–40,2)	29,7 (16,8) 26,1 (17,4–40,6)	19,0 (15,5) 12,6 (7,8–22,5)	28,4 (16,8) 25,1 (16,5–38,3)	$p < 0,05$
Весна (2)	28,5 (12,8) 27,0 (20,0–33,5)	27,2 (16,1) 25,3 (13,1–36,9)	24,3 (11,1) 22,7 (15,3–35,3)	27,5 (13,2) 25,9 (18,0–34,2)	$p_{M2-C2} = 0,030$ $p_{K2-C2} = 0,045$
Лето (3)	36,9 (16,2) 36,2 (26,3–46,1)	36,4 (16,1) 33,1 (27,9–47,7)	34,1 (14,3) 32,3 (25,9–40,0)	36,2 (15,7) 33,9 (26,3–45,5)	$p > 0,05$
Осень (4)	36,2 (17,1) 34,0 (23,9–45,6)	20,7 (13,8) 18,1 (7,30–29,5)	26,4 (12,4) 26,5 (19,3–34,1)	30,0 (16,2) 29,1 (19,8–39,7)	$p_{M4-K4} = 0,001$ $p_{C4-K4} = 0,003$
Всего	32,9 (15,6) 30,7 (22,1–41,3)	28,7 (16,5) 27,1 (16,9–37,5)	25,7 (14,1) 24,4 (14,5–35,3)	30,2 (15,7) 28,7 (19,6–39,2)	$p_{M-K} = 0,040$ $p_{M-C} = 0,008$
р в регионе между сезонам и	$p_{M1-2} = 0,035$ $p_{M2-3} = 0,009$ $p_{M2-4} = 0,009$	$p_{K1-3} = 0,001$ $p_{K1-4} = 0,006$ $p_{K2-3} = 0,001$ $p_{K3-4} = 0,009$	$p_{C1-3} = 0,002$ $p_{C1-4} = 0,008$ $p_{C2-3} = 0,009$	$p_{2-3} = 0,000$	

Примечание: р – уровень значимости различий, применялся критерий Манна – Уитни.

Не получено отличий в содержании 25(OH)D в зависимости от ПСС (Таблица 114).

Таблица 114. – Характеристика уровня кальцидиола в зависимости от ПСС, нг/мл

		Продолжительность солнечного сияния, ПСС, часы			
		$\leq 100,0$	100,1 - 200,0	200,1 - 300,0	300,1+
25(OH)D	Среднее	28,01	30,02	32,96	31,10
	Медиана	25,80	27,25	31,43	29,66
	Среднеквадратичное отклонение	17,05	15,51	14,17	14,65
	Процентиль 25	14,10	19,72	23,60	21,04
	Процентиль 75	38,30	39,58	41,20	38,47

Установлено, что приём профилактической дозы холекальциферола 3000 МЕ и более позволяет достичь нормального уровня кальцидиола во все сезоны года (Таблица 115).

Таблица 115. – Характеристика содержания кальцидиола (нг/мл) в зависимости от ПСС (часы) и дозы холекальциферола, М (SD), Ме (Q1–Q3)

Доза витамина D	≤ 100,0 (6) (Зима)	100,1 - 200,0 (7) (Осень)	200,1 - 300,0 (8) (Весна)	300,1+ (9) (Лето)	<i>p-значимость</i>
≤ 500 (1)	13,56 (10,86) 10,10 (6,70– 16,10)	16,43 (10,36) 14,95 (6,90– 22,20)	21,07 (6,02) 21,06 (18,81– 26,32)	19,36 (8,07) 16,70 (15,30– 24,00)	$p_{6-8} = 0,034$ $p_{6-9} = 0,031$ $p_{6-8} = 0,044$ $p_{6-9} = 0,043$
501 - 1000 (2)	29,08 (13,20) 26,60 (20,0– 39,40)	33,67 (20,66) 27,70 (19,00– 42,00)	33,09 (12,22) 32,55 (25,00– 40,81)	32,43 (11,14) 31,70 (25,10– 38,90)	$p > 0,05$
1001 - 1500 (3)	34,00 (21,66) 27,33 (19,97– 39,80)	30,14 (10,19) 27,30 (24,50– 39,73)	39,67 (15,83) 43,70 (31,70– 45,60)	33,21 (13,68) 32,19 (26,30– 42,60)	$p > 0,05$
2000 - 2500 (4)	32,97 (14,82) 32,90 (24,00– 40,90)	31,78 (17,93) 29,50 (20,00– 37,30)	33,16 (7,70) 32,00 (19,10– 40,90)	26,65 (12,18) 23,55 (16,80– 36,56)	$p_{5,6,7-8} < 0,05$
3000 - 4000 (5)	35,61 (16,10) 36,80 (28,97– 44,65)	33,98 (12,74) 36,98 (26,14– 42,92)	35,21 (12,13) 34,10 (25,18– 46,56)	36,52 (17,36) 30,62 (27,83– 42,56)	$p > 0,05$
<i>p в группе ПСС между дозами</i>	$p_{1-2,3,4,5} < 0,05$ $p_{2-3,4,5} < 0,05$	$p_{1-2,3,4,5} < 0,05$ $p_{2,3,4,5} < 0,05$	$p_{1-2,3,4,5} < 0,05$ $p_{2-3,4,5} < 0,05$ $p_{4-3,5} < 0,05$ $p_{2,3,4,5} < 0,05$	$p_{1-2,3,4,5} < 0,05$ $p_{2-4} < 0,05$ $p_{4-1,2,3,5} < 0,05$ $p_{2,3,4,5} < 0,05$	

Примечание: p – уровень значимости различий, применялся критерий Манна – Уитни.

Дана характеристика содержания кальцидиола в зависимости от ПСС (часы) и дозы холекальциферола у детей с МВ в различных возрастных группах. По результатам анализа показано, что среди пациентов с МВ младше трех лет доза холекальциферола более 1000 МЕ позволяла компенсировать низкую обеспеченность, тем не менее у ряда пациентов доза 2000-2500 МЕ не имела эффекта даже в летнее (22,20 нг/мл) и осеннее (28,85 нг/мл) время года (Таблица 116).

Таблица 116. – Характеристика содержания кальцидиола (нг/мл) в зависимости от ПСС (часы) и дозы холекальциферола (МЕ) у детей младше трех лет, М (SD), Ме (Q1–Q3)

Доза витамин а D	<= 100,0 (6) (Зима)	100,1 - 200,0 (7) (Осень)	200,1 - 300,0 (8) (Весна)	300,1+ (9) (Лето)	<i>p-значимость</i>
<= 500 (1)	21,47 (18,08) 16,17 (4,50– 37,90)	22,78 (15,24) 30,90 (5,20– 32,24)	22,01 (12,02) 24,13 (6,52– 33,18)	26,15 (13,79) 26,70 (16,40– 35,90)	$p_{6,7,8-9} < 0,05$
501 - 1000 (2)	38,50 (9,39) 36,36 (36,10– 41,94)	35,16 (20,54) 34,50 (28,20– 40,60)	40,56 (12,70) 36,72 (33,50– 48,63)	32,12 (12,66) 33,96 (23,90– 38,31)	$p > 0,05$
1001 - 1500 (3)	39,28 (31,00) 32,10 (16,65– 61,92)	36,77 (9,33) 39,73 (25,87– 43,82)	46,09 (19,04) 45,60 (43,70– 45,90)	41,67 (14,61) 41,67 (31,34– 52,00)	$p > 0,05$
2000 - 2500 (4)	32,94 (16,99) 34,90 (27,30– 45,60)	42,60 (23,19) 42,60 (32,20– 65,00)	31,42 (24,40) 28,55 (20,40– 51,45)	26,01 (14,97) 22,20 (13,55– 38,50)	$p_{6,7,8-9} < 0,05$
3000 - 4000 (5)	35,30 (20,83) 36,85 (21,20– 60,00)	48,80 (13,67) 48,80 (34,20– 53,00)	36,65 (3,68) 30,80 (23,90– 31,26)	57,27 (34,22) 49,48 (33,88– 80,65)	$p_{6,7,8-9} < 0,05$
р в группе ПСС между дозами	$p_{1-2,3,4,5} < 0,05$ $p_{2,3,4-5} < 0,05$	$p_{1-2,3,4,5} < 0,05$ $p_{2,3-4} < 0,05$ $p_{2,3,4-5} < 0,05$	$p_{1-2,3,4,5} < 0,05$ $p_{2,3,4-5} < 0,05$	$p_{1-2,3,5} < 0,05$ $p_{4-2,3,5} < 0,05$ $p_{2,3,4-5} < 0,05$	

Примечание: р – уровень значимости различий, применялся критерий Манна – Уитни.

Выявлено, что пациенты с МВ от 4-х до 10 лет доза имели нормальную обеспеченность витамином D в течение всего года при приёме дозы холекальциферола более 3000 МЕ (Таблица 117).

Таблица 117. – Характеристика содержания кальцидиола (нг/мл) в зависимости от ПСС (часы) и дозы холекальциферола (МЕ) у детей 4-10 лет, М (SD), Ме (Q1–Q3)

Доза витамин а D	<= 100,0 (6) (Зима)	100,1 - 200,0 (7) (Осень)	200,1 - 300,0 (8) (Весна)	300,1+ (9) (Лето)	<i>p-значимость</i>
<= 500 (1)	12,87 (6,65) 12,30 (8,10–	15,11 (9,39) 14,10 (7,20–	20,57 (4,33) 20,60 (18,81–	20,53 (8,88) 20,53 (15,30–	$p_{6,7,8-9} < 0,05$

	16,50)	19,90)	22,20)	27,00)	
501 - 1000 (2)	30,17 (14,77) 26,20 (20,00– 43,30)	36,83 (22,98) 28,20 (19,00– 46,80)	32,42 (9,66) 31,10 (25,10– 39,70)	33,63 (10,56) 29,70 (26,60– 38,90)	$p > 0,05$
1001 - 1500 (3)	33,34 (17,85) 27,62 (22,40– 39,80)	25,97 (1,31) 25,97 (25,04– 26,90)	45,35 (7,87) 45,04 (40,37– 50,33)	33,88 (16,57) 29,05 (28,62– 42,60)	$p_{8-6,7,9} < 0,05$
2000 - 2500 (4)	34,24 (13,95) 31,90 (25,45– 39,20)	30,94 (18,60) 29,65 (18,10– 37,30)	39,37 (13,23) 33,40 (31,60– 50,30)	29,28 (12,00) 33,50 (18,00– 40,02)	$p_{7,9-6,8} < 0,05$
3000 - 4000 (5)	38,76 (16,49) 35,70 (28,90– 49,80)	39,54 (10,56) 36,51 (21,80– 37,50)	37,43 (12,65) 34,84 (27,00– 49,90)	35,50 (13,98) 35,73 (26,88– 43,83)	$p_{6,7,8-9} < 0,05$
р в группе ППС между дозами	$p_{1-2,3,4,5} < 0,05$ $p_{2,3,4-5} < 0,05$	$p_{1-2,3,4,5} < 0,05$ $p_{2,3,4-5} < 0,05$	$p_{1-2,3,4,5} < 0,05$ $p_{2,3,4-5} < 0,05$	$p_{1-2,3,4,5} < 0,05$ $p_{2,3,4-5} < 0,05$	

Примечание: р – уровень значимости различий, применялся критерий Манна – Уитни.

Установлено, что пациенты с МВ от 11-ти до 18 лет имеют самую низкую обеспеченность витамином D по сравнению с другими возрастными группами, минимальные значения кальцидиола регистрировались при приеме 500 МЕ холекальциферола в сутки в зимний сезон года. Показано, что нормальная обеспеченность витамином D в течение всего года была достигнута при приеме дозы холекальциферола более 4000 МЕ (Таблица 118).

Таблица 118. – Характеристика содержания кальцидиола (нг/мл) в зависимости от ПСС (часы) и дозы холекальциферола (МЕ) у детей 11-18 лет, М (SD), Ме (Q1–Q3)

Доза витамина D	$\leq 100,0$ (7) (Зима)	100,1 - 200,0 (8) (Осень)	200,1 - 300,0 (9) (Весна)	300,1+ (10) (Лето)	р-значимость
≤ 500 (1)	10,69 (8,12) 7,80 (5,10– 13,40)	14,11 (10,68) 14,15 (6,60– 21,70)	21,64 (7,98) 24,39 (16,60– 26,59)	16,13 (4,78) 16,34 (12,70– 17,47)	$p_{7-8,9,10} < 0,05$
501 - 1000 (2)	22,68 (10,02) 23,05 (16,60– 30,10)	21,57 (8,35) 24,95 (16,64– 26,50)	29,32 (14,54) 28,80 (20,20– 40,42)	28,13 (11,94) 25,10 (18,00– 41,30)	$p_{7-9} < 0,05$

1001 - 1500 (3)	32,69 (25,10) 22,70 (19,60– 38,30)	23,80 (8,30) 24,56 (16,90– 30,70)	25,96 (9,74) 28,75 (19,05– 32,87)	26,46 (6,76) 26,30 (19,79– 33,30)	$p > 0,05$
2000 - 2500 (4)	28,71 (13,87) 25,20 (20,74– 35,70)	24,53 (3,32) 25,00 (21,00– 27,60)	27,70 (15,29) 26,90 (15,50– 39,20)	25,00 (10,39) 23,48 (21,50– 34,38)	$p > 0,05$
3000 - 4000 (5)	29,49 (11,84) 29,30 (20,20– 39,70)	30,21 (13,75) 28,55 (18,25– 44,35)	31,47 (12,70) 29,35 (21,13– 41,81)	30,02 (9,41) 29,53 (28,70– 30,62)	$p > 0,05$
4000+ (6)	35,11 (8,62) 32,87 (29,80– 45,80)	37,91 (9,02) 35,17 (31,11– 45,90)	36,91 (5,30) 39,80 (31,65– 51,83)	35,26 (2,90) 37,17 (32,80– 50,15)	$p > 0,05$
р в группе ППС между дозами	$p_{1-2,3,4,5,6} < 0,05$ $p_{2,3,4,5-6} < 0,05$	$p_{1-2,3,4,5,6} < 0,05$ $p_{2,3,4,5-6} < 0,05$	$p_{1-2,3,4,5,6} < 0,05$ $p_{2,3,4,5-6} < 0,05$	$p_{1-2,3,4,5,6} < 0,05$ $p_{2,3,4,5-6} < 0,05$	

Примечание: p – уровень значимости различий, применялся критерий Манна – Уитни.

Установлено, что в зимнее время года среди детей 11-18 лет доза холекальцериола 4000 МЕ эффективно повышала уровень 25(OH)D (Таблица 119).

Таблица 119. – Характеристика содержания кальцидиола (нг/мл) зимой в зависимости от дозы холекальциферола (МЕ) у пациентов с муковисцидозом, M (SD), Me (Q1–Q3)

Доза витамин а D	0-3 года (7)	4-10 лет (8)	11-18 лет (9)	Все пациенты (10)	<i>p-значимость</i>
≤ 500 (1)	21,47 (18,08) 16,17 (4,50– 37,90)	12,87 (6,65) 12,30 (8,10– 16,50)	10,69 (8,12) 7,80 (5,10– 13,40)	15,88 (9,61) 13,10 (6,50– 18,62)	$p_{6-7,8,9} < 0,05$
501 - 1000 (2)	38,50 (9,39) 36,36 (36,10– 41,94)	30,17 (14,77) 26,20 (20,00– 43,30)	22,68 (10,02) 23,05 (16,60– 30,10)	29,40 (10,91) 26,10 (19,00– 41,50)	$p_{6-8} < 0,05$
1001 - 1500 (3)	39,28 (31,00) 32,10 (16,65– 61,92)	33,34 (17,85) 27,62 (22,40– 39,80)	32,69 (25,10) 22,70 (19,60– 38,30)	34,82 (16,30) 26,90 (13,60– 35,20)	$p > 0,05$
2000 - 2500 (4)	32,94 (16,99) 34,90 (27,30– 45,60)	34,24 (13,95) 31,90 (25,45– 39,20)	28,71 (13,87) 25,20 (20,74– 35,70)	30,70 (14,00) 28,33 (22,82– 36,30)	$p > 0,05$
3000 - 4000 (5)	35,30 (20,83) 36,85 (21,20– 60,00)	38,76 (16,49) 35,70 (28,90– 49,80)	29,49 (11,84) 29,30 (20,20– 39,70)	33,50 (11,38) 31,12 (24,50– 37,80)	$p > 0,05$

4000+ (6)	-	-	35,11 (8,62) 32,87 (29,80– 45,80)	35,11 (8,62) 32,87 (29,80– 45,80)	$p > 0,05$
р в группе ПСС между дозами	$p_{1-2,3,4,5} < 0,05$ $p_{2,3,4-5} < 0,05$	$p_{1-2,3,4,5} < 0,05$ $p_{2,3,4-5} < 0,05$	$p_{1-2,3,4,5,6} < 0,05$ $p_{2,3,4,5-6} < 0,05$	$p_{1-2,3,4,5,6} < 0,05$ $p_{2,3,4,5-6} < 0,05$	

Примечание: р – уровень значимости различий, применялся критерий Манна – Уитни.

Таким образом, установлено, что пациенты с МВ из Московского региона имели более оптимальную обеспеченность витамином D в осенне-зимний период года по сравнению с другими регионами, весной пациенты Московского региона значительно отличались от Ставрополя, летом значимых отличий уровня кальцидиола между тремя регионами зафиксировано не было. Минимальный уровень 25(ОН)D выявлен в Красноярском крае – осенью, в Ставропольском крае – зимой, весной и осенью. Значения медианы кальцидиола отражают недостаточное его содержание в течение всего года, кроме лета, во всех регионах.

Дети младшего возраста в летнее время года сохраняют нормальный уровень кальцидиола при приеме 1500 МЕ холекальциферола, в течение остальных сезонов года им необходимо принимать 2000 МЕ холекальциферола в сутки. Пациенты 4-10 лет в летний сезон года могут принимать 2000 МЕ, в остальные сезоны года не менее 2500 МЕ для обеспечения уровня кальцидиола более 30 нг/мл. Дети с МВ в возрасте 11-18 лет имеют нормальный уровень кальцидиола, получая дозу холекальциферола не менее 4000 МЕ.

5.5.2 Обеспеченность витамином D пациентов с муковисцидозом в зависимости от продолжительности солнечного сияния

Сравниваемые города расположены на разных географических широтах: Москва на 550 с.ш., Красноярск на 560 с.ш., а Ставрополь на 450 с.ш., и, соответственно, отмечается разное количество солнечных дней в году. ПСС зимой 2018 года в Московском регионе составила 96,2 часа, в Красноярском крае 185,8

часа, в Ставропольском крае 114,3 часа. ПСС весной 2018 года в Московском регионе составила 742,2 часа, в Красноярском крае 561,3 часа, в Ставропольском крае 687 часа. ПСС летом 2018 года в Московском регионе составила 883,8 часа, в Красноярском крае 896,6 часа, в Ставропольском крае 1013,3 часа. Осенью 2018 года ПСС в Московском регионе составила 391,7 часа, в Красноярском крае 345,2 часа, в Ставропольском крае 559,3 часа. Таким образом, ПСС за 2018 год в Московском регионе составила – 2113,9 часа, в Красноярском крае – 1988,9 часа, в Ставропольском крае – 2373,9 часа.

В зависимости от ПСС в месяц взятия крови пациенты были разделены на группы с интервалом ПСС в 100 часов (Рисунок 21).

При анализе влияния ПСС и различных профилактических доз холекальциферола на уровень витамина D, значимое влияние ПСС было получено только у пациентов, получающих дозу витамина D до 500 МЕ (критерий Краскала – Уоллеса, $p = 0,005$). При саплементации более высокими дозами зависимости концентрации кальцидиола от ПСС получено не было.

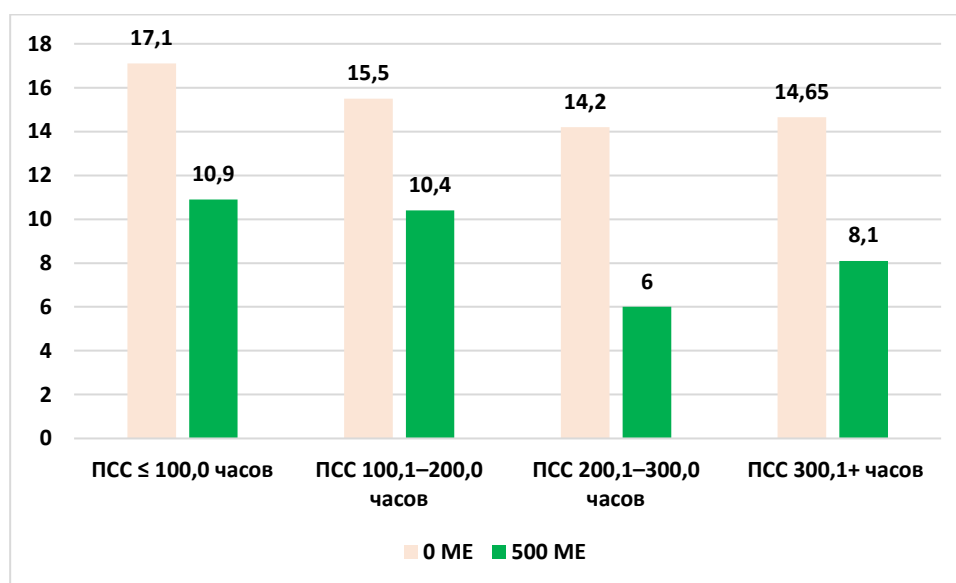
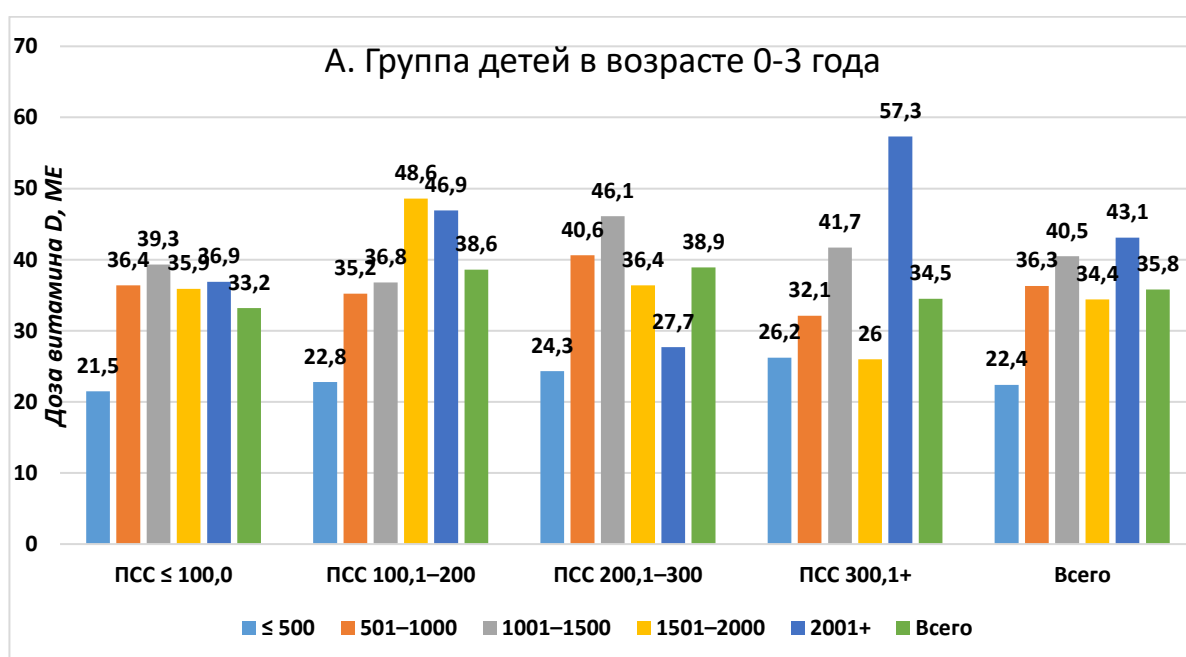
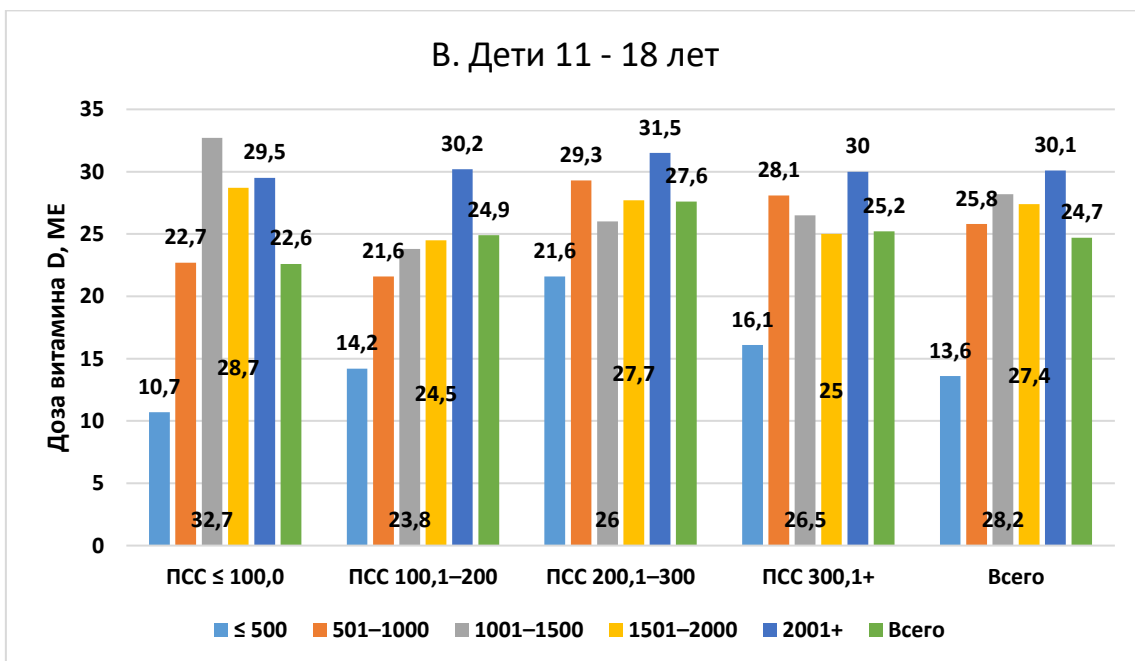
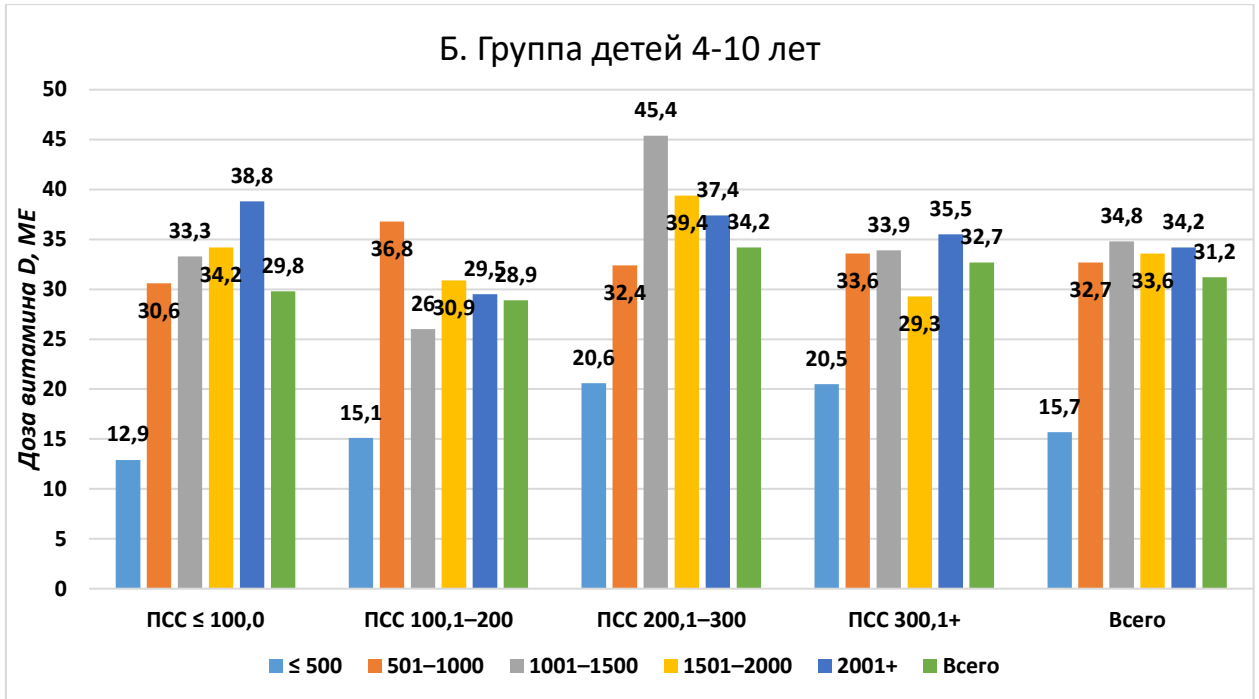


Рисунок 21. – Зависимость уровня 25(OH)D от ПСС (часы) в общей группе пациентов и при приеме профилактической дозы до 500 МЕ, Ме (Q1–Q3)

Примечание: $p = 0,008$ в общей группе без профилактики холекальциферолом; $p = 0,005$ в группе с профилактической дозой не более 500 МЕ. Использовался критерий Краскала – Уоллеса

Изучение содержания 25(ОН)D у пациентов муковисцидозом в зависимости от ПСС, возраста и профилактической дозы витамина D показало, что значимое отличие было получено у пациентов, получающих дозу витамина D до 500 МЕ ($p < 0,05^*$). При саплементации более высокими дозами значимости получено не было (Рисунок 22 А-Г).





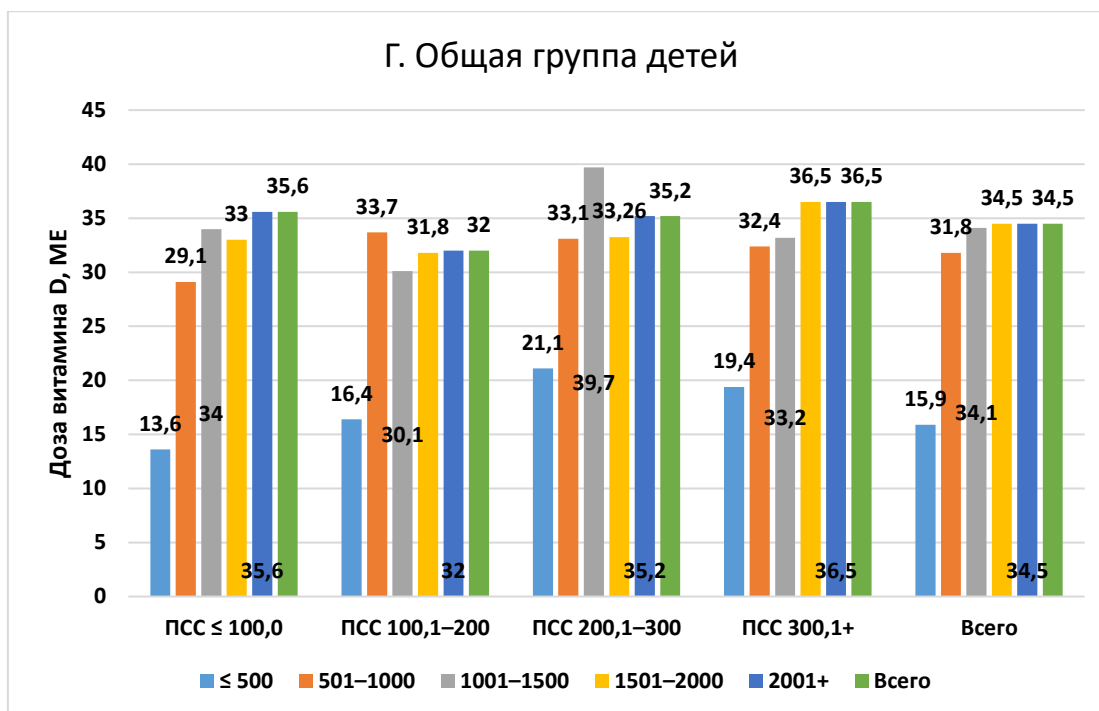


Рисунок 22 (А-Г). – Содержание 25(ОН)D у больных муковисцидозом в зависимости от ПСС и профилактической дозы витамина

Примечание: *р – статистическая значимость менее 0,05 при сравнении с дозой холекальциферола ≤ 500 МЕ.

Таким образом, было показано, что продолжительность солнечного сияния не оказывает влияния на уровень витамина D у пациентов с муковисцидозом на фоне приема дозы холекальциферола менее 1500 МЕ.

5.5.3 Уровень 25(ОН)D при муковисцидозе в зависимости от поступления его с пищей

Следующим этапом явился анализ эпигенетического влияния суточного рациона на обеспеченность витамином D. Рассчитано ежедневное потребление холекальциферола с пищей 82 пациентов с муковисцидозом с помощью программы ЭВМ «Мониторинг нутритивного статуса, рациона питания и ферментной терапии» (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ ФИПС № 2016660762 от 21.09.22016, совместная разработка ФГБНУ «Медико-генетический центр» и Российской медицинской академии непрерывного

профессионального образования (РМАНПО)). Основная часть пациентов (1/2) получала витамин D с пищей в дозе до 0,5 мкг в сутки, 1/3 – 0,5–2 мкг в сутки, остальные – более 2 мкг в сутки (Рисунок 23). При анализе уровня 25(OH)D в зависимости от количества витамина D, получаемого с пищей, достоверных отличий получено не было.

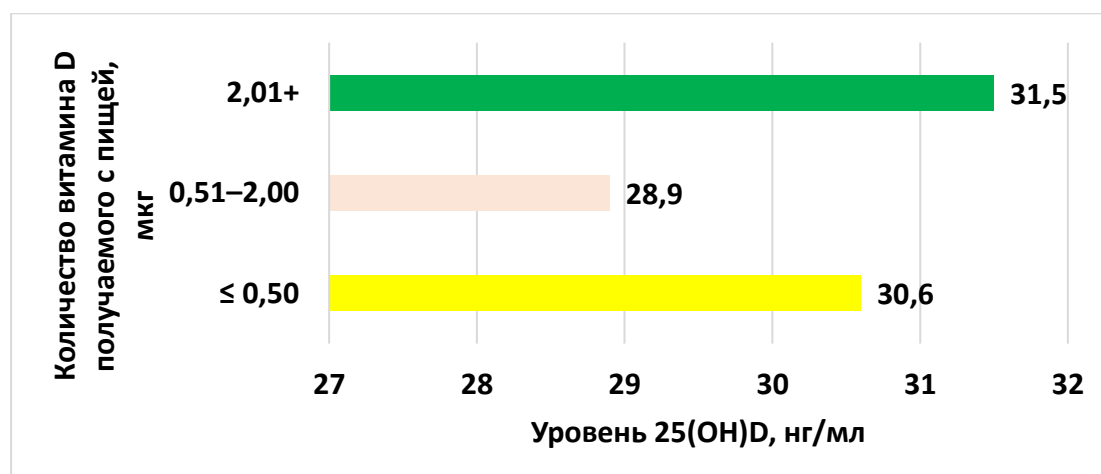


Рисунок 23. – Уровень 25(OH)D в зависимости от количества витамина D, получаемого с пищей M (SD), Me (Q1–Q3)

Примечание: Применялся критерий Краскала – Уоллеса

Таким образом, поступление витамина D с пищей на фоне МВ не влияло на уровень 25(OH)D.

5.5.4 Влияние приёма холекальциферола на содержание 25(OH)D на фоне муковисцидоза

На следующем этапе проведен анализ концентрации кальцидиола при МВ в зависимости от приема различных суточных доз холекальциферола. В соответствии с рекомендациями [18, 25, 26] профилактическую дозу витамина D получала большая часть пациентов. Дозу более 2000 МЕ в сутки принимали 25,6% пациентов. (Рисунок 24).

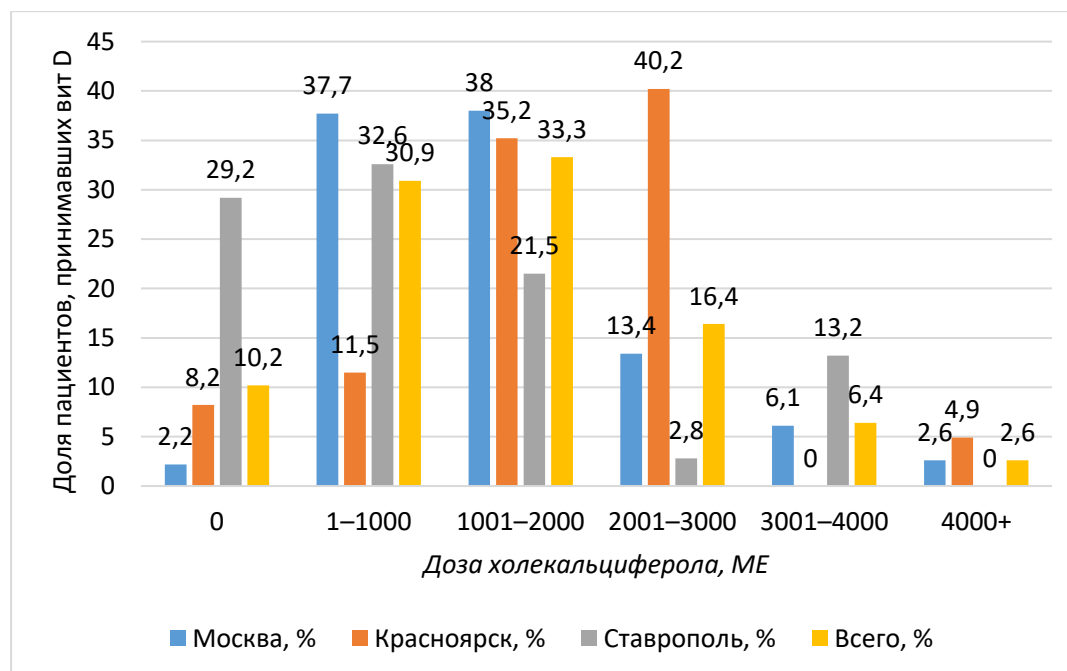


Рисунок 24. – Распределение количества образцов сыворотки крови пациентов с муковисцидозом в трех регионах в зависимости от профилактической дозы холекальциферола, %

При оценке влияния профилактической дозы холекальциферола на уровень витамина D были получены данные о различном приросте уровня 25(OH)D у пациентов с МВ. Доза холекальциферола 500–1000 МЕ/сут позволяет достичь нормального уровня 25(OH)D у здоровых детей, у пациентов с МВ достичь целевого уровня 25(OH)D 50 нг/мл не удастся при назначении от 1000 до 2000 МЕ/сут, и только при дозе 2000 МЕ и более значения кальцидиола приближаются к этому уровню (Рисунок 25).

Показано, что среди пациентов с МВ профилактическая доза холекальциферола дает разный прирост уровня 25(OH)D в различные сезоны года (Рисунок 49). Так, летом прием 1000 МЕ холекальциферола позволяет достичь порогового уровня 25(OH)D в 30 нг/мл, зимой и осенью необходим прием не менее 2000 МЕ, весной - не менее 3000 МЕ.

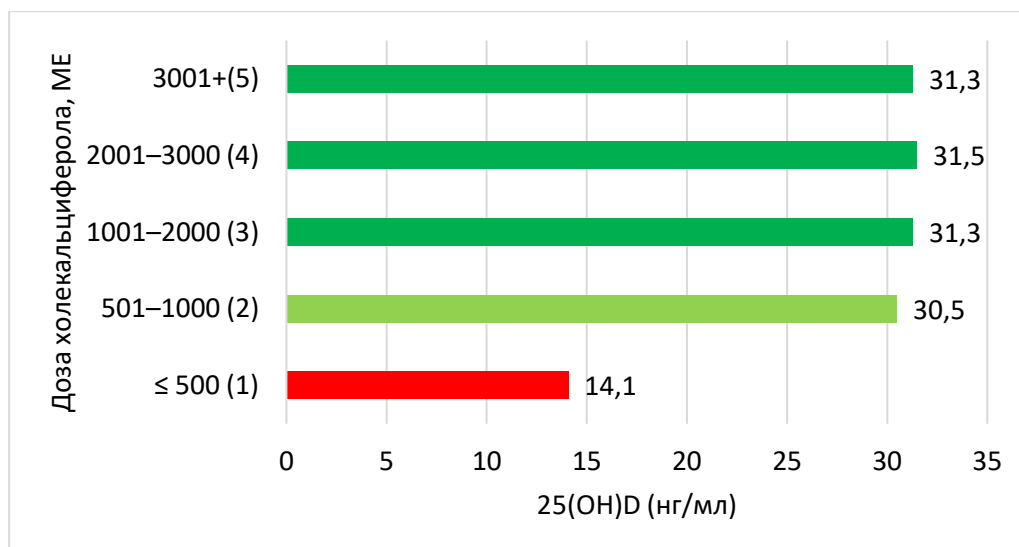


Рисунок 25. – Уровень 25(OH)D (нг/мл) при приеме различных доз витамина D у пациентов с муковисцидозом, Ме (Q1–Q3)

Примечание: $p_{1-2} < 0,05$, $p_{1-3} < 0,05$, $p_{1-4} < 0,05$, $p_{1-5} < 0,05$, $p_{2-5} < 0,05$; применялся критерий Манна–Уитни.

Заключение

Таким образом, персонифицированная адекватная профилактическая доза витамина D более 2000 МЕ может обеспечить адекватный уровень кальцидиола и профилактировать недостаточность витамина D независимо от региона проживания и питания ребенка, в зимний период она может достигать 3000 МЕ и более.

5.6 Оценка обеспеченности витамином D у детей с бронхиальной астмой в трех регионах РФ в зависимости от эпигенетических факторов

Результаты исследования показали, что средний уровень витамина D у пациентов с БА и здоровых детей значительно различался и составил 21,3 нг/мл у пациентов с бронхиальной астмой и 29,6 нг/мл у здоровых детей ($p < 0,001$).

При сравнении обеспеченности 25(OH)D между БА и здоровыми детьми показано, что в общей группе пациентов с БА 89,62% имели низкую обеспеченность витамином D, что значительно чаще чем у здоровых детей (60,8%, $p < 0,05$) (табл. 7). Обращает на себя внимание высокая частота выраженного дефицита (23,7%) у детей с БА. Среди здоровых детей не было зарегистрировано

значений 25(ОН)D ниже 10 нг/мл. Концентрация 25(ОН)D 10-20 нг/мл чаще наблюдалась при БА (46,66%) по сравнению со здоровыми детьми (26,5%). Установлено, что недостаточность 25(ОН)D 21-29 нг/мл чаще регистрировалась у здоровых детей (34,3%) по сравнению с БА (19,25%, $p < 0,05$). Нормальное содержание 25(ОН)D в 4 раза чаще выявлено в контрольной группе (Таблица 120).
Таблица 120. – Частота обеспеченности 25(ОН)D здоровых детей и пациентов с БА в трех регионах РФ, %

Группа	Группа	<10 нг/мл	10-20 нг/мл	21-29 нг/мл	всего <30 нг/мл	≥30 нг/мл	Всего
Все регионы контроль	1	0	27 (26,5) $p_{1-2} < 0,05$	35 (34,3) $p_{1-2} < 0,05$	62 (60,8) $p_{1-2} < 0,05$	40 (39,2) $p_{1-2} < 0,05$	102 (100,0)
Все регионы БА	2	32 (23,70)	63 (46,66)	26 (19,25)	121 (89,62)	14 (10,38)	135 (100,0)
Москва контроль	3	0	9 (20,0) $p_{3-4} < 0,05$	16 (35,5) $p_{3-4} > 0,05$	25 (55,5) $p_{3-4} < 0,05$	20 (44,5) $p_{3-4} < 0,05$	45 (100,0)
Москва БА	4	3 (8,8)	11 (32,4)	10 (29,4)	24 (70,6)	10 (29,4)	34 (100,0)
Красноярск контроль	5	0	13 (48,0) $p_{5-6} > 0,05$	14 (40,0) $p_{5-6} < 0,05$	27 (88,0) $p_{5-6} > 0,05$	11 (12,0) $p_{5-6} > 0,05$	38 (100,0)
Красноярск БА	6	14 (25,4)	30 (54,5)	7 (12,7)	51 (92,6)	4 (7,4)	55 (100,0)
Ставрополь контроль	7	0	5 (26,3) $p_{7-8} < 0,05$	5 (26,3) $p_{7-8} > 0,05$	10 (52,6) $p_{7-8} < 0,05$	9 (47,4)	19 (100,0)
Ставрополь, БА	8	11 (23,9)	26 (56,5)	9 (19,6)	46 (100,0)	0	46 (100,0)

5.6.1 Влияние сезона года и региона проживания на содержание 25(ОН)D на фоне бронхиальной астмы

Проведена оценка обеспеченности 25(ОН)D детей с бронхиальной астмой (БА) в зависимости от экзогенных факторов: региона проживания, объема базисной терапии, поступления витамина D с пищей, саплементации рациона холекальциферолом.

Анализ обеспеченности витамином D в зависимости от региона проживания показал, что низкая обеспеченность 25(OH)D наблюдается среди 92,6% пациентов Красноярска, среди всех пациентов с БА из Ставрополя и 70,6% пациентов с БА из Москвы (Таблица 121). Эти данные не согласуются с ПСС, поскольку среди регионов по ПСС лидирует Ставропольский край (2347,0 часов), затем следует Москва, где ПСС составила 2099,4 часов, и на последнем месте по ПСС находится Красноярск (1978,7 часов).

Таблица 121. – Структура обеспеченности 25(OH)D здоровых детей и пациентов с БА в трех регионах, M (SD), Me (Q1–Q3), n (%)

Группа	N	<10 нг/мл	10-20 нг/мл	21-29 нг/мл	всего <30 нг/мл	≥30 нг/мл	Всего
Все регионы контроль	1	0	27 (26,5) p ₁₋₂ <0,05	35 (34,3) p ₁₋₂ <0,05	62 (60,8) p ₁₋₂ <0,05	40 (39,2) p ₁₋₂ <0,05	102 (100,0)
Все регионы БА	2	32 (23,70)	63 (46,66)	26 (19,25)	121 (89,62)	14 (10,38)	135 (100,0)
Москва контроль	3	0	9 (20,0) p ₃₋₄ <0,05	16 (35,5) p ₃₋₄ >0,05	25 (55,5) p ₃₋₄ <0,05	20 (44,5) p ₃₋₄ <0,05	45 (100,0)
Москва БА	4	3 (8,8)	11 (32,4)	10 (29,4)	24 (70,6)	10 (29,4)	34 (100,0)
Красноярск контроль	5	0	13 (48,0) p ₅₋₆ >0,05	14 (40,0) p ₅₋₆ <0,05	27 (88,0) p ₅₋₆ >0,05	11 (12,0) p ₅₋₆ >0,05	38 (100,0)
Красноярск БА	6	14 (25,4)	30 (54,5)	7 (12,7)	51 (92,6)	4 (7,4)	55 (100,0)
Ставрополь контроль	7	0	5 (26,3) p ₇₋₈ <0,05	5 (26,3) p ₇₋₈ >0,05	10 (52,6) p ₇₋₈ <0,05	9 (47,4)	19 (100,0)
Ставрополь, БА	8	11 (23,9)	26 (56,5)	9 (19,6)	46 (100,0)	0	46 (100,0)

Средний уровень 25(OH)D у пациентов с БА и здоровых детей значимо отличался и составил 21,3 нг/мл у пациентов с БА и 29,6 нг/мл у здоровых детей (p<0,01). Пациенты 4-10 лет с БА имели нормальный уровень 25(OH)D только в летний сезон, самые низкие значения 25(OH)D, соответствующие дефициту витамина D наблюдались зимой и осенью, а весной регистрировалась

недостаточность 25(OH)D. Здоровые дети 4-10 лет имели нормальный уровень 25(OH)D зимой и летом, недостаточность 25(OH)D выявлена весной и осенью. Пациенты 4-10 лет с БА имели значимо низкие значения 25(OH)D зимой и осенью по сравнению со здоровыми детьми.

В возрасте 11-18 лет пациенты с БА имели нормальные значения 25(OH)D только летом, зимой и осенью – дефицит 25(OH)D, весной – недостаточность 25(OH)D. Уровень 25(OH)D у пациентов с БА значимо ниже по сравнению с контролем в зимнее и осеннее время года, весной и осенью показатели 25(OH)D при БА и в контрольной группе не имеют достоверных отличий, но вследствие разных причин, так весной, уровень 25(OH)D среди здоровых детей соответствует недостаточности 25(OH)D, в то время как летом имеет нормальные значения в обеих группах (Таблица 122). Среди здоровых детей во все сезоны года была выявлена недостаточность 25(OH)D. Достоверные различия между детьми с БА и здоровыми детьми 11-18 лет зарегистрированы зимой, летом и осенью, причем зимой и осенью уровень 25(OH)D был ниже при БА, летом значения 25(OH)D оказались низкими в группе контроля.

Таблица 122. – Средний уровень 25(OH)D (нг/мл) у пациентов с БА и здоровых детей в зависимости от возраста и сезона года, М (SD), Me (Q1–Q3), n (%)

Сезон	БА всего	БА 4-10 лет	БА 11-18 лет	Контроль все	Здоровые 4-10лет	Здоровые 11-18лет	р
Группа	1	2	3	4	5	6	
Зима	142 16,55 (8,46); 15,17 (10,55- 21,07) p _{з-в} =0,001 p _{з-л} =0,001 p _{з-о} =0,713	52 16,91 (6,02); 15,60 (12,50- 20,70) p _{з-в} =0,072 p _{з-л} =0,001 p _{з-о} =0,762	90 16,85 (9,55); 15,17 (9,50- 23,00) p _{з-в} =0,035 p _{з-л} =0,001 p _{з-о} =0,883	79 29,62 (12,96); 27,10 (21,00- 35,70) p _{з-в} =0,023 p _{з-л} =0,851 p _{з-о} =0,457	50 32,08 (14,55); 31,50 (22,90- 36,90) p _{з-в} =0,265 p _{з-л} =0,455 p _{з-о} =0,184	29 25,38 (8,25); 23,60 (19,10- 31,70) p _{з-в} =0,343 p _{з-л} =0,371 p _{з-о} =0,211	p ₁₋₄ =0,001 p ₂₋₅ =0,001 p ₃₋₆ =0,001
Весна	70 21,17 (11,88); 17,45 (12,70- 26,80) p _{в-л} =0,001 p _{в-о} =0,003	16 20,57 (8,62); 18,95 (12,50- 27,15) p _{в-л} =0,001 p _{в-о} =0,217	54 20,56 (10,89); 17,45 (12,50- 25,25) p _{в-л} =0,001 p _{в-о} =0,050	18 22,12 (10,11); 19,72 (14,71- 25,31) p _{в-л} =0,001 p _{в-о} =0,218	7 26,61 (14,55); 23,72 (14,02- 32,60) p _{в-л} =0,028	11 22,31 (10,85); 17,42 (14,75- 26,87) p _{в-л} =0,481	p ₁₋₄ =0,757 p ₂₋₅ =0,192 p ₃₋₆ =0,629

					p _{в-о} =0,916	p _{в-о} =0,935	
Лето	75 37,70 (14,58); 34,57 (29,10- 45,18) p _{л-о} =0,001	25 36,62 (11,23); 35,97 (31,11- 41,64) p _{л-о} =0,001	50 38,45 (16,03); 34,56 (29,07- 46,12) p _{л-о} =0,001	12 32,20 (12,22); 31,42 (25,86- 45,21) p _{л-о} =0,061	9 37,51 (8,63); 36,43 (27,84- 45,11) p _{л-о} =0,031	3 26,82 (17,22); 24,43 (18,14- 44,50) p _{л-о} =0,069	p ₁₋₄ =0,591 p ₂₋₅ =0,892 p ₃₋₆ =0,001
Осень	153 16,93 (9,15); 15,00 (10,10- 21,33)	63 17,40 (8,75); 15,55 (11,15- 22,21)	90 17,06 (9,77); 14,40 (10,10- 23,00)	14 24,10 (10,16); 23,10 (19,00- 32,40)	9 26,30 (9,10); 25,20 (14,00- 34,40)	5 21,10 (13,10); 20,10 (13,00- 29,30)	p ₁₋₄ =0,001 p ₂₋₅ =0,001 p ₃₋₆ =0,034

Примечание: p – уровень значимости различий, применялся критерий Манна-Уитни для количественных данных.

Проанализирована структура обеспеченности 25(ОН)D пациентов с БА. Анализ обеспеченности 25(ОН)D при БА в зависимости от пола показал, что низкая обеспеченность витамином D чаще встречалась среди мальчиков (69,42%) по сравнению с девочками (30,58%). Тяжелый дефицит, дефицит и недостаточность 25(ОН)D также в 2 раза чаще наблюдались среди мальчиков по сравнению с девочками. Выраженный дефицит и недостаточность 25(ОН)D значимо чаще встречаются среди детей 11-18 лет по сравнению с 4-10 летними пациентами.

Структура обеспеченности витамином D в зависимости от степени тяжести показала, что выраженный дефицит 25(ОН)D регистрируется более чем среди половины пациентов с легким течением БА (56,25%), дефицит 25(ОН)D также чаще наблюдается при легкой БА. Недостаточность 25(ОН)D чаще (38,47%) наблюдался среди детей со среднетяжелой БА. В целом, низкая обеспеченность 25(ОН)D чаще выявлялась при легком течении БА. На фоне неконтролируемого течения БА низкая обеспеченность, в целом, встречалась в 6 раз чаще нормального уровня 25(ОН)D, в то время как среди пациентов с контролируемой и частично контролируемой БА нормальная обеспеченность витамином D регистрируется значимо чаще. Необходимо отметить, что частота выраженного дефицита, дефицита и недостаточности 25(ОН)D была самой высокой при отсутствии контроля над симптомами БА.

Количество приступов БА чаще регистрировалось среди пациентов с низкой обеспеченностью 25(OH)D.

Анализ объема базисной терапии показал, что дети, находящиеся на 1 и 4 ступенях терапии значимо чаще, имеют нормальный уровень 25(OH)D, в то время как пациенты, получающие терапию 2 и 3 степени чаще, имеют низкую обеспеченность 25(OH)D. Обращает на себя внимание тот факт, что самая высокая частота выраженного дефицита и недостаточности 25(OH)D регистрируется среди пациентов на 3 ступени лечения, а дефицит чаще наблюдается у детей, получающих терапию 4 ступени. Таким образом, пациенты, находящиеся на 3 и 4 ступенях терапии, имеют более глубокие изменения статуса 25(OH)D. Все пациенты, принимающие системные ГКС имеют низкую обеспеченность 25(OH)D. Наличие биологической терапии не связано с ухудшением обеспеченности 25(OH)D. Присутствие у пациентов с БА других компонентов атлпического марша (АР и АтД) не влияет на обеспеченность 25(OH)D (Таблица. 123).

Таблица 123. – Характеристика обеспеченности 25(OH)D детей с БА в трех регионах, М (SD), Ме (Q1–Q3), n (%)

Признак	<10 нг/мл	10-20 нг/мл	21-29 нг/мл	всего ≤ 30 нг/мл	>30 нг/мл	p
Группа	1	2	3	4	5	
Всего, n=135 (100,0)	32 (23,7) (100,0**)	63 (46,6) (100,0**)	26 (19,3) (100,0**)	121 (100,0**)	14 (10,4) (100,0**)	p<0,01 p ₁₋₃ >0,01
Пол М, n (%)	22 (68,75**) p _{м-ж} =0,018	46 (73,01**) p _{м-ж} =0,000	16 (61,53**) p _{м-ж} =0,317	84 (69,42**) p _{м-ж} =0,000	13 (92,85**) p _{м-ж} =0,000	p ₄₋₅ <0,01
Пол Ж, n (%)	10 (31,25**)	17 (26,99**)	10 (38,47**)	37 (30,58**)	1 (7,15**)	p ₄₋₅ <0,01
Возраст						
4-10 лет, n (%)*	10 (31,25**) p*=0,006	27 (42,85**) p*=0,034	10 (38,47**) p*=0,002	47 (38,84) p*=0,004	4 (28,6**) p*=0,001	p ₄₋₅ >0,01
11-18 лет, n (%)*	22 (68,75**)	36 (57,15**)	16 (61,53**)	74 (61,16)	10 (71,4**)	p>0,01
Степень тяжести бронхиальной астмы						
Легкая интермиттирующая, n (%)	2 (6,25**)	11 (17,46**)	6 (23,06**)	19 (15,70**)	1 (7,14**)	p ₄₋₅ <0,01
Легкая персистирующая, n (%)	16 (50,0**)	17 (26,98**)	3 (11,53**)	36 (29,75**)	1 (7,14**)	p ₄₋₅ <0,01

Легкая всего	18 (56,25**)	28 (44,44**)	9 (34,60**)	55 (45,45**)	2 (14,28**)	p ₄₋₅ <0,01
Среднетяжелая, n (%)	10 (31,25**)	22 (34,92**)	10 (38,47**)	42 (34,71**)	5 (35,72**)	p>0,01
Тяжелая, n (%)	4 (12,5**)	13 (20,63**)	7 (26,92**)	24 (19,83**)	7 (50,0**)	p ₄₋₅ <0,01
Уровень контроля						
Контролируемая, n (%)	14 (43,8**)	26 (41,26**)	7 (26,92**)	47 (38,85**)	7 (50,0**)	p ₄₋₅ <0,01
Частично контролируемая, n (%)	3 (9,4**)	4 (6,35**)	8 (30,78**)	15 (12,39**)	6 (42,86**)	p ₄₋₅ <0,01
Неконтролируемая, n (%)	15 (46,8**)	33 (47,61)	11 (42,30**)	59 (48,76**)	1 (7,14**)	p ₄₋₅ <0,01
Частота приступов БА и ОРВИ						
Кол-во приступов в год	4,62 (1,84); 4,00 (4,00- 6,00)	3,69 (2,43); 3,00 (2,00- 5,00)	13,40 (23,45); 4,00 (2,00- 10,00)	10,40 (20,45); 8,00 (2,00- 10,00)	6,09 (11,38); 4,00 (2,00- 6,00)	p ₄₋₅ <0,01
Кол-во ОРВИ в год	1,53 (1,24); 1,50 (0,00- 3,00)	5,42 (2,44); 5,00 (3,00- 7,00)	3,60 (2,47); 4,00 (2,00- 6,00)	5,60 (3,50); 5,00 (2,00- 6,00)	3,49 (2,65); 3,00 (1,00- 5,50)	p ₄₋₅ <0,01
Объем базисной терапии						
1 степень, n (%)	5 (15,62)	5 (7,95)	2 (7,7)	12 (9,93)	6 (42,85)	p ₄₋₅ <0,01
2 степень, n (%)	7 (21,87)	15 (23,80)	8 (30,76)	30 (24,79)	1 (7,14)	p ₄₋₅ <0,01
3 степень, n (%)	16 (50,0)	21 (33,33)	14 (53,84)	51 (42,14)	2 (14,28)	p ₄₋₅ <0,01
4 степень, n (%)	4 (12,51)	22 (34,92)	2 (7,7)	28 (23,14)	5 (35,73)	p ₄₋₅ <0,01
Системные ГКС, n (%)	2 (6,25)	3 (4,76)	0	5 (4,13)	0	p ₄₋₅ <0,01
Омализумаб, n (%)	2 (6,25)	6 (9,52)	3 (11,53)	11 (9,09) p*=0,000	1 (7,14)	p ₄₋₅ >0,01
Сопутствующие аллергические заболевания						
АР всего	29 (90,63)	61 (96,82)	23 (88,46)	113 (93,39)	13 (92,86)	p ₄₋₅ >0,01
АтД, n (%)	3 (9,38)	4 (6,35)	3 (11,53)	10 (8,26)	1 (7,14)	p ₄₋₅ >0,01

Примечание: p – уровень значимости различий, применялся критерий Манна-Уитни для количественных данных и критерий Пирсона (χ^2) для оценки связи между качественными признаками.

Анализ эпигенетического влияния сезона года показал, что в обеих анализируемых группах с возрастом уровень кальцидиола становится ниже во все сезоны за исключением лета. Самые низкие показатели зарегистрированы в зимнее время у детей старше 3-х лет, особенно у подростков. В этих же возрастных

группах во все сезоны, кроме летнего, наблюдается статистически значимое снижение 25(ОН)D при БА ($p < 0,05$) (Рисунок 26, 27).

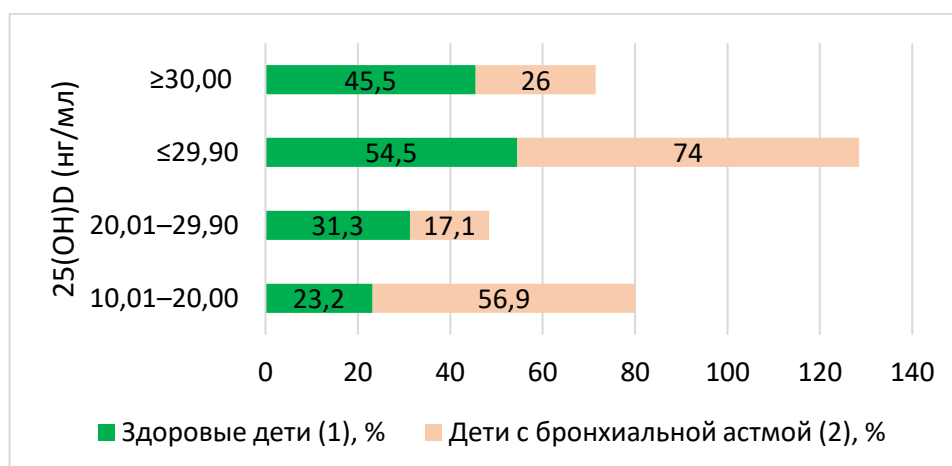


Рисунок 26. – Частота обеспеченности (%) 25(ОН)D при бронхиальной астме и среди здоровых детей

Примечание: $p_{1-2} < 0,001$, $p_{1-2} < 0,005$, $p_{1-2} < 0,001$; применялся критерий Мана-Уитни.

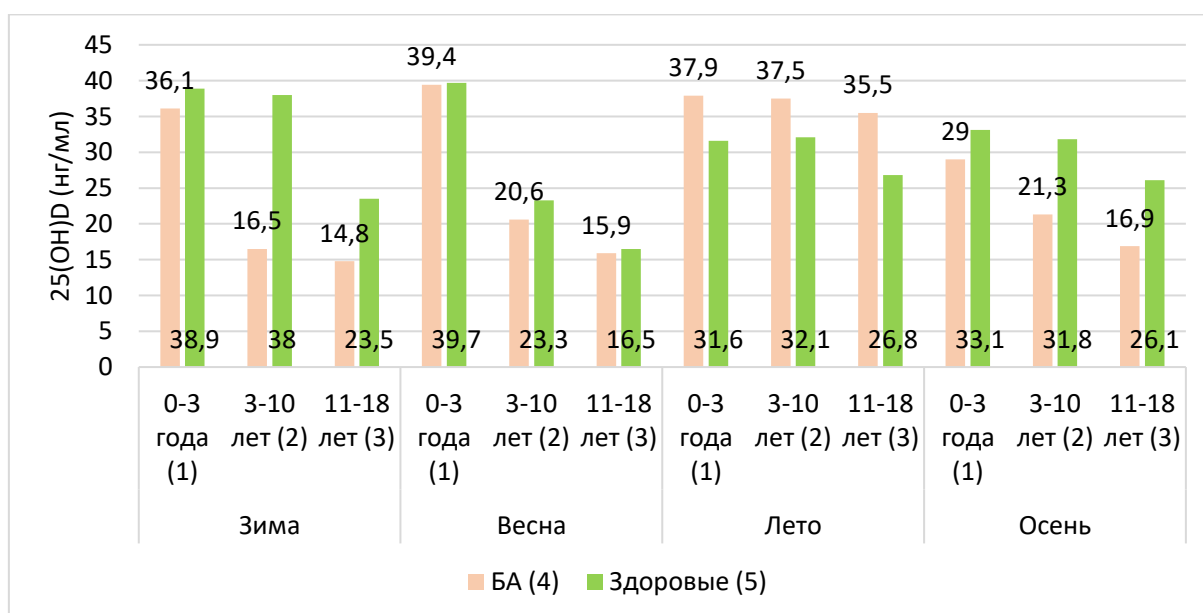


Рисунок 27. – Уровень 25(ОН)D (нг/мл) у пациентов с астмой и здоровых детей в зависимости от возраста и сезона года

Примечание: Зима: $p_{1-2} < 0,05$, $p_{1-3} < 0,05$, для разного возраста: $p_{4-5} > 0,05$, $p_{4-5} < 0,05$, $p_{4-5} < 0,05$. Весна: $p_{1-2} < 0,05$, $p_{1-3} < 0,05$, для разного возраста: $p_{4-5} > 0,05$, $p_{4-5} > 0,05$, $p_{4-5} > 0,05$. Лето: $p_{1-2} > 0,05$, $p_{1-3} < 0,05$, для разного возраста: $p_{4-5} < 0,05$, $p_{4-5} < 0,05$.

$p_{4-5} < 0,05$, $p_{4-5} < 0,05$. Осень: $p_{1-2} < 0,05$, $p_{1-3} < 0,05$; для разного возраста: $p_{4-5} > 0,05$, $p_{4-5} < 0,05$, $p_{4-5} < 0,05$. Применялся критерий Манна-Уитни.

Установлено, что частота недостаточности витамина D была значимо выше у пациентов с БА по сравнению со здоровыми детьми во всех регионах (Рисунок 28). Частота дефицита, недостаточности и нормального содержания 25(OH)D среди больных трех регионов не отличалась.

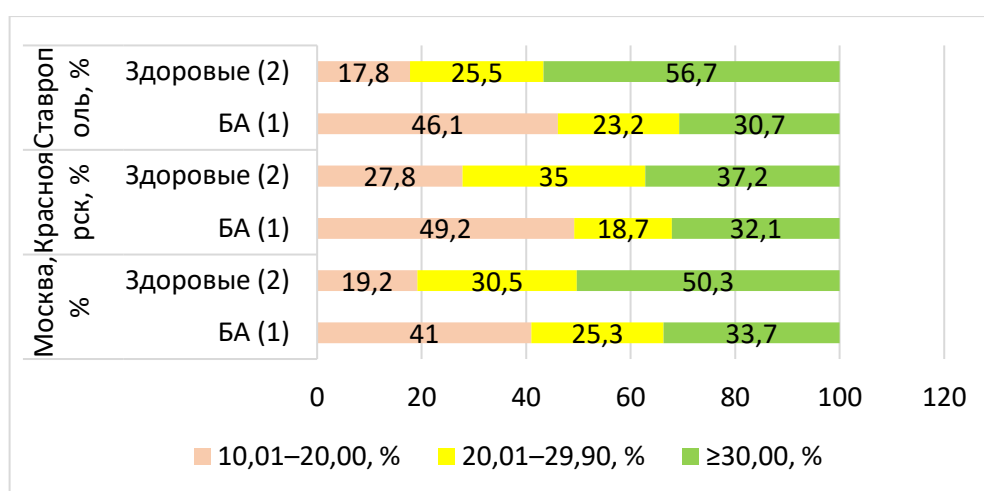


Рисунок 28. – Частота (%) обеспеченности 25(OH)D у пациентов с бронхиальной астмой и здоровых детей в различных регионах

Примечание: Москва: $p_{1-2} < 0,05$; Красноярск: $p_{1-2} < 0,05$; Ставрополь: $p_{1-2} < 0,05$. Применялся критерий Манна-Уитни.

Выявлена достаточно высокая обеспеченность витамином D в летний сезон до 77,2%, однако даже в период максимальной инсоляции более 20% больных БА имеют дефицит и недостаточность кальциферола.

5.6.2 Влияние пищевого рациона на содержание 25(OH)D на фоне бронхиальной астмы

Оценка поступления витамина D с пищей у детей с БА проведена на примере 83 детей и подростков, 12 детей (14%) с выраженным дефицитом 25(OH)D средний возраст которых составил 14,8 лет, 45 подростков (54%) в группе с дефицитом 25(OH)D – 12,3 лет, 17 (21%) детей с недостаточностью 25(OH)D со средним возрастом 12,8 лет, 9 (11%) детей в группе с нормальным уровнем 25(OH)D – 12,7

лет. Было выявлено, что дети всех групп имеют низкое потребление витамина D, по сравнению с физиологической нормой, которая составляет 10 мкг в сутки, что составило 6% в 1 и 2-й группе, 7% в 3-й группе, 11% в 4-й группе ($p < 0,05$). Не было выявлено разницы между группами с разной концентрацией витамина D по количеству поступления витамина D с пищей. При этом медиана концентрации 25(OH)D (нг/мл) в крови в 1-й группе составила 7,7 нг/мл, во 2 –й -12,8 нг/мл, 3-й - 23,9 нг/мл, 4-й - 38,4 нг/мл ($p < 0,01$) (Рисунок 29).

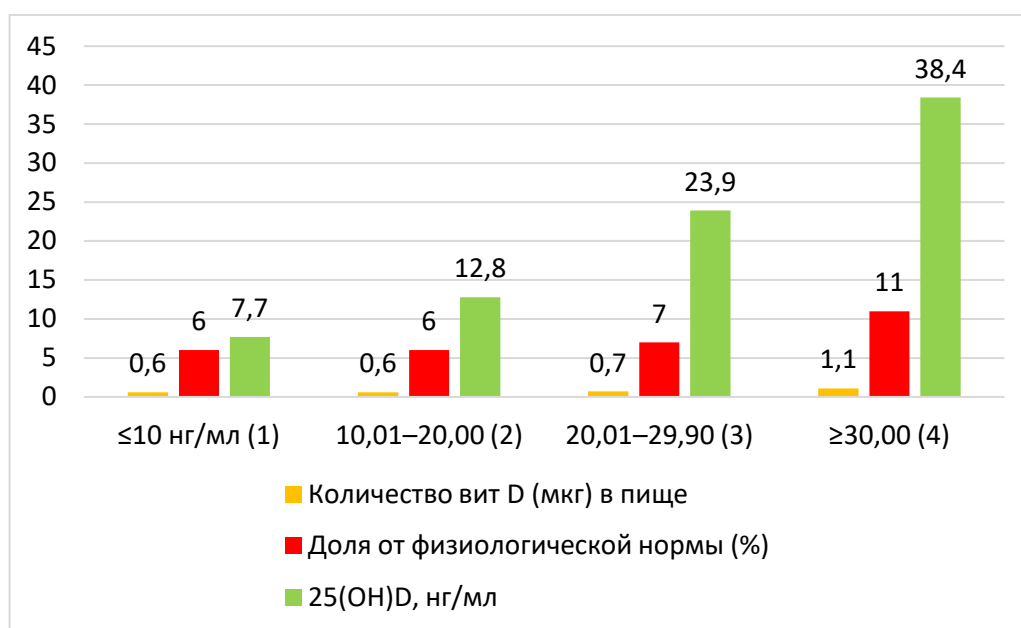


Рисунок 29. – Количество витамина D в пище у детей с БА, Me (Q1-Q3)

Примечание: статистическая значимость для концентрации 25(OH)D (нг/мл) в крови. Применялся критерий Манна – Уитни.

Таким образом, было показано, что эпигенетическое влияние пищевого рациона на обеспеченность витамином D невелико и не позволяет увеличить концентрацию кальцидиола.

5.6.3 Влияние приёма холекальциферола на содержание 25(OH)D на фоне бронхиальной астмы

Саплементация рациона препаратами холекальциферола в профилактической дозе проводилась согласно Национальной программе «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» [41]. Дети младшего возраста с БА, принимавшие витамин D в дозе

более 1000 МЕ, имели более высокий уровень по сравнению с детьми, принимавшими 500 МЕ витамина D ($p=0,002$) (Таблица 124). В возрасте 4-10 лет дети, принимавшие 1000 МЕ, имели значимо более высокие значения 25(OH)D по сравнению с детьми, не получавшими профилактическую дозу витамина D ($p=0,016$). Среди детей 11-18 лет прием профилактических доз витамина D от 500 МЕ в сутки и более значимо ($p=0,001$) увеличивал уровень 25(OH)D.

В общей группе детей показан достоверный прирост уровня витамина D на фоне приема профилактических доз препарата холекальциферола как 500 МЕ ($p=0,001$), так и 1000 МЕ ($p=0,001$), и более 1000 МЕ ($p=0,001$), причем более эффективными являются профилактические дозы более 500 МЕ в сутки ($p=0,042$).

Таким образом, наглядно показано, что прием 500 МЕ холекальциферола в сутки не позволяет значимо увеличить содержание 25(OH)D и достигнуть оптимального статуса витамина D. Минимальная профилактическая доза холекальциферола в 500 МЕ в сутки не позволяет купировать недостаточность витамина D. Доза 1000 МЕ холекальциферола в сутки положительно влияет на концентрацию витамина у детей 4-10 лет, не позволяя, однако достигнуть оптимального содержания 25(OH)D. Нужно обратить внимание, что среди подростков (11-18 лет) саплементация дозой 1000 МЕ и более также не позволяла достигнуть нормального содержания 25(OH)D.

Таблица 124. – Содержание 25(OH)D (нг/мл) у пациентов с бронхиальной астмой в различных регионах РФ в зависимости от приема профилактической дозы холекальциферола (МЕ/сутки), M (SD), Me (Q1–Q3)

Группа	0-3 года (5)	4-10 лет (6)	11-18 лет (7)	Всего детей	p
Без приема (1)	40,33 (18,67); 46,81 (22,82-55,32), n=7 $p_{1-2}=0,161$ $p_{1-3}=0,918$ $p_{1-4}=0,269$ $p_{2-3}=0,077$ $p_{2-4}=0,002$	23,91 (12,69); 20,70 (14,10-32,60), n=102 $p_{1-2}=0,057$ $p_{1-3}=0,016$ $p_{1-4}=0,132$ $p_{2-3}=0,772$ $p_{2-4}=0,702$	20,35 (12,28); 17,40 (11,10-27,25), n=240 $p_{1-2}=0,000$ $p_{1-3}=0,000$ $p_{1-4}=0,009$ $p_{2-3}=0,069$	21,79 (12,88); 18,90 (11,85-29,30), n=349 $p_{1-2}=0,000$ $p_{1-3}=0,000$ $p_{1-4}=0,000$ $p_{2-3}=0,042$ $p_{2-4}=0,103$	$p_{5-6}=0,001$ $p_{5-7}=0,000$ $p_{6-7}=0,015$

	$p_{3-4}=0,415$	$p_{3-4}=0,422$	$p_{2-4}=0,816$ $p_{3-4}=0,114$	$p_{3-4}=0,464$	
500 (2)	22,96 (4,38); 25,40 (17,90- 25,60), n=3	31,87 (16,41); 31,60 (18,50-37,90), n=11	29,10 (12,23); 26,84 (20,65- 33,46), n=28	29,39 (13,03); 26,04 (19,40- 33,58), n=42	$p_{5-6}=0,382$ $p_{5-7}=0,400$ $p_{6-7}=0,567$
1000 (3)	41,60 (12,91); 35,70 (32,70- 56,42), n=3	33,65 (11,54); 32,40 (23,30-45,45), n=11	41,38 (27,84); 45,80 (21,80- 47,60), n=9	37,71 (19,32); 34,80 (23,30- 47,60), n=23	$p_{5-6}=0,320$ $p_{5-7}=0,989$ $p_{6-7}=0,411$
Более 1000 (4)	47,69 (11,17); 50,58 (38,60- 56,10), n=14	29,57 (12,64); 26,80 (23,30-35,30), n=13	28,16 (15,32); 22,30 (17,60- 35,26), n=19	34,50 (15,83); 32,15 (21,90- 43,90), n=46	$p_{5-6}=0,001$ $p_{5-7}=0,001$ $p_{6-7}=0,786$

Примечание: p – уровень значимости различий, применялся критерий Манна-Уитни.

Зимой без приема витамина D все дети с БА имеют дефицит этого нутриента, в целом саплементация 500 МЕ холекальциферола среди подростков ($p=0,004$) в общей группе ($p=0,003$) положительно сказывается на его динамике в сыворотке крови, но тем не менее прием 1000 МЕ не позволил купировать недостаточность 25(OH)D у пациентов, принимавших препарат (Таблица 125).

Таблица 125. – Содержание 25(OH)D (нг/мл) у пациентов с бронхиальной астмой в различных регионах РФ в года в зимнее время года в зависимости от приема профилактической дозы холекальциферола (МЕ/сутки), M (SD), Me (Q1–Q3)

Группа	4-10 лет (6)	11-18 лет (7)	Всего детей	p
Без приема (1)	16,92 (6,38); 15,60 (12,08-20,70) $p_{1-2}=0,692$ $p_{1-3}=0,056$ $p_{2-3}=0,426$	15,09 (9,16); 14,60 (8,44-19,30), $p_{1-2}=0,004$	15,66 (8,34); 15,00 (9,65-19,55), $p_{1-2}=0,003$ $p_{1-3}=0,079$ $p_{2-3}=0,817$	$p_{5-6}=0,590$ $p_{5-7}=0,855$ $p_{6-7}=0,310$
500 (2)	18,80 (7,77); 18,80 (13,30-24,30)	25,52 (12,03); 26,50 (18,40- 33,35)	24,18 (11,28); 24,75 (13,70-32,70),	$p_{6-7}=0,483$

1000 (3)	26,19 (7,14); 26,19 (21,14-31,24)	-	26,19 (7,14); 26,19 (21,14-31,24)	
----------	--------------------------------------	---	--------------------------------------	--

Примечание: р – уровень значимости различий, применялся критерий Манна-Уитни.

Весной без саплементации витамина D у всех пациентов снова регистрировался дефицит 25(OH)D. Прием 1000 МЕ увеличивал обеспеченность 25(OH)D ($p=0,001$) и позволял достигнуть нижней границы нормы (Таблица 126). Однако если проследить траекторию уровня витамина D далее в зимний период времени, то обращает на себя внимание значительное снижение обеспеченности, которое не купируется профилактическими дозами в 1000 МЕ/сутки, что характерно для детей с неконтролируемой БА.

Таблица 126. – Содержание 25(OH)D (нг/мл) у пациентов с бронхиальной астмой в различных регионах РФ в года в весеннее время года в зависимости от приема профилактической дозы холекальциферола (МЕ/сутки), M (SD), Me (Q1–Q3)

Группа	4-10 лет (4)	11-18 лет (5)	Всего детей	р
Без приема (1)	17,33 (8,34); 13,95 (11,30-21,20), n=6 $p_{1-2}=0,110$ $p_{1-3}=0,601$ $p_{2-3}=0,075$	19,20 (10,44); 16,10 (11,85-24,20), n=41 $p_{1-2}=0,001$ $p_{1-3}=0,172$ $p_{2-3}=0,244$	18,96 (10,14); 15,40 (11,80-24,20), n=47 $p_{1-2}=0,001$ $p_{1-3}=0,226$ $p_{2-3}=0,058$	$p_{4-5}=0,677$
1000 (2)	34,80 (0,0); 34,80 (34,80-34,80), n=1	36,18 (9,40); 35,80 (35,50-40,20), n=5	35,95 (8,43); 35,65 (34,80-40,20), n=6	$p_{4-5}=0,899$
Более 1000 (3)	19,63 (6,28); 20,00 (14,90-25,00), n=6	25,36 (18,23); 21,80 (20,60-22,30), n=9	23,07 (14,58); 21,80 (14,90-25,00), n=15	$p_{4-5}=0,476$

Примечание: р – уровень значимости различий, применялся критерий Манна-Уитни.

В летний период саплементация 500 МЕ витамина D была достаточной для повышения его уровня в общей группе ($p=0,009$), однако более оптимальный статус 25(OH)D регистрировался при приеме 1000 МЕ ($p=0,001$) и 2000 МЕ ($p=0,001$) (Таблица 127).

Таблица 127. – Содержание 25(OH)D (нг/мл) у пациентов с бронхиальной астмой в различных регионах РФ в года в летнее время года в зависимости от приема профилактической дозы холекальциферола (МЕ/сутки), М (SD), Me (Q1–Q3)

Группа	0-3 года (5)	4-10 лет (6)	11-18 лет (7)	Всего детей	p
Без приема (1)	40,58 (13,30); 46,81 (30,88-47,06), n=5 p ₁₋₃ =0,338 p ₁₋₄ =0,230 p ₂₋₃ =0,077 p ₃₋₄ =0,530	35,59 (9,10); 35,97 (31,51-41,64), n=30 p ₁₋₂ =0,023 p ₁₋₃ =0,156 p ₁₋₄ =0,047 p ₂₋₃ =0,690 p ₂₋₄ =0,918 p ₃₋₄ =0,702	33,86 (11,77); 31,19 (25,29-40,93), n=51 p ₁₋₂ =0,073 p ₁₋₃ =0,001 p ₁₋₄ =0,393 p ₂₋₃ =0,034 p ₂₋₄ =0,526 p ₃₋₄ =0,042	34,85 (10,99); 32,69 (28,04-41,64), n=86 p ₁₋₂ =0,009 p ₁₋₃ =0,001 p ₁₋₄ =0,001 p ₂₋₃ =0,150 p ₂₋₄ =0,883 p ₃₋₄ =0,109	p ₅₋₆ =0,295 p ₅₋₇ =0,233 p ₆₋₇ =0,492
500 (2)	-	47,98 (14,90); 46,35 (35,74-60,21), n=4	42,01 (11,43); 43,98 (31,81-52,78), n=8	44,00 (12,34); 43,98 (33,25-53,89), n=12	p ₆₋₇ =0,456
1000 (3)	56,42 (0,00); n=1	43,69 (10,51); 45,45 (32,40-53,21), n=3	78,74 (41,66); 78,74 (49,28-108,20), n=2	57,49 (26,20); 51,24 (45,45-56,42), n=6	p ₅₋₆ =0,404 p ₅₋₇ =0,737 p ₆₋₇ =0,229
1500 - 2000 (4)	49,20 (10,15); 55,17 (40,24-56,74), n=7	46,92 (8,70); 43,90 (40,14-56,74), n=3	38,18 (10,07); 36,34 (31,21-38,63), n=6	44,64 (10,61); 41,90 (36,34-56,42), n=16	p ₅₋₆ =0,745 p ₅₋₇ =0,076 p ₆₋₇ =0,243

Примечание: p – уровень значимости различий, применялся критерий Манна-Уитни.

В осеннее время года требовалась саплементация дозой не менее 1000 МЕ (p=0,017) для увеличения уровня витамина D, для подростков был необходим прием более 1000 МЕ в сутки (p=0,001) (Таблица 128), который не позволял тем не менее достигнуть нормального уровня на фоне неконтролируемой БА.

Таблица 128. – Содержание 25(OH)D (нг/мл) у пациентов с бронхиальной астмой в различных регионах РФ в года в осеннее время года в зависимости от приема профилактической дозы холекальциферола (МЕ/сутки), М (SD), Me (Q1–Q3)

Группа	0-3 года (5)	4-10 лет (6)	11-18 лет (7)	Всего детей	p
Без приема (1)	66,00 (0,0); 66,00 (66,00-66,00), n=1 p ₁₋₂ =0,013 p ₁₋₃ =0,051 p ₁₋₄ =0,195 p ₂₋₃ =0,047 p ₂₋₄ =0,017 p ₃₋₄ =0,246	21,34 (13,61); 17,71 (12,50-28,70), n=34 p ₁₋₂ =0,650 p ₁₋₃ =0,169 p ₁₋₄ =0,151 p ₂₋₃ =0,382 p ₂₋₄ =0,172 p ₃₋₄ =0,870	16,78 (9,35); 15,00 (10,30-22,50), n=81 p ₁₋₂ =0,029 p ₁₋₃ =0,968 p ₁₋₄ =0,574 p ₂₋₃ =0,094 p ₂₋₄ =0,216 p ₃₋₄ =0,581	18,54 (11,75); 15,82 (10,40-24,15), n=116 p ₁₋₂ =0,082 p ₁₋₃ =0,017 p ₁₋₄ =0,000 p ₂₋₃ =0,103 p ₂₋₄ =0,002 p ₃₋₄ =0,237	p ₅₋₆ =0,002 p ₅₋₇ =0,000 p ₆₋₇ =0,040
500 (2)	22,96 (4,38); 25,40 (17,90-25,60), n=3	24,22 (8,58); 25,80 (18,50-31,60), n=5	22,89 (4,38); 21,95 (18,60-26,84), n=12	23,23 (5,38); 23,70 (18,55-26,84), n=20	p ₅₋₆ =0,825 p ₅₋₇ =0,978 p ₆₋₇ =0,673
1000 (3)	34,20 (2,12); 34,20, (32,70-35,70), n=2	30,38 (12,17); 24,10 (23,30-32,90), n=5	17,05 (1,06); 17,05 (16,30-17,80), n=2	28,26 (10,85); 24,10 (21,00-32,90), n=9	p ₅₋₆ =0,693 p ₅₋₇ =0,009 p ₆₋₇ =0,203
Более 1000 (4)	46,18 (12,73); 36,00 (32,70-55,50), n=7	31,47 (4,45); 32,70 (28,40-34,55), n=4	19,45 (5,30); 17,45 (16,45-22,45), n=4	35,13 (14,66); 32,70 (25,20-46,00), n=15	p ₅₋₆ =0,056 p ₅₋₇ =0,003 p ₆₋₇ =0,013

Примечание: p – уровень значимости различий, применялся критерий Манна-Уитни.

Таким образом, пациентам с БА после 4-х лет в зимнее, весеннее и осеннее (11 лет и подростки) время года требуется доза холекальциферола 2000 ЕД/сут.

Заключение

Показано, что 89,62% детей с БА имеют низкую обеспеченность 25(OH)D. Самые низкие значения 25(OH)D регистрируются у подростков в зимне-весенний период. Низкая обеспеченность 25(OH)D у пациентов с БА не зависит от региона

проживания и количества дней солнечного сияния. Увеличение потребления витамина D с пищей не влияет на рост концентрации 25(OH)D в крови у детей с БА. Прием холекальциферола в стандартной профилактической дозе повышает содержание кальцидиола в организме, однако не позволяет достигнуть оптимального уровня 25(OH)D.

5.7 Оценка обеспеченности витамином D у детей с ювенильным идиопатическим артритом в трех регионах РФ с учетом эпигенетических факторов

В проведенном исследовании было показано, что уровень кальцидиола сыворотки у обследованных детей с ЮИА составил 23,0 нг/мл, тогда как в группе здоровых детей статистически выше – 27,2 нг/мл ($p=0,002$), аналогичная значимая разница наблюдалась в Московском регионе (Рисунок 30).

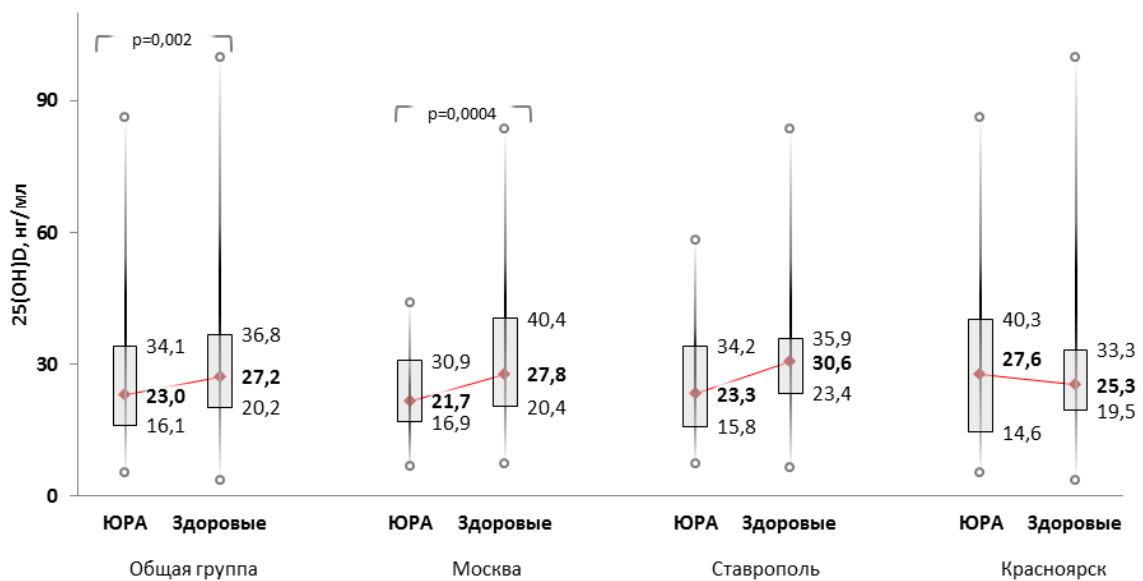


Рисунок 30. – Сравнительный анализ уровня обеспеченности витамином D (нг/мл) пациентов с ЮИА и детей контрольной группы в региональных центрах

Дефицит витамина D (менее 20 нг/мл) у детей и подростков с ЮИА был выявлен в 57 (38,0%) случаях, а в группе здоровых детей – в 68 (24,5%) ($p=0,004$), при этом частота выраженного дефицита составила 10,0% и 0,4% ($p<0,001$) соответственно; недостаточность витамина D в диапазоне 21-29 нг/мл наблюдалась у 42 (28,0%) пациентов с артритом и 88 (31,8%) здоровых детей.

Среди детей с ЮИА концентрация 25(OH)D во все возрастные периоды соответствует недостаточности, в контрольной группе, напротив, в младшем возрасте регистрируются нормальные показатели 25(OH)D, снижаясь с 35,9 нг/мл до 24,6 нг/мл к школьному возрасту (Рисунок 31).

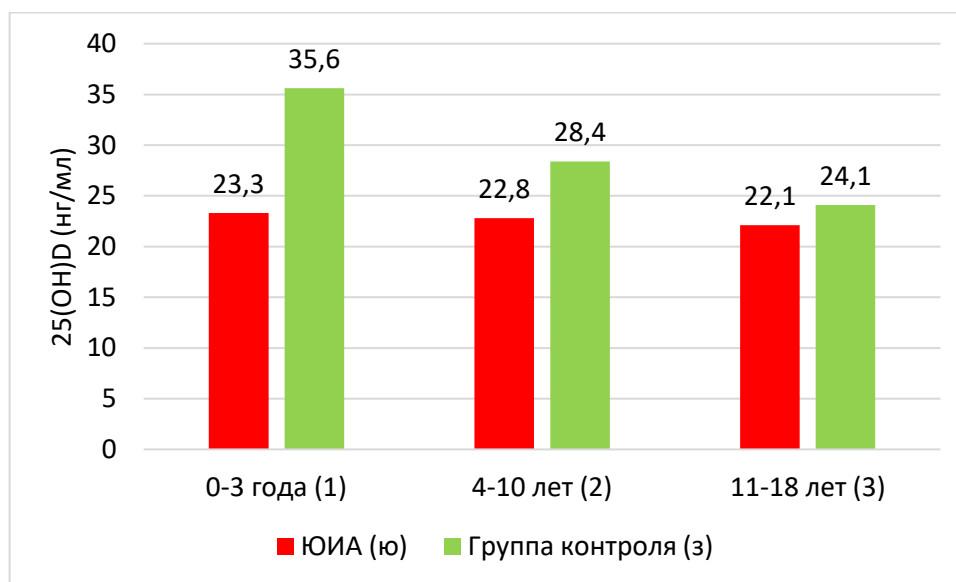


Рисунок 31. – Уровень 25(OH)D (нг/мл) у детей с ЮИА и здоровых детей в зависимости от возраста, Me (Q1-Q3)

Примечание: p – уровень значимости различий. $p_{ю1-з1} < 0,01$, $p_{ю2-з2} < 0,01$, $p_{ю2-з3} < 0,01$; $p_{ю1-ю2} = 0,2$, $p_{ю1-ю3} = 0,2$, $p_{ю2-ю3} = 0,4$; $p_{з1-з2} = 0,003$; $p_{з1-з3} = 0,04$; $p_{з1-з3} = 0,3$. Применялся критерий Манна-Уитни. $p_{ю1-з1}$ – статистическая значимость при сравнении среднего уровня 25(OH)D между пациентами с ЮИА и здоровыми детьми от 0-3 лет; $p_{ю2-з2}$ – статистическая значимость при сравнении среднего уровня 25(OH)D между пациентами с ЮИА и здоровыми детьми 4-10 лет; $p_{ю3-з3}$ – статистическая значимость при сравнении среднего уровня 25(OH)D между пациентами с ЮИА и здоровыми детьми 11-18 лет; $p_{ю1-ю2}$ – статистическая значимость при сравнении среднего уровня 25(OH)D между пациентами с ЮИА младшей и средней возрастной группы; $p_{ю1-ю3}$ – статистическая значимость при сравнении среднего уровня 25(OH)D между пациентами с ЮИА младшей и старшей возрастной группы; $p_{з1-з2}$ – статистическая значимость при сравнении среднего уровня 25(OH)D между здоровыми детьми младшей и средней возрастной группы.

5.7.1 Влияние региона проживания и сезона года на содержание 25(OH)D на фоне ювенильного идиопатического артрита

При сравнении частоты различных уровней витамина D у детей с ЮИА и здоровых детей в различных регионах значимой разницы получено не было (Рисунок 32).

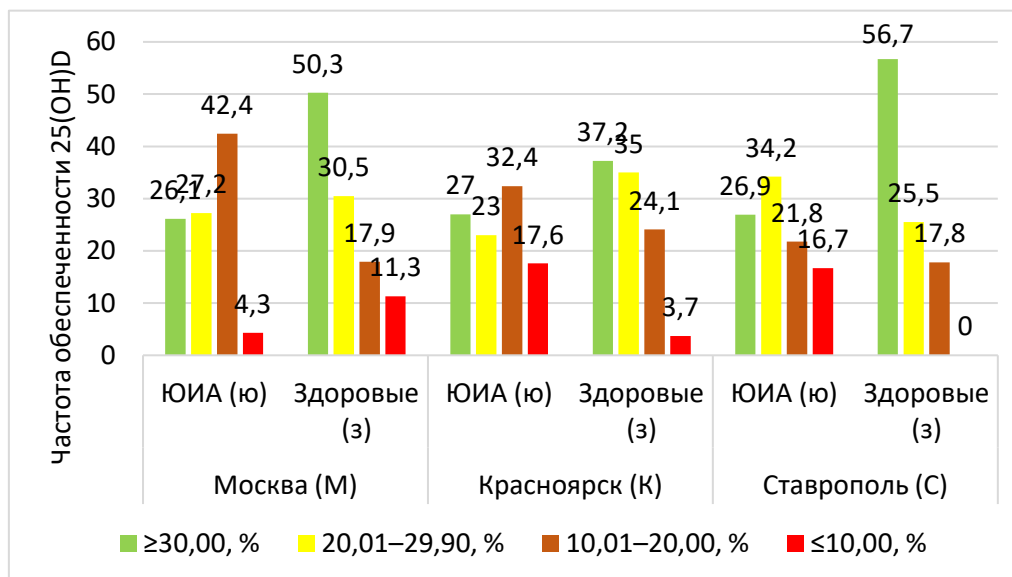


Рисунок 32. – Характеристика обеспеченности 25(OH)D (%) у детей с ЮИА и здоровых детей в различных регионах

Примечание: при 25(OH)D $\geq 30,00$: $P_{\text{ю-з}} < 0,001$, $P_{\text{ю-з}} < 0,05$, $P_{\text{ю-з}} < 0,001$, при 25(OH)D 20,01–29,90: $p_{\text{ю-з}} < 0,001$, $p_{\text{ю-з}} < 0,05$, $p_{\text{ю-з}} < 0,05$; при 25(OH)D 10,01–20,00: $P_{\text{ю-з}} < 0,001$, $P_{\text{ю-з}} < 0,05$, $P_{\text{ю-з}} < 0,05$; при 25(OH)D менее 10,01: $P_{\text{ю-з}} < 0,001$, $P_{\text{ю-з}} < 0,05$, $P_{\text{ю-з}} < 0,05$. Применялся критерий хи-квадрат Пирсона

Значимых различий в обеспеченности витамином D пациентов с ЮИА между регионами выявлено не было (Рисунок 33).

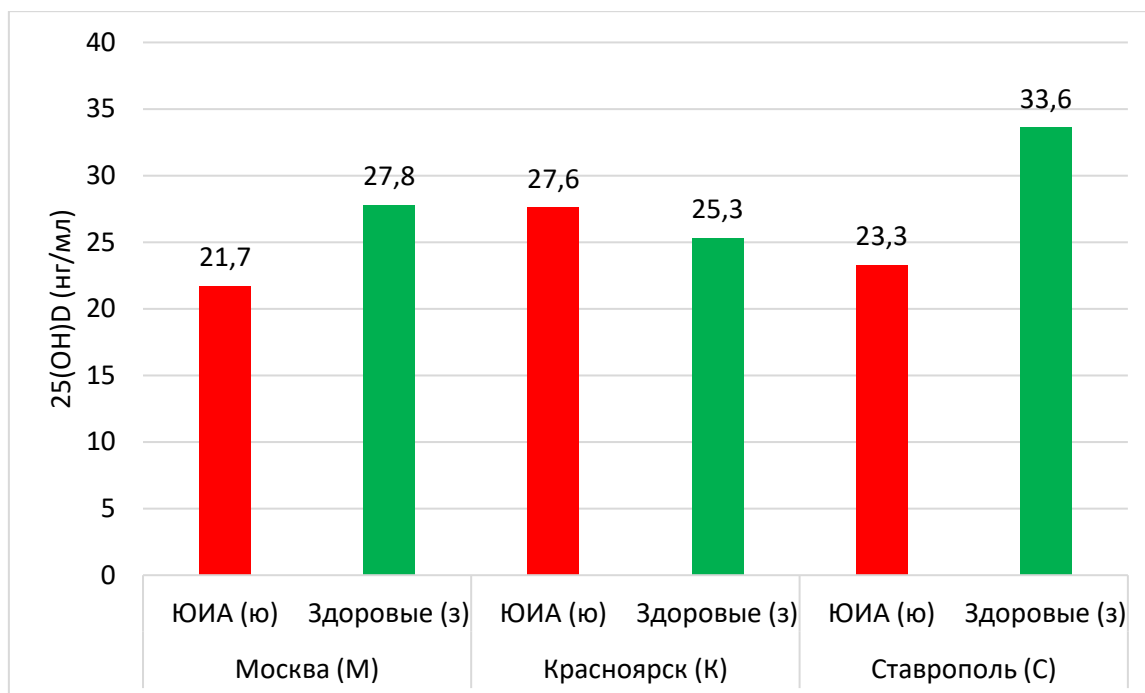


Рисунок 33. – Характеристика обеспеченности 25(OH)D (нг/мл) у детей с ЮИА и здоровых детей в различных регионах

Примечание: p – уровень значимости различий, применялся критерий Манна-Уитни для количественных данных и критерий Пирсона (χ^2) для оценки между качественными данными; p между ЮИА и здоровыми: Москва 0,0004, Ставрополь 0,06, Красноярск 0,96.

Во всех возрастных группах у больных с ЮИА уровень кальцидиола значимо ниже, чем у здоровых детей, при этом корреляционная связь между возрастом и 25(OH)D среди пациентов с ЮРА была низкой $r = -0,18$, $p = 0,03$, у группы контроля - $r = -0,25$, $p < 0,0001$.

Изучение содержания витамина D у пациентов с ЮИА и здоровых детей в различные сезоны года показало, что наиболее высокие показатели зарегистрированы в летний период 30,8 [22,4; 40,7] нг/мл, а низкие в зимний – 16,9 [10,7; 21,2] нг/мл и весенний период 15,6 [10,1; 23,5] нг/мл (Рисунок 33, 34). Зимой, весной и осенью обеспеченность витамином D пациентов с идиопатическим артритом была значимо ниже, чем у детей и подростков из группы контроля

($p < 0,001$; $p = 0,01$; $p < 0,001$ соответственно). Летом обеспеченность витамином D пациентов с ЮИА и детей из группы контроля практически не отличалась.

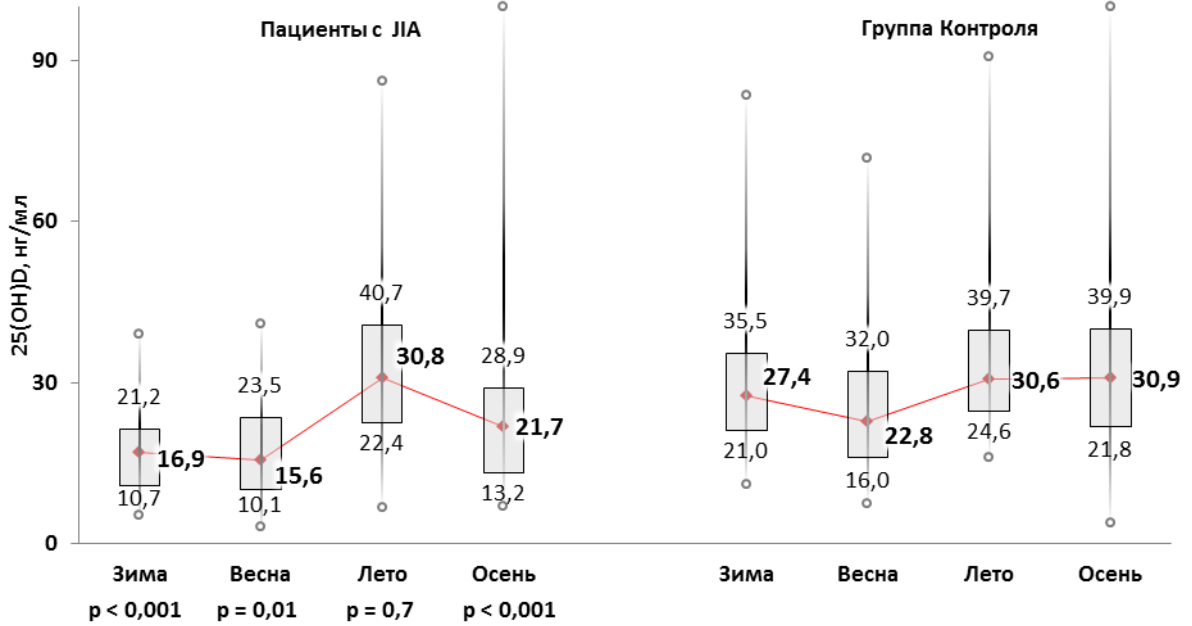


Рисунок 34. – Уровень 25(OH)D (нг/мл) у пациентов с ЮИА и здоровых детей в четыре сезона года

Примечание: p – уровень значимости различий, между пациентами с ЮИА и группой контроля, применялся критерий Манна-Уитни.

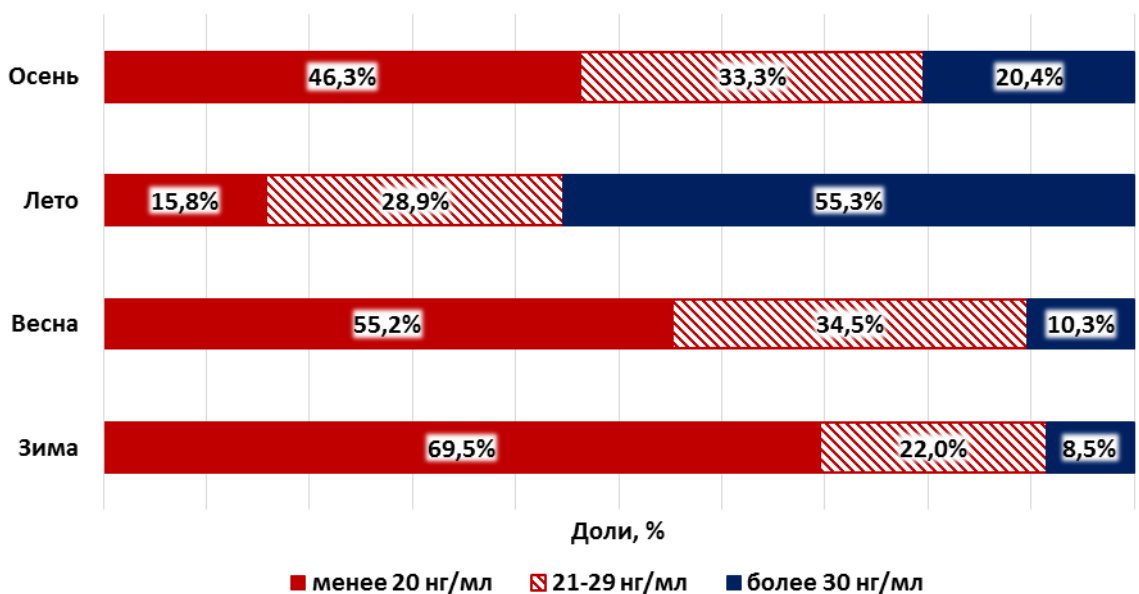


Рисунок 35. – Структура обеспеченности витамином D пациентов с ЮИА в
различные сезоны года

Примечание: p – уровень значимости различий, применялся критерий Пирсона (χ^2).
25(ОН)D менее 20 нг/мл: $p^{\text{лето-зима, весна, осень}} < 0,05$; 25(ОН)D более 30 нг/мл $p^{\text{лето-зима, весна, осень}} < 0,05$.

Недостаточность витамина D от 21 до 29 нг/мл присутствовала с частотой 22,0%-34,5% в течение всего года. Летом частота нормальной обеспеченности достигает 55,3%, что значимо выше по сравнению с другими сезонами года. В период минимальной инсоляции с сентября по май частота дефицита витамина D зимой была статистически выше, чем осенью. Корреляция между продолжительностью солнечного сияния и обеспеченностью витамином D на протяжении всего года наблюдения составила $r = 0,36$, $p < 0,0001$.

5.7.2 Влияние пищевого рациона на содержание 25(ОН)D на фоне ювенильного идиопатического артрита

Оценка поступления витамина D с пищей у 40 детей и подростков с ЮИА показала, что дети имеют низкое потребление витамина D по сравнению с физиологической нормой (10 мкг в сутки). Дети получали 13% от физиологической нормы в 1-й группе, 2-й группе - 11%, в 3-й группе - 6%, в 4-й группе - 9% ($p < 0,05$). Данные свидетельствуют, что дети в разных группах в зависимости от содержания 25(ОН)D получали с пищей одинаковое количество витамина D (Рисунок 36).

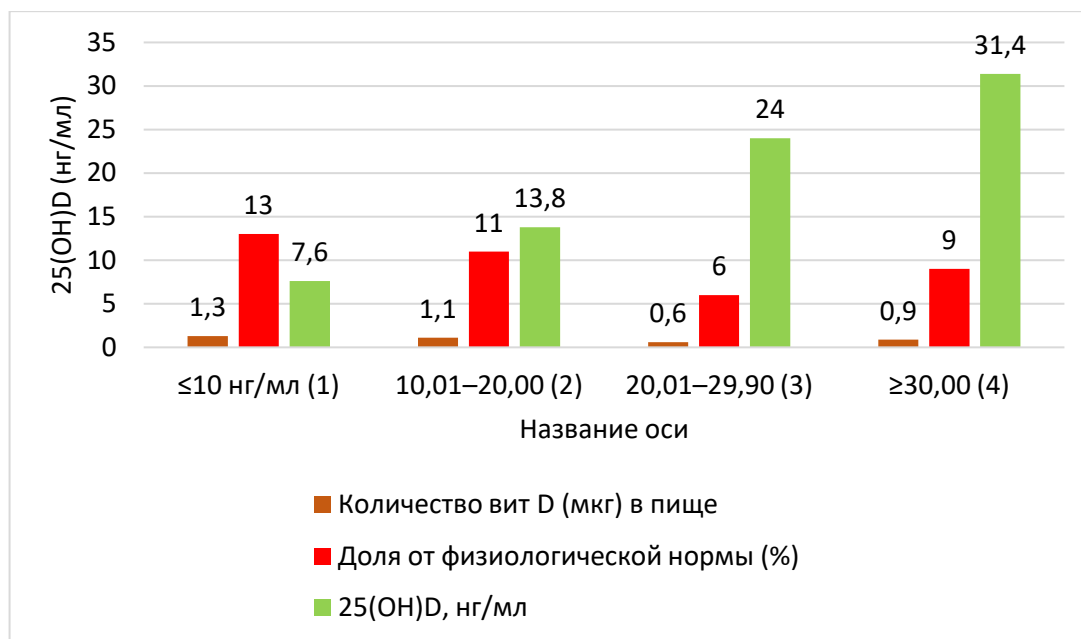


Рисунок 36. – Количество витамина D в пище у детей с ЮИА, Ме, нг/мл

Примечание: p – уровень значимости различий.

5.7.3 Влияние приёма холекальциферола на содержание 25(OH)D на фоне ювенильного идиопатического артрита

Проведено сравнение уровней кальцидиола у здоровых и больных в зависимости от приёма и дозы холекальциферола. Препараты витамина D применялись у 64 (42,7%) пациентов с ЮИА и у 109 (39,4%) здоровых детей, при этом доза холекальциферола в исследовательской группе составляла D 900 (400 – 2000) МЕ/сутки, в контрольной группе – 1000 (500 – 1500), (p=0,002).

Выявлено, что дети с ЮИА принимали холекальциферол с одинаковой частотой при дефиците, недостаточности и удовлетворительной обеспеченности витамином D. Выявлено, что у пациентов с ЮИА, которые получали препараты холекальциферола, уровень 25(OH)D составил 26,0 (19,2; 37,0) нг/мл и значимо не отличался от детей, не принимавших витамин D, (22,0 (14,6; 33,7) нг/мл (p=0,06)). В контрольной группе без дотации рациона препаратами витамина D уровень кальцидиола сыворотки составил 24,4 (18,7; 31,6) нг/мл, а при приеме холекальциферола статистически значимо выше – 34,5 (25,0; 44,6) нг/мл (p<0,0001). Сравнительный анализ обеспеченности витамином D пациентов с ЮИА

и здоровых при отсутствии приема холекальциферола не показал различий, а на фоне фармакопрофилактики обеспеченность здоровых пациентов была значимо выше, чем у больных ЮИА ($p < 0,001$) (Рисунок 37).

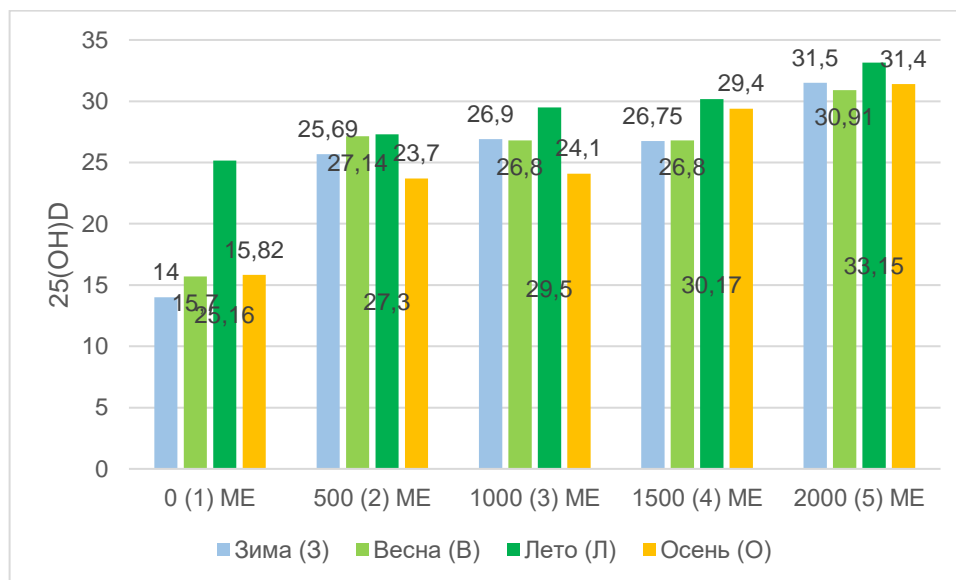


Рисунок 37. – Содержание 25(OH)D на фоне ЮИА в зависимости от суточной дозы препаратов холекальциферола (МЕ), Ме (Q1-Q3)

Примечание: p – уровень значимости различий; 500 МЕ/ сутки: $p=0,55$, 1000 МЕ/сутки: $p < 0,001$, 1500-2000 МЕ/сутки: $p=0,04$.

На фоне ЮИА уровень кальцидиола сыворотки при дозе более 1500 МЕ/сутки оказался ниже, чем при дозе менее 500 МЕ, в результате высокой частоты глюкокортикостероидной терапии среди больных, получающих витамин D в дозе более 1000 МЕ, чем среди детей с саплементацией менее 500 МЕ (83,3% и 13,8% соответственно).

Заключение

Пациенты с ЮИА имеют низкую обеспеченность витамином D в 66% случаев, медиана значений составляет 23,5 нг/мл, которая не зависит от возраста, региона проживания и потребления витамина D в сутки. Дозы холекальциферола 500 МЕ, 1000 МЕ/сутки и 1500 МЕ в сутки не позволяют обеспечить потребности детей с ЮИА в витамине D.

Резюме

В настоящем исследовании было проведено изучение трех моделей воспаления – микробно-воспалительная при муковисцидозе (МВ), аллергическая при бронхиальной астме (БА) и аутоиммунная при ювенильном идиопатическом артрите (ЮИА) для определения роли экзогенных и эндогенных факторов в развитии гиповитаминоза D. По результатам исследования содержания витамина D в 3-х регионах РФ получены значимо низкие значения уровня сывороточного 25(ОН)D у пациентов с МВ, БА, ЮИА по сравнению со здоровыми детьми. Для детей с МВ, БА и ЮИА характерны самые низкие показатели сывороточного 25(ОН)D в течение всего года, кроме летнего сезона. При БА, согласно национальной программе, рекомендуемые дозы холекальциферола достаточны до 4 лет в течение всего года, до 18 лет – в летний период, при МВ требуются более высокие дозы в возрасте старше 4 лет. Рекомендуемые профилактические дозы холекальциферола не позволяют достичь уровня выше 30 нг/мл при ЮИА и требуют дальнейшего изучения оценки их эффективности.

ГЛАВА 6. ВЛИЯНИЕ ГЕНА РЕЦЕПТОРА ВИТАМИНА D НА ФОРМИРОВАНИИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ, ОСЛОЖНЕНИЙ И ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ ВИТАМИНОМ D НА ПРИМЕРЕ РАЗЛИЧНЫХ МОДЕЛЕЙ ВОСПАЛЕНИЯ

6.1. Влияние гена *VDR* на формирование клинических проявлений, осложнений и обеспеченность витамином D у пациентов с муковисцидозом

6.1.1 Уровень витамина D у пациентов с муковисцидозом трех регионов РФ в зависимости от генотипов полиморфизмов гена *VDR*

Низкий уровень витамина D у пациентов с МВ подтвержден в большом количестве исследований. *VDR* – ядерный транскрипционный фактор, регулирующий активность генов, чувствительных к витамину D. Установлена взаимосвязь некоторых полиморфизмов гена *VDR* с рядом заболеваний. Полиморфизм с.152Т > С (FokI) приводит к синтезу укороченного белка *VDR* из-за изменения в стартовом кодоне. Полиморфизмы с.1206Т > С (TaqI) и с.1174+283G > А (BsmI) не изменяют аминокислотную последовательность белка *VDR*, однако могут влиять на экспрессию генов через изменение стабильности мРНК, нарушение сайтов сплайсинга для транскрипции мРНК или изменение интронных регуляторных элементов.

Определение полиморфизмов гена *VDR* (с.1206Т > С, с.152Т > С, с.1174+283G > А) проведено 211 пациентам МВ (Москва – 138, Красноярск – 42, Ставрополь – 31) и 112 здоровым детям. Распределение генотипов у пациентов с муковисцидозом находилось в равновесии Харди – Вайнберга (Таблица 129).

Таблица 129. – Соответствие распределения частот генотипов полиморфизмов гена *VDR* (с.1206Т > С(А > G), с.152Т > С, с.1174+283G > А) у пациентов с МВ (согласно уравнению Харди – Вайнберга)

	Генотип аллель	<i>n</i>	%	χ^2	<i>p</i>
TaqI	ТТ	98	46,45	0,3060	> 0,05
	ТС	89	42,18		
	СС	24	11,37		
	Т	285	64,54		
	С	137	32,46		

FokI	TT	44	20,95	0,6195	> 0,05
	TC	98	46,67		
	CC	68	32,38		
	T	186	44,29		
	C	234	55,71		
BsmII	AA	29	14,36	1,0474	> 0,05
	GA	86	42,57		
	GG	87	43,07		
	A	144	35,64		
	G	260	64,36		

Распределение генотипов у пациентов с муковисцидозом находилось в равновесии Харди-Вайнберга.

Исследовали уровень витамина D в зависимости от полиморфизмов гена VDR с.1206T > C (A > G) – TaqI, с.152T > C – FokI и с.1174+283G > A – BsmI. Выявлена статистически значимая взаимосвязь между диагнозом и уровнем витамина D при МВ (p = 0,04) (Таблица 130).

Таблица 130. – Значимости различий уровня витамина D при исследовании полиморфизмов гена VDR (с.1206T > C(A > G), с.152T > C, с.1174+283G > A)

Группы для сравнения	Уровень значимости p		
	параметрический дисперсионный анализ	непараметрический дисперсионный анализ	χ^2
<i>VDR (с.1206T > C (A > G)-TaqI , rs731236</i>			
Здоровые	0,58	0,86	0,42
МВ	0,08	0,04	0,31
Всего	0,07	0,06	0,22
<i>VDR (с.152T > C) - FokI (Allele F/f, SNP C > T, rs2228570)</i>			
Здоровые	0,84	0,45	0,31
МВ	0,19	0,27	0,17
Всего	0,73	0,90	0,70
<i>VDR (с.1174+283G > A) Bsm I (Allele B/b, SNP G > A, rs1544410)</i>			
Здоровые	0,67	0,31	0,79
МВ	0,85	0,36	0,89

Всего	0,59	0,73	0,74
-------	------	------	------

При МВ у пациентов с генотипом СС полиморфизма ТаqI (с.1206Т > С(А > G)) содержание витамина D было значимо ниже, чем у пациентов с генотипами ТТ, ТС. Достоверных различий статуса витамина D по полиморфизмам FokI (с.152Т > С) и BsmI (с.1174+283G > А) не установлено (Таблица 131).

Таблица 131. – Средний уровень 25(ОН)D (нг/мл) у пациентов с муковисцидозом в зависимости от генотипов полиморфизмов гена VDR, M (SD)

Полиморфизмы гена VDR		N	25(ОН)D	p
с.1206Т > С(А > G) ТаqI	ТТ	98	30,0 (16,6)	0,04
	ТС	89	29,0 (15,6)	
	СС	24	28,4 (10,1)	
	Всего	211	21,9 (12,8)	
с.152Т > С FokI	ТТ	44	32,5 (18,3)	0,852
	ТС	98	28,0 (14,4)	
	СС	69	27,3 (16,0)	
	Всего	211	28,7 (15,9)	
с.1174 + 283G > А BsmI	АА	29	27,8 (15,6)	0,792
	GA	86	28,4 (15,6)	
	GG	87	29,5 (16,3)	
	Всего	20	28,8 (15,9)	

Примечание: p – уровень значимости различий, применялся критерий ANOVA.

Был исследован уровень витамина D в зависимости от совместного влияния полиморфизмов (ТаqI, FokI, BsmI). Использовали метод многофакторного уменьшения размерности (Multifactor dimensionality reduction – MDR).

При совместном влиянии трех полиморфизмов гена VDR наибольший уровень витамина D наблюдается при сочетанном генотипе ТаqI (ТТ) – FokI (ТТ) – BsmI (GG) в виде увеличения уровня 25(ОН)D на 40,23 нг/мл от среднего у детей исследуемой группы с МВ, а выраженный дефицит отмечен при гаплотипах: ТаqI (СС) – FokI (СС) – BsmI (АА) в виде снижения уровня 25(ОН)D на 18,27 нг/мл от среднего детей

исследуемой группы с МВ, ТаqI (TC)– FokI (TT)–BsmI (AA) на 18,17 нг/мл и ТаqI (CC)–FokI (TC) – BsmI (GA) на 14,07 нг/мл (Таблица 132).

Таблица 132. – Содержание витамина D (нг/мл) по группе детей с МВ в зависимости от генотипов полиморфизма *VDR* с.1206Т > С (А > G) – ТаqI, М (SD), Ме (Q1–Q3)

Генотип	N	25(OH)D, нг/мл	Значимость различий, тест Шеффе / Манна–Уитни		
			p1-2	p1-3	p2-3
TT (1)	98	30,0 (16,6) 28,0 (26,6–33,3)	0,917/0,769	0,085/0,014	0,153/0,017
TC (2)	89	29,0 (15,6) 27,0 (25,7–32,3)			
CC (3)	24	21,9 (12,8) 24,7 (16,5–27,3)			
Всего	211	28,7 (15,9) 26,8 (26,5–30,8)			

Примечание: p – уровень значимости различий, применялся критерий ANOVA.

Заключение

Факторами, оказывающими существенное влияние на обеспеченность витамином D детей с муковисцидозом в Российской Федерации, являются возраст (> 3 лет), сезон года (весна, зима), профилактическая доза холекальциферола (менее 500 МЕ для здоровых и 1000 МЕ для пациентов с МВ) и наличие генотипа CC генетического варианта ТаqI (с.1206Т > С(А > G)). Статус витамина D при МВ не зависит от пола, климато-географических особенностей региона проживания, поступления витамина D с пищей, ПСС.

6.1.2 Ассоциативный поиск генетических маркеров гена *VDR* с клиническими проявлениями и осложнениями у пациентов с муковисцидозом

Сравнение генетических маркеров у пациентов с муковисцидозом и контрольной группой не выявило ассоциаций с генотипами и аллелями изучаемых генетических вариантов гена *VDR* (Таблица 133).

Таблица 133. – Анализ «случай – контроль» изучаемых генетических вариантов гена *VDR* при МВ и контрольной группе

Ген/ Полиморфизм	Гено- типы/ аллели	МВ		Контроль		χ^2	p	OR
		N	%	N	%			
с.1206Т>С(А>G) TaqI	ТТ	55	47	71	49	0,736	0,692	1,041 (0,716<OR<1,512)
	ТС	49	43	56	39			
	СС	11	10	18	12			
	Т	159	69	198	68	0,013	0,910	
	С	71	31	92	32			
с.152Т>С FokI	ТТ	24	21	26	17	1,939	0,379	1,258 (0,889<OR<1,781)
	ТС	59	51	69	47			
	СС	32	28	53	36			
	Т	107	46	121	40	1,457	0,227	
	С	123	54	175	60			
с.1174+283G>А BsmII	АА	12	11	19	14	0,546	0,761	0,861 (0,588<OR<1,261)
	GA	42	39	56	40			
	GG	54	50	64	46			
	А	66	31	94	34	0,450	0,503	
	G	150	69	184	66			

Примечание: N – абсолютное число наблюдаемых генотипов. P приведено для теста χ^2 .

При проведении анализа ассоциаций с наличием «мягких» и «тяжелых» генотипов гена *CFTR* у пациентов с МВ также не установлено ассоциаций с аллелями и генотипами генетических вариантов гена *VDR*. Сравнение «тяжелых» и «мягких» генотипов с контрольной группой также не выявило ассоциаций, результаты не приводятся.

Сравнение генетических маркеров у пациентов с муковисцидозом, осложненным мекониевым илеусом (МИ) и без данного осложнения показало, что дети с генотипом ТТ генетического варианта с.152Т>С FokI гена *VDR* в 6,3 раза чаще реализуют мекониевый илеус по сравнению с генотипами ТС+СС (OR=6,375; p=0,011), дети с аллелем Т в 2,7 раза чаще (OR=2,771; p=0,065) имеют данное осложнение на фоне МВ (Таблица 134).

Таблица 134. – Анализ «случай – контроль» изучаемых генетических вариантов гена *VDR* при МВ, осложненном и неосложненном мекониевым илеусом

Ген/	Гено-	МВ +МИ	МВ без	χ^2	p	OR
------	-------	--------	--------	----------	---	----

Полиморфизм	типы/ аллели			МИ				
		N	%	N	%			
с.1206T>C(A>G) TaqI	ТТ	5	50	50	48	1,199	0,549	1,100 (0,301<OR<4,026)
	ТС	5	50	44	42			
	СС	0	0	11	11			
	Т	15	75	144	69	0,117	0,733	1,375 (0,480<OR<3,942)
	С	5	25	66	31			
с.152T>C FokI	ТТ	6	60	20	19	8,981	0,011	6,375 (1,643<OR<24,732)
	ТС	2	20	56	53			
	СС	2	20	29	28			
	Т	14	70	96	46	3,398	0,065	2,771 (1,025<OR<7,488)
	С	6	30	114	54			
с.1174+283G>A BsmII	АА	0	0	12	12	2,708	0,258	1,563 (0,415<OR<5,883)
	GA	6	60	36	37			
	GG	4	40	50	51			
		А	6	30	60	31	0,039	0,843
	G	14	70	136	69			

Примечание: N – абсолютное число наблюдаемых генотипов. P приведено для теста χ^2 .

Сравнение генетических маркеров у пациентов с муковисцидозом, осложненным мекониевым илеусом (МИ) и контрольной группой показало, что генотип ТТ генетического варианта с.152Т>С FokI гена VDR в 7 раз чаще встречается у пациентов с мекониевым илеусом по сравнению с контрольной группой (OR=7,038; p=0,005), аллель Т в 3 раза чаще встречается в группе мекониевого илеуса по сравнению с контролем (OR=3,375; p=0,021) (Таблица 135).

Таблица 135. – Анализ «случай – контроль» изучаемых генетических вариантов гена VDR при МВ, осложненном мекониевым илеусом и группой контроля

Ген/ Полиморфизм	Гено- типы/ аллели	МВ +МИ		Контроль		χ^2	p	OR
		N	%	N	%			
с.1206T>C(A>G) TaqI	ТТ	5	50	71	49	1,551	0,460	1,042 (0,289<OR<3,755)
	ТС	5	50	56	39			
	СС	0	0	18	12			
	Т	15	75	198	68	0,143	0,705	1,394 (0,492<OR<3,951)
	С	5	25	92	32			
с.152T>C FokI	ТТ	6	60	26	17	10,47 7	0,005	7,038 (1,854<OR<26,723)
	ТС	2	20	69	47			

	CC	2	20	53	36			3,375 (1,261<OR<9,028)
	T	14	70	121	40	5,357	0,021	
	C	6	30	175	60			
с.1174+283G>A BsmII	AA	0	0	19	14	2,313	0,315	1,280 (0,346<OR<4,736)
	GA	6	60	56	40			
	GG	4	40	64	46			
	A	6	30	94	34	0,011	0,917	0,839 (0,312<OR<2,253)
G	14	70	184	66				

Примечание: N – абсолютное число наблюдаемых генотипов. P приведено для теста χ^2 .

Сравнение частоты аллелей и генотипов генетических маркеров гена *VDR* у пациентов с муковисцидозом, осложненным дыхательной недостаточностью (МВ+ДН), и без дыхательной недостаточности (МВ без ДН) показало, что пациенты с генотипом CC генетического варианта с.1206Т>С(А>G) TaqI гена *VDR* в 4 раза чаще реализовывали ДН (OR=4,327; p=0,001), генотип TT генетического варианта с.152Т>С FokI гена *VDR* в 3,2 раза чаще встречается у пациентов с ДН по сравнению с пациентами без ДН (OR=3,253; p=0,049) (Таблица 136).

Таблица 136. – Анализ «случай – контроль» изучаемых генетических вариантов гена *VDR* у пациентов с МВ, осложненным и не осложненным дыхательной недостаточностью

Ген/ Полиморфизм	Гено- типы/ аллели	МВ +ДН		МВ без ДН		χ^2	p	OR
		N	%	N	%			
с.1206Т>С(А>G) TaqI	TT	12	56	43	47	13,49 4	0,001	4,327 (1,288<OR<15,249)
	TC	1	11	47	48			
	CC	5	33	8	5			
	T	25	69	133	68	0,000	0,995	0,929 (0,430<OR<2,006)
	C	11	31	63	32			
с.152Т>С FokI	TT	7	41	17	17	5,083	0,049	3,253 (1,084<OR<9,762)
	TC	7	41	52	53			
	CC	3	18	29	30			
	T	21	62	88	44	3,042	0,081	2,019 (0,957<OR<4,259)
	C	13	38	110	56			
с.1174+283G>A BsmII	AA	2	12	10	11	1,438	0,487	1,157 (0,229<OR<5,851)
	GA	4	25	37	41			
	GG	10	63	44	48			

	A	8	25	57	31	0,258	0,611	0,731 (0,310<OR<1,726)
	G	24	75	125	69			

Примечание: N – абсолютное число наблюдаемых генотипов. P приведено для теста χ^2 .

Сравнение частоты аллелей и генотипов генетических маркеров гена *VDR* у пациентов с муковисцидозом с хронической *Ps. aeruginosa* инфекцией (МВ+ *Ps. aeruginosa*) и без хронической *Ps. aeruginosa* инфекции (МВ без *Ps. aeruginosa*) показало, что генотип ТТ генетического варианта с.152Т>С FokI гена *VDR* в 3,4 раза чаще встречается у пациентов с хронической *Ps. aeruginosa* инфекцией по сравнению с пациентами без хронической *Ps. aeruginosa* инфекции (OR=3,432; p=0,026), аллель Т в 2 раза чаще встречается в группе детей с хронической *Ps. aeruginosa* инфекцией по сравнению с пациентами без хронической *Ps. aeruginosa* инфекции (OR=2,114; p=0,022) (Таблица 137).

Таблица 137. – Анализ «случай – контроль» изучаемых генетических вариантов гена *VDR* среди пациентов с МВ с *Ps. aeruginosa* – инфекцией и без *Ps. aeruginosa* – инфекции

Ген/ Полиморфизм	Гено- типы/ аллели	МВ + <i>Ps. aeruginosa</i> <i>a</i>		МВ без <i>Ps. aeruginosa</i> <i>a</i>		χ^2	p	OR
		N	%	N	%			
с.1206Т>С(А>G) TaqI	ТТ	18	56	37	47	3,723	0,155	0,889 (0,219<OR<3,602)
	ТС	8	33	41	48			
	СС	3	11	8	5	1,252	0,263	1,558 (0,789<OR<3,075)
	Т	44	76	115	67			
	С	14	24	57	33			
с.152Т>С FokI	ТТ	11	38	13	15	7,287	0,026	3,432 (1,321<OR<8,912)
	ТС	13	49	46	53			
	СС	5	17	27	32	5,237	0,022	2,114 (1,152<OR<3,878)
	Т	35	60	72	42			
	С	23	40	100	58			
с.1174+283G>А BsmII	АА	2	8	10	12	1,853	0,396	0,600 (0,123<OR<2,933)
	GA	8	31	34	41			
	GG	16	61	38	47			
	А	12	23	54	33	1,371	0,242	0,611 (0,297<OR<1,259)
	G	40	77	110	67			

Примечание: N – абсолютное число наблюдаемых генотипов. P приведено для теста χ^2 .

Сравнение частоты аллелей и генотипов генетических маркеров у пациентов с муковисцидозом с ХИЛ, вызванной неферментирующими грамотрицательными бактериями (НФГОБ): *Burkholderia cepacia complex*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter baumannii*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Achromobacter ruhlandii* (МВ+НФГОБ) и без ХИЛ, вызванной НФГОБ (МВ без НФГОБ), показало, что генотип ТТ генетического варианта с.152Т>С FokI гена VDR в 4 раза чаще встречается у пациентов с ХИЛ, вызванной НФГОБ по сравнению с пациентами без ХИЛ, вызванной НФГОБ (OR=4,056; p=0,009), аллель Т встречается в 2 раза чаще (OR=2,298; p=0,010) (Таблица 138).

Таблица 138. – Анализ «случай – контроль» изучаемых генетических вариантов гена VDR среди пациентов с МВ с ХИЛ, вызванной НФГОБ, и без ХИЛ, вызванной НФГОБ

Ген/ Полиморфизм	Генотипы/ аллели	МВ+НФГОБ		МВ без НФГОБ		χ^2	p	OR
		N	%	N	%			
с.1206Т>С(А>G) TaqI	ТТ	18	60	37	44	4,281	0,118	0,583 (0,158<OR<2,154)
	ТС	8	27	41	48			
	СС	4	13	7	8	0,432	0,511	1,315 (0,682<OR<2,535)
	Т	44	73	115	68			
С	16	27	55	32				
с.152Т>С FokI	ТТ	12	40	12	14	9,437	0,009	4,056 (1,565<OR<10,508)
	ТС	13	43	46	54			
	СС	5	17	27	32	6,683	0,010	2,298 (1,257<OR<4,202)
	Т	37	62	70	41			
С	23	38	100	59				
с.1174+283G>А BsmII	АА	2	7	10	12	2,448	0,294	0,568 (0,116<OR<2,772)
	GA	8	30	34	42			
	GG	17	63	37	46			
	А	12	22	54	33	1,862	0,172	0,571 (0,278<OR<1,174)
	G	42	78	108	67			

Примечание: N – абсолютное число наблюдаемых генотипов. P приведено для теста χ^2 .

Сравнение частоты аллелей и генотипов генетических маркеров у пациентов с муковисцидозом с хронической *Staphylococcus aureus* инфекцией

(МВ+*Staphylococcus aureus*) и без хронической *Staphylococcus aureus* инфекции (МВ без *Staphylococcus aureus*), показало отсутствие ассоциаций с хронической *Staphylococcus aureus* инфекцией, результаты не приводятся.

Обеспеченность витамином D пациентов с МВ и генотипы полиморфизмов гена VDR

Сравнение частоты аллелей и генотипов генетических маркеров гена VDR у пациентов с муковисцидозом, осложненным нутритивным дефицитом (МВ+НД) и не имеющим нутритивного дефицита (МВ без НД) показало отсутствие ассоциаций с изучаемым осложнением, результаты не приводятся.

Сравнение частоты аллелей и генотипов генетических маркеров у пациентов с муковисцидозом, осложненным низкой обеспеченностью витамином D (МВ+низкая обеспеченность D), и без низкой обеспеченности витамином D (МВ без низкой обеспеченности D) показало отсутствие ассоциаций с изучаемым осложнением МВ, результаты не приводятся.

Сравнение частоты аллелей и генотипов генетических маркеров у пациентов с муковисцидозом, осложненным выраженным дефицитом витамина D (МВ+ витамин D менее 10 нг/мл), и без выраженного дефицита витамина D (МВ витамин D более 10 нг/мл) показало отсутствие ассоциаций с изменением статуса витамина D, (Таблица 139).

Таблица 139. - Анализ «случай – контроль» изучаемых генетических вариантов гена VDR у пациентов с МВ, осложненным и не осложненным выраженным дефицитом (менее 10 нг/мл) витамина D

Ген/ Полиморфизм	Гено- типы/ аллели	МВ + витамин D менее 10 нг/мл		МВ + витамин D более 10 нг/мл		χ^2	p	OR
		N	%	N	%			
с.1206T>C(A>G) TaqI	ТТ	8	62	47	46	2,037	0,361	1,872 (0,573<OR<6,113)
	ТС	5	38	44	43			
	СС	0	0	11	11			
	Т	21	81	138	68	1,297	0,255	
С	5	19	66	32				
с.152T>C FokI	ТТ	1	8	23	23	1,834	0,400	0,286 (0,035<OR<2,319)
	ТС	7	54	52	51			

	CC	5	38	27	26	1,174	0,279	0,573 (0,244<OR<1,344)
	T	9	35	98	48			
	C	17	65	106	52			
с.1174+283G>A BsmII	AA	0	0	12	12	1,714	0,424	0,714 (0,212<OR<2,412)
	GA	5	42	37	39			
	GG	7	58	47	49			
	A	5	33	61	32	0,743	0,389	0,565 (0,202<OR<1,584)
G	19	67	131	68				

Примечание: N – абсолютное число наблюдаемых генотипов. P приведено для теста χ^2 .

Сравнение частоты аллелей и генотипов генетических маркеров гена *VDR* у пациентов с муковисцидозом, осложненным муковисцидоз-ассоциированными заболеваниями печени (cystic fibrosis-associated liver diseases, CFLD) (MB+CFLD) и без осложнения CFLD (MB без CFLD) показало, что пациенты с генотипом AA полиморфизма BsmII (с.1174+283G>A) в 4 раза чаще имели CFLD (OR=4,300; p=0,050)), аллель A встречается в 2,6 раз чаще на фоне CFLD (OR=2,615; p=0,030) (Таблица 140).

Таблица 140. – Анализ «случай – контроль» изучаемых генетических вариантов гена *VDR* среди пациентов с MB с CFLD и без CFLD

Ген/ Полиморфизм	Гено- типы/ аллели	MB+ CFLD		MB без CFLD		χ^2	p	OR
		N	%	N	%			
с.1206T>C(A>G) TaqI	ТТ	5	36	50	50	1,065	0,587	0,587 (0,113<OR<3,044)
	ТC	7	50	42	41			
	СC	2	14	9	9			
	T	17	61	142	70	0,657	0,418	0,653 (0,289<OR<1,477)
	C	11	39	60	30			
с.152T>C FokI	ТТ	0	0	24	24	4,207	0,122	5,775 (1,765<OR<18,895)
	ТC	9	64	50	50			
	СC	5	36	27	26			
	T	9	32	98	49	2,032	0,154	0,502 (0,217<OR<1,164)
	C	19	68	104	51			
с.1174+283G>A BsmII	AA	4	29	8	9	5,956	0,031	4,300 (1,096<OR<16,876)
	GA	6	42	36	38			
	GG	4	29	50	53			
	A	14	50	52	28	4,728	0,030	2,615

	G	14	50	136	72			(1,167<OR<5,860)
--	---	----	----	-----	----	--	--	------------------

Примечание: N – абсолютное число наблюдаемых генотипов. P приведено для теста χ^2 .

Сравнение частоты аллелей и генотипов генетических маркеров гена *VDR* у пациентов с муковисцидозом, осложненным полипозом придаточных пазух носа (МВ+полипоз) и без полипоза придаточных пазух носа (МВ без полипоза) показало отсутствие ассоциаций с изучаемым осложнением, результаты не приводятся.

Сравнение частоты аллелей и генотипов генетических маркеров гена *VDR* у пациентов с муковисцидозом, получающим внутривенную антибактериальную терапию (МВ+в/в АБТ) и не получающим внутривенные антибактериальные препараты (МВ без в/в АБТ) показало отсутствие увеличения / снижения риска для курсов назначения антибактериальной терапии, результаты не приводятся.

Сравнение частоты аллелей и генотипов генетических маркеров гена *VDR* у пациентов с муковисцидозом, получающим системные глюкокортикостероиды (МВ+ГКС) и не получающим ГКС (МВ без ГКС) показало, что генотип СС генетического варианта с.1206Т>С(А>G) TaqI гена *VDR* чаще ассоциирован с назначением терапии системными ГКС (OR=29,143; p=0,001), для аллеля С показано увеличение риска в 7 раз (OR=7,548; p=0,002), пациенты с аллелем С чаще получали ГКС (75% против 28%) (Таблица 141).

Таблица 141. – Анализ «случай – контроль» изучаемых генетических вариантов гена *VDR* у пациентов с МВ, получавшим и не получавшими системные ГКС

Ген/ Полиморфизм	Гено- типы/ аллели	МВ+ГКС		МВ без ГКС		χ^2	p	OR
		N	%	N	%			
с.1206Т>С(А>G) TaqI	ТТ	1	17	54	49	23,86 3	0,001	29,143 (4,527<OR<187,612)
	ТС	1	17	48	44			
	СС	4	66	7	7			
	Т	3	25	156	72	9,475	0,002	7,548 (1,978<OR<28,810)
	С	9	75	62	28			
с.152Т>С FokI	ТТ	1	17	23	21	0,125	0,940	0,748 (0,083<OR<6,721)
	ТС	3	50	56	51			
	СС	2	33	30	28			

	T	5	42	102	47	0,002	0,961	0,812 (0,250<OR<2,369)
	C	7	58	116	53			
с.1174+283G>A BsmII	AA	0	0	12	12	2,924	0,232	0,185 (0,021<OR<1,639)
	GA	1	17	41	40			
	GG	5	83	49	48			
	A	1	8	65	32	1,952	0,162	0,194 (0,025<OR<1,538)
G	11	92	139	68				

Примечание: N – абсолютное число наблюдаемых генотипов. P приведено для теста χ^2 .

Заключение

Таким образом, показан вклад всех изучаемых генетических вариантов: с.1206T>C(A>G) TaqI, с.152T>C FokI, BsmII (с.1174+283G>A) гена *VDR* в формирование клинических проявлений, осложнений и ответа на терапию при муковисцидозе.

6.2. Влияние гена *VDR* на формирование клинических проявлений, осложнений и обеспеченность витамином D у пациентов с бронхиальной астмой

6.2.1 Уровень витамина D у пациентов с муковисцидозом трех регионов РФ в зависимости от генотипов полиморфизмов гена *VDR*

На следующем этапе было проведено молекулярно-генетическое исследование, которое позволило проанализировать уровень 25(OH)D при наличии и отсутствии саплементации разными дозами холекальциферола в различные сезоны года и в зависимости от генотипов. Было выявлено, что пациент с генотипом AA полиморфизма BsmII гена *VDR*, не принимавший витамин D, имел значимо высокие показатели 25(OH)D в летнее ($p=0,046$) и зимнее ($p=0,014$) время года (Таблица 142). При отсутствии приема витамина D все дети реагировали значимым снижением содержания 25(OH)D в зимнее время года.

Таблица 142. – Средний уровень 25(OH)D (нг/мл) у пациентов с БА без приема витамина D в зависимости от генотипов полиморфизмов гена *VDR* зимой и летом, M (SD), Me (Q1–Q3)

VDR polymorphism		N	25(OH)D (нг/мл)	p
с.1206T>C(A>G)	TT (1)	7	40,43 (20,36); 41,98 (22,07-52,17)	$p_{1-2}=0,431$

TaqI Лето	TC (2)	14	34,86 (11,64); 33,53 (28,04-40,93)	p ₁₋₃ =0,730 p ₂₋₃ =0,836
	CC (3)	4	36,31 (14,20); 33,36 (27,34-42,28)	
	Всего	25	36,66 (14,43); 34,45 (23,10-41,98)	
с.1206T>C(A>G) TaqI Зима	TT (4)	11	15,02 (6,59); 15,10 (11,10-17,00)	p ₄₋₅ =0,100 p ₄₋₆ =0,718 p ₅₋₆ =0,102
	TC (5)	18	11,46 (4,71); 10,40 (7,60-15,10)	
	CC (6)	7	16,47 (10,23); 18,90 (4,10-26,90)	
	Всего	36	13,52 (6,76); 14,00 (8,50-17,25)	
Сравнение лето/зима			p ₁₋₄ =0,001, p ₂₋₅ =0,001, p ₃₋₆ =0,024	
с.152T>C FokI Лето	TT (1)	2	26,09 (4,22); 26,09 (23,10-29,07)	p ₁₋₂ =0,328 p ₁₋₃ =0,261 p ₂₋₃ =0,529
	TC (2)	8	40,91 (19,21); 40,94 (22,30-51,83)	
	CC (3)	8	35,88 (10,84); 33,53 (29,53-41,38)	
	Всего	18	37,03 (14,94); 33,53 (23,10-46,81)	
с.152T>C FokI Зима	TT (4)	2	8,25 (2,47); 8,25 (6,50-10,00)	p ₄₋₅ =0,178 p ₄₋₆ =0,221 p ₅₋₆ =0,271
	TC (5)	18	16,20 (7,82); 15,10 (13,70-17,50)	
	CC (6)	10	13,11 (5,00); 12,10 (9,20-18,90)	
	Всего	30	14,64 (7,00); 14,55 (9,70-17,50)	
Сравнение лето/зима			p ₁₋₄ =0,035, p ₂₋₅ =0,001, p ₃₋₆ =0,001	
с.1174+283G>A BsmI лето	AA (1)	1	56,11 (0); 56,11 (56,11-56,11)	p ₁₋₂ =0,046 p ₁₋₃ =0,624 p ₂₋₃ =0,269
	GA (2)	11	33,94 (9,36); 31,61 (28,04-39,91)	
	GG (3)	5	42,93 (22,70); 41,98 (21,18-52,17)	
	Всего	17	37,89 (14,93); 35,44 (28,04-46,81)	
с.1174+283G>A BsmI зима	AA (4)	3	23,73 (12,19); 18,90 (14,70-37,60)	p ₄₋₅ =0,014 p ₄₋₆ =0,178 p ₅₋₆ =0,134
	GA (5)	15	12,72 (4,99); 13,40 (7,90-17,50)	
	GG (6)	9	16,28 (6,11); 15,50 (14,40-17,00)	
	Всего	27	15,13 (6,98); 15,10 (9,70-18,90)	
Сравнение зима/лето			p ₁₋₄ =0,148, p ₂₋₅ =0,001, p ₃₋₆ =0,005	

Примечание: применялся критерий ANOVA, значимость различий тест Манна-Уитни. Группы 1,2,3 – зима; группы 4,5,6 – лето.

Сравнение эффективности саплементации витамином D в течение года показало, что дети с мажорным генотипом TT ($p=0,068$) полиморфизма TaqI гена *VDR*, мажорным генотипом CC полиморфизма FokI ($p=0,085$) имели тенденцию к увеличению содержания 25(OH)D, пациенты БА с мажорными генотипами GA ($p=0,023$) и GG ($p=0,032$) полиморфизма BsmI гена *VDR* отвечали на прием витамина D повышением уровня 25(OH)D, (Таблица 143). Пациенты с минорными генотипами изучаемых полиморфных вариантов гена *VDR* не имели значимых отличий концентрации 25(OH)D на фоне приема холекальциферола.

Таблица 143. – Средний уровень 25(OH)D (нг/мл) у пациентов с БА, принимавших и не принимавших витамин D, в зависимости от генотипов полиморфизмов гена VDR в течение года, М (SD), Ме (Q1–Q3)

VDR polymorphism		N	25(OH)D (нг/мл)	p
с.1206Т>С(А>G) ТаqI Принимали витамин D	ТТ (1)	19	37,75 (22,82); 38,40 (19,60-46,71)	p ₁₋₂ =0,323 p ₁₋₃ =0,405 p ₂₋₃ =0,974
	ТC (2)	12	29,89 (18,36); 26,06 (17,22-33,14)	
	СC (3)	7	29,61 (14,95); 25,20 (15,90-33,75)	
	Всего	38	33,77 (20,58); 28,61 (19,60-44,16)	
с.1206Т>С(А>G) ТаqI Не принимали витамин D	ТТ (4)	18	24,90 (18,28); 19,00 (14,40-29,30)	p ₄₋₅ =0,497 p ₄₋₆ =0,853 p ₅₋₆ =0,698
	ТC (5)	32	21,70 (14,43); 18,40 (9,85-31,31)	
	СC (6)	11	23,68 (14,95); 22,41 (14,70-32,27)	
	Всего	61	25,28 (16,43); 21,29 (14,00-34,95)	
Принимали/не принимали			p ₁₋₄ =0,068, p ₂₋₅ =0,127, p ₃₋₆ =0,460, p=0,003	
с.152Т>С FokI Принимали витамин D	ТТ (1)	2	26,20 (7,08); 26,20 (21,20-31,21)	P ₁₋₂ =0,726 P ₁₋₃ =0,618 P ₂₋₃ =0,479
	ТC (2)	19	30,64 (17,23); 27,80 (15,19-44,16)	
	СC (3)	15	36,04 (26,53); 25,20 (19,40-50,84)	
	Всего	36	32,64 (21,10); 26,50 (19,50-42,70)	
с.152Т>С FokI Не принимали витамин D	ТТ (4)	4	17,17 (10,68); 16,55 (8,25-26,09)	p ₄₋₅ =0,451 p ₄₋₆ =0,429 p ₅₋₆ =0,905
	ТC (5)	26	23,80 (16,74); 17,25 (14,40-29,30)	
	СC (6)	18	23,23 (14,04); 19,40 (10,80-31,61)	
	Всего	48	23,03 (15,19); 19,10 (13,55-30,15)	
Принимали/не принимали			p ₁₋₄ =0,351, p ₂₋₅ =0,188, p ₃₋₆ =0,085, p=0,017	
с.1174+283G>A BsmI Принимали витамин D	AA (1)	7	29,61 (18,14); 25,20 (15,90-33,75)	p ₁₋₂ =0,622 p ₁₋₃ =0,157 p ₂₋₃ =0,195
	GA (2)	11	33,92 (17,50); 31,21 (21,20-50,84)	
	GG (3)	10	47,12 (27,02); 42,12 (23,10-53,54)	
	Всего	28	37,56 (22,04); 32,81 (22,00-48,77)	
с.1174+283G>A BsmI Не принимали витамин D	AA (4)	4	31,82 (19,00); 28,25 (16,80-46,85)	p ₄₋₅ =0,176 p ₄₋₆ =0,582 p ₅₋₆ =0,419
	GA (5)	26	21,70 (12,77); 19,40 (10,80-31,01)	
	GG (6)	14	25,80 (18,89); 19,00 (15,10-29,30)	
	Всего	44	23,92 (15,43); 18,40 (13,90-31,31)	
Принимали/не принимали			p ₁₋₄ =0,852, p ₂₋₅ =0,023, p ₃₋₆ =0,032, p=0,002	

Примечание: применялся критерий ANOVA, значимость различий тест Манна-Уитни.

6.2.2 Ассоциативный поиск генетических маркеров гена *VDR* с клиническим течением бронхиальной астмы

Распределение генотипов у пациентов с БА находилось в равновесии Харди-Вайнберга (Таблица 144).

Таблица 144. – Распределение частот генотипов полиморфизмов гена *VDR* (с.1206Т>С(А>G), с.152Т>С, с.1174+283G>А) в группе больных бронхиальной астмой

Ген/ Полиморфизм	Генотип	N.O.	N.E.	χ^2 d.f.=1	Частота аллеля	$h_{obs} \pm s.e.$ $h_{exp} \pm s.e.$	D
TaqI	TT	73	75,62	0,9188 p>0,05	T=0,710 C=0,290	$h_{obs}=0,447 \pm 0,041$ $h_{exp}=0,584 \pm 0,040$	-0,235
	TC	67	61,77				
	CC	10	12,62				
	T	213	71,00				
	C	87	29,00				
FokI	TT	26	22,96	0,9808 p>0,05	C=0,601 T=0,399	$h_{obs}=0,437 \pm 0,041$ $h_{exp}=0,479 \pm 0,03$	-0,088
	TC	63	69,08				
	CC	55	51,96				
	T	115	39,93				
	C	173	60,07				
BsmII	AA	7	12,60	4,9372 p>0,05	C=0,601 T=0,399	$h_{obs}=0,520 \pm 0,044$ $h_{exp}=0,635 \pm 0,043$	-0,181
	GA	66	54,80				
	GG	54	59,60				
	A	80	31,50				
	G	174	68,50				
ApaI	TT	30	37,84	9,721 p>0,05	C=0,641 T=0,359	$h_{obs}=0,630 \pm 0,050$ $h_{exp}=0,725 \pm 0,047$	-0,131
	TG	58	42,33				
	GG	4	11,84				
	T	118	64,13				
	G	66	35,87				

Примечание. N.O.- наблюдаемая численность генотипов; N.E. -ожидаемая численность генотипов; критерий χ^2 использован для оценки соответствия наблюдаемого распределения генотипов ожидаемому исходя из равновесия Харди-Вайнберга; d.f. – число степеней свободы; $h_{obs} \pm s.e.$ и $h_{exp} \pm s.e.$ -соответственно наблюдаемая и ожидаемая гетерозиготность с ошибкой; D – относительное отклонение наблюдаемой гетерозиготности от ожидаемой.

Сравнение генетических маркеров у пациентов с бронхиальной астмой (БА) и контрольной группой не выявило ассоциаций с изучаемыми генетическими вариантами гена *VDR* (Таблица 145).

Таблица 145. – Анализ «случай – контроль» изучаемых генетических вариантов гена *VDR* при БА и контрольной группе

Ген/ Полиморфизм	Гено- типы/ аллели	БА		Контроль		χ^2	p	OR
		N	%	N	%			
с.1206T>C(A>G) TaqI	ТТ	56	47	71	49	1,059	0,589	1,392 (0,630<OR<3,075)
	ТС	52	44	56	39			
	СС	11	9	18	12			
	Т	164	69	198	68	0,004	0,951	1,030 (0,712<OR<1,490)
	С	74	31	92	32			
с.152T>C FokI	ТТ	18	16	26	17	0,854	0,653	0,908 (0,470<OR<1,755)
	ТС	47	42	69	47			
	СС	46	42	53	36			
	Т	83	37	121	40	0,510	0,475	0,864 (0,604<OR<1,234)
	С	139	63	175	60			
с.1174+283G>A BsmII	АА	7	11	19	14	4,345	0,114	0,470 (0,190<OR<1,166)
	GA	52	45	56	40			
	GG	42	44	64	46			
	А	66	33	94	34	0,027	0,870	0,950 (0,646<OR<1,396)
	G	136	67	184	66			

Примечание: N – абсолютное число наблюдаемых генотипов, p приведено для теста χ^2 .

Сравнение генетических маркеров у пациентов с бронхиальной астмой (БА) в сочетании с аллергическим ринитом (АР) и БА без симптомов АР показало, что пациенты с генотипом ТТ и СТ генетического варианта с.1206T>C(A>G) TaqI гена *VDR* в 2,7 раза чаще имели риск реализации сочетания БА и АР по сравнению с генотипом СС (OR=2,727; p=0,003), пациенты с аллелем Т в 2,7 раза чаще имели риск реализации сочетания БА и АР по сравнению с аллелем С (OR=2,765; p=0,003). По результатам проведенного анализа было выявлено, что дети с генотипом СС генетического варианта с.152T>C FokI гена *VDR* чаще имеют сочетанное поражение верхних и нижних дыхательных путей и сочетание симптомов БА и АР (OR=7,040; p=0,003). Также показано, что пациенты с генотипами АА и GA полиморфизма BsmII (с.1174+283G>A) имели риск реализации сочетанного течения астмы и ринита в 4,2 раза чаще (OR=4,240; p=0,021) по сравнению с генотипом GG. Аллель А увеличивает риск сочетания БА и АР в 3,3 раза по сравнению с аллелем G (OR=3,330; p=0,023) (Таблица 146).

Таблица 146. – Анализ изучаемых генетических вариантов гена *VDR* при БА в сочетании с АР и БА без АР

Ген/ Полиморфизм	Гено- типы/ аллели	БА+АР		БА без АР		χ^2	p	OR
		N	%	N	%			
с.1206Т>С(А>G) TaqI	ТТ	50	52	6	25	11,45 4	0,003	2,727 (1,003<OR<7,415)
	ТС	41	43	12	50			
	СС	5	5	6	25			
	Т	141	73	24	50	8,758	0,003	2,765 (1,443<OR<5,296)
	С	51	27	24	50			
с.152Т>С FokI	ТТ	17	18	2	11	11,67 5	0,003	7,040 (1,532<OR<32,344)
	ТС	33	35	14	78			
	СС	44	47	2	11			
	Т	67	36	18	50	2,072	0,150	1,161 (0,598<OR<2,253)
	С	121	64	28	50			
с.1174+283G>А BsmII	АА	7	8	0	0	7,682	0,021	4,240 (1,362<OR<13,196)
	GA	48	57	5	29			
	GG	30	35	12	71			
	А	62	36	5	15	5,138	0,023	3,330 (1,226<OR<9,043)
	G	108	64	29	85			

Примечание: N – абсолютное число наблюдаемых генотипов, p приведено для теста χ^2 .

Сравнение генетических маркеров у пациентов с бронхиальной астмой (БА) в сочетании с аллергическим ринитом и атопическим дерматитом и изолированным течением астмы без симптомов ринита и дерматита показало, что пациенты с генотипом ТТ генетического варианта с.1206Т>С(А>G) TaqI гена *VDR* в 13 раз чаще имели риск реализации сочетания астмы, ринита и дерматита по сравнению с генотипами ТС и СС (OR=13,000; p=0,046). По результатам проведенного анализа было выявлено, что для детей с генотипом СС генетического варианта с.152Т>С FokI гена *VDR* чаще характерна реализация всех симптомов «атопического марша», т.е. сочетание астмы, ринита дерматита, при изолированном течении астмы генотип СС встречается реже (OR=13,500; p=0,038). Также показано, что пациенты с генотипами АА и GA полиморфизма BsmII (с.1174+283G>А) имели риск реализации сочетанного течения астмы и ринита в 18 раз чаще (OR=18,000; p=0,017) по сравнению с генотипом GG, аллель А увеличивает риск сочетания БА и АР в 8 раз по сравнению с наличием аллеля G (OR=8,182; p=0,021) (Таблица 147).

Таблица 147. – Анализ изучаемых генетических вариантов гена *VDR* при БА в сочетании с АР и АД и БА без АР и АД

Ген/ Полиморфизм	Гено- типы/ аллели	БА+АР и АД		БА без АР и АД		χ^2	p	OR
		N	%	N	%			
с.1206Т>С(А>G) TaqI	ТТ	5	50	1	7	6,171	0,046	13,000 (1,201<OR<140,74)
	ТС	4	40	12	86			
	СС	1	10	1	7			
	Т	14	70	14	50	1,185	0,276	2,333 (0,696<OR<7,823)
	С	6	30	14	50			
с.152Т>С FokI	ТТ	1	10	1	9	6,539	0,038	13,500 (1,197<OR<152,21)
	ТС	3	30	9	82			
	СС	6	60	1	9			
	Т	5	25	11	50	1,818	0,178	3,000 (0,807<OR<11,147)
	С	15	75	11	50			
с.1174+283G>А BsmI	АА	1	10	0	0	8,203	0,017	18,000 (2,037<OR<159,096)
	GA	7	70	2	18			
	GG	2	20	9	82			
	А	9	45	2	9	5,254	0,021	8,182 (1,495<OR<44,773)
	G	11	55	20	91			

Примечание: N – абсолютное число наблюдаемых генотипов, p приведено для теста χ^2 .

Сравнение генетических маркеров у пациентов с легкой БА и среднетяжелой БА показало, что генотип СС генетического варианта с.1206Т>С(А>G) TaqI гена *VDR* в 8 раз чаще встречается при легкой БА по сравнению с генотипами ТС и ТТ (OR=8,022; p=0,080) (Таблица 148).

Таблица 148. – Анализ изучаемых генетических вариантов гена *VDR* при БА легкой степени тяжести и БА средней степени тяжести

Ген/ Полиморфизм	Гено- типы/ аллели	БА легкая		БА средняя		χ^2	p	OR
		N	%	N	%			
с.1206Т>С(А>G) TaqI	ТТ	22	40	21	48	5,044	0,080	8,022 (0,974<OR<66,064)
	ТС	24	44	20	50			
	СС	9	16	1	2			
	Т	68	62	61	73	2,033	0,154	0,610 (0,330<OR<1,129)
	С	42	38	23	27			
с.152Т>С FokI	ТТ	8	17	8	19	0,108	0,946	0,921 (0,312<OR<2,718)
	ТС	23	50	20	47			
	СС	15	33	15	34			
	Т	39	42	36	42	0,006	0,936	1,022 (0,563<OR<1,854)
	С	53	58	50	58			

с.1174+283G>A BsmII	AA	4	9	1	3	1,692	0,429	3,610 (0,386<OR<33,771)
	GA	22	49	22	58			
	GG	19	42	15	39			
	A	30	33	24	32	0,005	0,941	1,083 (0,564<OR<2,081)
G	60	67	52	68				

Примечание: N – абсолютное число наблюдаемых генотипов, p приведено для теста χ^2 .

При сравнении генотипов и аллелей у пациентов с легкой и тяжелой астмой было выявлено, что для аллеля С генетического варианта с.152Т>С FokI гена VDR риск реализации тяжелой астмы в 2 раза выше (OR=2,109; p=0,060) (Таблица 149).

Таблица 149. – Анализ изучаемых генетических вариантов гена VDR при БА легкой степени тяжести и БА тяжелой степени тяжести

Ген/ Полиморфизм	Гено- типы/ аллели	БА легкая		БА тяжелая		χ^2	p	OR
		N	%	N	%			
с.1206Т>С(А>G) TaqI	ТТ	22	40	13	59	3,150	0,207	0,233 (0,028<OR<1,960)
	ТС	24	44	8	36			
	СС	9	16	1	5			
Т	Т	68	62	34	77	2,701	0,100	0,476 (0,213<OR<1,063)
	С	42	38	10	23			
с.152Т>С FokI	ТТ	8	17	2	7	4,232	0,121	2,545 (0,977<OR<6,622)
	ТС	23	50	11	38			
	СС	15	33	16	55			
Т	Т	39	42	15	25	3,531	0,060	2,109 (1,028<OR<4,328)
	С	53	58	43	75			
с.1174+283G>A BsmII	AA	4	9	2	10	0,135	0,935	0,780 (0,130<OR<4,689)
	GA	22	49	8	45			
	GG	19	42	8	45			
	A	30	33	12	33	0,044	0,834	1,000 (0,440<OR<2,270)
G	60	67	24	67				

Примечание: N – абсолютное число наблюдаемых генотипов, p приведено для теста χ^2 .

Сравнение генетических маркеров у пациентов с легкой БА и среднетяжелой совместно с тяжелой БА выявило протективный эффект в отношении тяжести течения БА для генотипа СС генетического варианта с.1206Т>С(А>G) TaqI гена VDR по сравнению с генотипами ТС и ТТ (OR=0,165; p=0,035) и для аллеля С по сравнению с аллелем Т (OR=0,540; p=0,040) (Таблица 150).

Таблица 150. – Анализ изучаемых генетических вариантов гена *VDR* при БА легкой степени тяжести и БА среднетяжелой и тяжелой степени тяжести

Ген/ Полиморфизм	Гено- типы/ аллели	БА легкая		БА средняя и тяжелая		χ^2	p	OR	
		N	%	N	%				
с.1206T>C(A>G) TaqI	ТТ	22	40	34	53	6,691	0,035	0,165 (0,034<OR<0,800)	
	ТС	24	44	28	44				
	СС	9	16	2	3				
	Т	68	62	96	75	4,202	0,040	0,540 (0,310<OR<0,940)	
	С	42	38	32	25				
с.152T>C FokI	ТТ	8	17	10	14	1,307	0,520	1,305 (0,474<OR<3,597)	
	ТС	23	50	31	43				
	СС	15	33	31	43				
	Т	39	42	51	35	0,881	0,348	1,342 (0,785<OR<2,294)	
	С	53	58	93	65				
с.1174+283G>A BsmI	АА	4	9	3	5	0,563	0,765	1,724 (0,365<OR<8,133)	
	GA	22	49	30	54				
	GG	19	42	23	41				
		А	30	33	36	32	0,001	0,977	1,056 (0,585<OR<1,906)
		G	60	67	76	68			

Примечание: N – абсолютное число наблюдаемых генотипов, p приведено для теста χ^2 .

Сравнение генетических маркеров у пациентов с контролируемой и неконтролируемой БА выявило для генотипа ТТ с.1206T>C(A>G) TaqI гена *VDR* (OR=2,696; p=0,048) и для аллеля Т (OR=2,207; p=0,024) увеличение риска неконтролируемого течения заболевания (Таблица 151).

Таблица 151. – Анализ изучаемых генетических вариантов гена *VDR* при контролируемой и неконтролируемой БА

Ген/ Полиморфизм	Гено- типы/ аллели	БА контроль		БА нет контроля		χ^2	p	OR
		N	%	N	%			
с.1206T>C(A>G) TaqI	ТТ	18	35	25	60	6,054	0,048	2,696 (1,161<OR<6,260)
	ТС	26	51	15	35			
	СС	7	14	2	5			
	Т	62	60	65	77	5,117	0,024	2,207 (1,155<OR<4,217)
	С	40	40	19	23			
с.152T>C FokI	ТТ	6	17	8	14	1,307	0,520	1,305 (0,474<OR<3,597)
	ТС	18	50	15	43			
	СС	20	33	19	43			
		Т	39	42	51	35	0,881	0,348

	C	53	58	93	65			(0,785<OR<2,294)
с.1174+283G>A BsmII	AA	5	9	2	5	0,563	0,765	1,724 (0,365<OR<8,133)
	GA	22	49	21	54			
	GG	14	42	18	41			
	A	30	33	36	32	0,001	0,977	1,056 (0,585<OR<1,906)
	G	60	67	76	68			

Примечание: N – абсолютное число наблюдаемых генотипов, p приведено для теста χ^2 .

Сравнение генетических маркеров у пациентов с БА в зависимости от количества эпизодов ОРВИ, перенесенных в течение года (6 раз и менее, и более 6 эпизодов) не выявило ассоциаций с аллелями и генотипами изучаемых генетических вариантов гена *VDR*, результаты не приводятся.

Обеспеченность витамином D пациентов с БА и генотипы полиморфизмов гена *VDR*

Сравнение частоты аллелей и генотипов генетических маркеров у пациентов с БА, осложненным низкой обеспеченностью витамином D (БА с низкой обеспеченностью D), и без низкой обеспеченности витамином D (БА без низкой обеспеченности D) показало, что пациенты с генотипами TT и TC генетического варианта с.152T>C FokI гена *VDR* в 6 раз чаще реализуют низкую обеспеченность витамином D по сравнению с генотипом CC (OR=6,100; p=0,045), аллелем T в 3,6 раза чаще (OR=3,640; p=0,059) реализуют нарушения метаболизма 25(OH)D на фоне БА. Также показано, что при генотипах AA и GA полиморфизма BsmII (с.1174+283G>A) риск реализации низкой обеспеченности витамином D в 11,8 раз выше (OR=11,892; p=0,019) по сравнению с генотипом GG, наличие аллеля A увеличивает риск низкой обеспеченности 25(OH)D в 8,6 раз по сравнению с аллелем G (OR=8,639; p=0,028) (Таблица 152).

Таблица 152. – Анализ изучаемых полиморфных маркеров генов у пациентов с БА, осложненной и не осложненной низкой обеспеченностью (25(OH)D менее 30 нг/мл) витамином D

Ген/ Полиморфизм	Гено- типы/ аллели	БА и 25 (OH)D<30 нг/мл	БА и 25 (OH)D>30 нг/мл	χ^2	p	OR
---------------------	--------------------------	------------------------------	------------------------------	----------	---	----

c.1206T>C(A>G) TaqI	TT	50	46	6	55	0,294	0,863	0,980 (0,113<OR<8,465)
	TC	48	45	4	36			
	CC	10	9	1	9			
	T	148	69	16	73	0,027	0,869	0,816 (0,306<OR<2,177)
	C	68	31	6	27			
c.152T>C FokI	TT	18	18	1	10	6,195	0,045	6,100 (1,232<OR<30,214)
	TC	43	42	1	10			
	CC	40	40	8	80			
	T	79	39	3	15	3,565	0,059	3,640 (1,033<OR<12,825)
	C	123	61	17	85			
c.1174+283G>A BsmII	AA	7	8	0	0	7,893	0,019	11,892 (1,427<OR<99,098)
	GA	48	52	1	11			
	GG	37	40	8	89			
	A	62	34	1	6	4,810	0,028	8,639 (1,124<OR<66,432)
	G	122	66	17	94			

Примечание: N – абсолютное число наблюдаемых генотипов. P приведено для теста χ^2 .

Сравнение частоты аллелей и генотипов генетических маркеров у пациентов с БА, осложненной выраженным дефицитом витамина D (БА+ витамин D менее 10 нг/мл), и без выраженного дефицита витамина D (БА витамин D более 10 нг/мл) показало, что пациенты с генотипами TT и TC генетического варианта c.152T>C FokI гена *VDR* в 5,9 раз чаще реализуют выраженный дефицит витамина D по сравнению с генотипом CC (OR=5,920; p=0,011), пациенты с аллелем T в 2,7 раз чаще (OR=2,722; p=0,005) реализуют выраженные нарушения метаболизма 25(OH)D на фоне БА. Также было показано, что дети с генотипом AA полиморфизма BsmII (c.1174+283G>A) имели риск реализации выраженного дефицита витамина D в 8,2 раза чаще (OR=8,250; p=0,008) по сравнению с генотипом GG, наличие аллеля A увеличивает риск выраженного дефицита 25(OH)D в 2,3 раз по сравнению с аллелем G (OR=2,317; p=0,019) (Таблица 153).

Таблица 153. – Анализ «случай – контроль» изучаемых полиморфных маркеров генов у пациентов с БА, осложненной и не осложненной выраженным дефицитом (менее 10 нг/мл) витамина D

Ген/ Полиморфизм	Гено- типы/	БА + витамин	БА + витамин	χ^2	p	OR
---------------------	----------------	-----------------	-----------------	----------	---	----

	аллели	D менее 10 нг/мл		D более 10 нг/мл				
		N	%	N	%			
с.1206Т>С(А>G) TaqI	ТТ	11	39	45	49	1,462	0,481	1,427 (0,290<OR<7,028)
	ТС	15	54	37	41			
	СС	2	7	9	10	0,129	0,719	0,843 (0,446<OR<1,595)
Т	37	66	127	70				
	С	19	34	55	30			
с.152Т>С FokI	ТТ	6	27	12	14	9,005	0,011	5,920 (1,635<OR<21,436)
	ТС	13	59	34	38			
	СС	3	14	43	48	7,846	0,005	2,722 (1,388<OR<5,341)
Т	25	57	58	33				
	С	19	43	120	67			
с.1174+283G>А BsmII	АА	5	20	2	3	9,734	0,008	8,250 (1,485<OR<45,818)
	GА	15	60	37	54			
	GG	5	20	29	43	5,457	0,019	2,317 (1,192<OR<4,503)
	А	25	50	41	30			
	G	25	50	95	70			

Примечание: N – абсолютное число наблюдаемых генотипов. p - приведено для теста χ^2 .

Сравнение генетических маркеров у пациентов с БА, получающих омализумаб и не получающих омализумаб, выявило увеличение риска назначения пациентам биологической терапии для генотипа ТТ генетического варианта с.1206Т>С(А>G) TaqI гена *VDR* (OR=9,959; p=0,037) и для аллеля Т (OR=8,101; p=0,035) (Таблица 154).

Таблица 154. – Анализ изучаемых генетических вариантов гена *VDR* среди пациентов, получающих и не получающих омализумаб

Ген/ Полиморфизм	Гено- типы/ аллели	БА без омализум аба		БА + омализум аб		χ^2	p	OR
		N	%	N	%			
с.1206Т>С(А>G) TaqI	ТТ	49	45	8	89	6,599	0,037	9,959 (1,204<OR<82,362)
	ТС	51	46	1	11			
	СС	10	9	0	0	4,434	0,035	8,101 (1,057<OR<62,083)
Т	149	68	17	96				
	С	71	32	1	4			
с.152Т>С FokI	ТТ	18	18	1	10	1,307	0,520	1,305 (0,474<OR<3,597)
	ТС	43	42	4	40			
	СС	41	40	5	50	0,881	0,348	1,342 (0,785<OR<2,294)
	Т	39	42	51	35			
	С	53	58	93	65			

с.1174+283G>A BsmII	AA	6	9	1	5	0,563	0,765	1,724 (0,365<OR<8,133)
	GA	51	49	2	54			
	GG	39	42	3	41	0,001	0,977	1,056 (0,585<OR<1,906)
	A	30	33	36	32			
G	60	67	76	68				

Примечание: N – абсолютное число наблюдаемых генотипов, p приведено для теста χ^2 .

Закключение

Таким образом, в проведенном исследовании описан вклад в формирование генетического риска для реализации основных фенотипических проявлений астмы – тяжести течения, уровня контроля над симптомами, сочетания симптомов «атопического марша» и ответа на терапию для всех изучаемых генетических вариантов ((с.1206T>C(A>G) TaqI, (с.152T>C) FokI, (с.1174+283G>A) BsmII) гена *VDR*. Влияние изучаемых генетических вариантов гена *VDR* на нарушения обмена витамина D описано для (с.152T>C) FokI и (с.1174+283G>A) BsmII. Наиболее неблагоприятным является генотип TT и аллель T генетического варианта с.1206T>C(A>G) TaqI гена *VDR* в отношении клинического течения астмы и ответа на терапию. В отношении риска реализации нарушений метаболизма 25(OH)D наиболее неблагоприятным является генотип TT и аллель T генетического варианта с.152T>C FokI гена *VDR*. Показано, что наличие генотипа AA и аллеля A генетического варианта BsmII (с.1174+283G>A) отрицательно отражается как на клиническом течении астмы, так и на реализации гиповитаминоза D.

6.4. Влияние полиморфизмов гена *VDR* на уровень витамина D у пациентов с бронхиальной астмой

Была выделена группа детей, не принимавших витамин D, включившая 272 человека, для определения среднего уровня витамина D в зависимости от генотипов полиморфизмов гена *VDR* зимой и летом.

На следующем этапе был проведен анализ уровня 25(OH)D при наличии и отсутствии саплементации разными дозами холекальциферола в различные сезоны года в зависимости от генотипов генетических вариантов гена *VDR*. Было выявлено, что пациенты с генотипом AA полиморфизма (с.1174+283G>A) Pst I

(BsmI) гена *VDR*, не принимавшие витамин D, имели наиболее высокие показатели 25(OH)D в зимнее ($p=0,014$) время года. Дети с генотипом GA являются группой риска по развитию дефицита витамина D в зимнее года (Таблица 155). Среди всех больных БА в независимости от генотипа изучаемых полиморфизмов (TaqI, FokI) гена *VDR* в летний период отмечалось значимое повышение уровня витамина D.

Таблица 155. – Средний уровень 25(OH)D (нг/мл) у пациентов с БА без приема витамина D в зависимости от генотипов полиморфизмов гена *VDR* зимой и летом, M (SD), Me (Q1–Q3)

VDR polymorphism		25(OH)D (нг/мл)	p
с.1206T>C(A>G) TaqI Лето	ТТ (1)	40,43 (20,36); 41,98 (22,07-52,17)	p ₁₋₂ =0,431 p ₁₋₃ =0,730 p ₂₋₃ =0,836
	ТС (2)	34,86 (11,64); 33,53 (28,04-40,93)	
	СС (3)	36,31 (14,20); 33,36 (27,34-42,28)	
	Всего	36,66 (14,43); 34,45 (23,10-41,98)	
с.1206T>C(A>G) TaqI Зима	ТТ (4)	15,02 (6,59); 15,10 (11,10-17,00)	p ₄₋₅ =0,100 p ₄₋₆ =0,718 p ₅₋₆ =0,102
	ТС (5)	11,46 (4,71); 10,40 (7,60-15,10)	
	СС (6)	16,47 (10,23); 18,90 (4,10-26,90)	
	Всего	13,52 (6,76); 14,00 (8,50-17,25)	
Сравнение зима/лето		p ₁₋₄ =0,001, p ₂₋₅ =0,000, p ₃₋₆ =0,024	
с.152T>C FokI Лето	ТТ (1)	26,09 (4,22); 26,09 (23,10-29,07)	p ₁₋₂ =0,328 p ₁₋₃ =0,261 p ₂₋₃ =0,529
	ТС (2)	40,91 (19,21); 40,94 (22,30-51,83)	
	СС (3)	35,88 (10,84); 33,53 (29,53-41,38)	
	Всего	37,03 (14,94); 33,53 (23,10-46,81)	
с.152T>C FokI Зима	ТТ (4)	8,25 (2,47); 8,25 (6,50-10,00)	p ₄₋₅ =0,178 p ₄₋₆ =0,221 p ₅₋₆ =0,271
	ТС (5)	16,20 (7,82); 15,10 (13,70-17,50)	
	СС (6)	13,11 (5,00); 12,10 (9,20-18,90)	
	Всего	14,64 (7,00); 14,55 (9,70-17,50)	
Сравнение зима/лето		p ₁₋₄ =0,035, p ₂₋₅ =0,001, p ₃₋₆ =0,001	
с.1174+283G>A BsmII лето	AA (1)	56,11 (0); 56,11 (56,11-56,11)	p ₁₋₃ =0,624 p ₂₋₃ =0,269
	GA (2)	33,94 (9,36); 31,61 (28,04-39,91)	
	GG (3)	42,93 (22,70); 41,98 (21,18-52,17)	
	Всего	37,89 (14,93); 35,44 (28,04-46,81)	
с.1174+283G>A BsmII зима	AA (4)	23,73 (12,19); 18,90 (14,70-37,60)	p ₄₋₅ =0,014 p ₄₋₆ =0,178 p ₅₋₆ =0,134
	GA (5)	12,72 (4,99); 13,40 (7,90-17,50)	
	GG (6)	16,28 (6,11); 15,50 (14,40-17,00)	
	Всего	15,13 (6,98); 15,10 (9,70-18,90)	
Сравнение зима/лето		p ₁₋₄ =0,148, p ₂₋₅ =0,001, p ₃₋₆ =0,005	

Примечание: применялся критерий ANOVA, значимость различий тест Манна-Уитни. Группы 1,2,3 – зима; группы 4,5,6 – лето, 7,8,9 – зима + лето.

Сравнение эффективности саплементации витамином D в течение года показало, что дети с мажорным генотипом TT ($p=0,068$) полиморфизма TaqI гена *VDR*, мажорным генотипом CC полиморфизма FokI ($p=0,085$) имели тенденцию к увеличению содержания 25(OH)D, пациенты БА с мажорными генотипами GA ($p=0,023$) и GG ($p=0,032$) полиморфизма BsmI гена *VDR* отвечали на прием витамина D повышением уровня 25(OH)D, (Таблица 156). Пациенты с минорными генотипами изучаемых полиморфных вариантов гена *VDR* не имели значимых отличий концентрации 25(OH)D на фоне приема холекальциферола, т.е. не отвечали на саплементацию витамином D.

Таблица 156. – Средний уровень 25(OH)D (нг/мл) у пациентов с БА, принимавших и не принимавших витамин D, в зависимости от генотипов полиморфизмов гена *VDR* в течение года, M (SD), Me (Q1–Q3)

VDR polymorphism		N	25(OH)D (нг/мл)	p
с.1206Т>С(А>G) TaqI Принимали витамин D	ТТ (1)	19	37,75 (22,82); 38,40 (19,60-46,71)	p ₁₋₂ =0,323 p ₁₋₃ =0,405 p ₂₋₃ =0,974
	ТС (2)	12	29,89 (18,36); 26,06 (17,22-33,14)	
	СС (3)	7	29,61 (14,95); 25,20 (15,90-33,75)	
	Всего	38	33,77 (20,58); 28,61 (19,60-44,16)	
с.1206Т>С(А>G) TaqI Не принимали витамин D	ТТ (4)	18	24,90 (18,28); 19,00 (14,40-29,30)	p ₄₋₅ =0,497 p ₄₋₆ =0,853 p ₅₋₆ =0,698
	ТС (5)	32	21,70 (14,43); 18,40 (9,85-31,31)	
	СС (6)	11	23,68 (14,95); 22,41 (14,70-32,27)	
	Всего	61	25,28 (16,43); 21,29 (14,00-34,95)	
Сравнение принимали/не принимали: p ₁₋₄ =0,068, p ₂₋₅ =0,127, p ₃₋₆ =0,460, p=0,003				
с.152Т>С FokI Принимали витамин D	ТТ (1)	2	26,20 (7,08); 26,20 (21,20-31,21)	p ₁₋₂ =0,726 p ₁₋₃ =0,618 p ₂₋₃ =0,479
	ТС (2)	19	30,64 (17,23); 27,80 (15,19-44,16)	
	СС (3)	15	36,04 (26,53); 25,20 (19,40-50,84)	
	Всего	36	32,64 (21,10); 26,50 (19,50-42,70)	
с.152Т>С FokI Не принимали витамин D	ТТ (4)	4	17,17 (10,68); 16,55 (8,25-26,09)	p ₄₋₅ =0,451 p ₄₋₆ =0,429 p ₅₋₆ =0,905
	ТС (5)	26	23,80 (16,74); 17,25 (14,40-29,30)	
	СС (6)	18	23,23 (14,04); 19,40 (10,80-31,61)	
	Всего	48	23,03 (15,19); 19,10 (13,55-30,15)	
Сравнение принимали/не принимали: p ₁₋₄ =0,351, p ₂₋₅ =0,188, p ₃₋₆ =0,085, p=0,017				
с.1174+283G>A BsmI Принимали витамин D	AA (1)	7	29,61 (18,14); 25,20 (15,90-33,75)	p ₁₋₂ =0,622 p ₁₋₃ =0,157 p ₂₋₃ =0,195
	GA (2)	11	33,92 (17,50); 31,21 (21,20-50,84)	
	GG (3)	10	47,12 (27,02); 42,12 (23,10-53,54)	
	Всего	28	37,56 (22,04); 32,81 (22,00-48,77)	
с.1174+283G>A BsmI Не принимали витамин D	AA (4)	4	31,82 (19,00); 28,25 (16,80-46,85)	p ₄₋₅ =0,176 p ₄₋₆ =0,582 p ₅₋₆ =0,419
	GA (5)	26	21,70 (12,77); 19,40 (10,80-31,01)	
	GG (6)	14	25,80 (18,89); 19,00 (15,10-29,30)	
	Всего	44	23,92 (15,43); 18,40 (13,90-31,31)	
Сравнение принимали/не принимали: p ₁₋₄ =0,852, p ₂₋₅ =0,023, p ₃₋₆ =0,032, p=0,002				

Примечание: применялся критерий ANOVA, значимость различий тест Манна-Уитни.

Заключение

Дети с БА и генотипом AA полиморфизма (с.1174+283G>A) Pst I (BsmI) при отсутствии саплементации имели оптимальный уровень 25(OH)D, но не реагировали увеличением его концентрации в ответ на прием холекальциферола. Описан ряд генотипов полиморфизмов гена VDR (TaqI 1206Т>С(А>G), ApaI (с.1175-49G>Т), FokI (с.152Т>С), Pst I (BsmI) (с.1174+283G>А), наличие которых связано с реализацией риска гиповитаминоза D.

6.5. Влияние полиморфизмов гена VDR на уровень витамина D у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом

Распределение генотипов у пациентов с ЮИА находилось в равновесии Харди-Вайнберга (Таблица 157).

Таблица 157. – Распределение частот генотипов полиморфизмов гена *VDR* (с.1206Т>С(А>G), с.152Т>С, с.1174+283G>А) в группе больных ЮИА

Ген/ Полиморфизм	Генотип	N.O.	N.E.	χ^2 d.f.=1	Частота аллеля	$h_{obs} \pm s.e.$ $h_{exp} \pm s.e.$	D
TaqI	TT	73	75,62	0,9188 $p > 0,05$	T=0,710 C=0,290	$h_{obs}=0,447 \pm 0,041$ $h_{exp}=0,584 \pm 0,040$	-0,235
	TC	67	61,77				
	CC	10	12,62				
	T	213	71,00				
	C	87	29,00				
FokI	TT	26	22,96	0,9808 $p > 0,05$	C=0,601 T=0,399	$h_{obs}=0,437 \pm 0,041$ $h_{exp}=0,479 \pm 0,03$	-0,088
	TC	63	69,08				
	CC	55	51,96				
	T	115	39,93				
	C	173	60,07				
BsmI	AA	7	12,60	4,9372 $p > 0,05$	C=0,601 T=0,399	$h_{obs}=0,520 \pm 0,044$ $h_{exp}=0,635 \pm 0,043$	-0,181
	GA	66	54,80				
	GG	54	59,60				
	A	80	31,50				
	G	174	68,50				
ApaI	TT	30	37,84	9,721 $p > 0,05$	C=0,641 T=0,359	$h_{obs}=0,630 \pm 0,050$ $h_{exp}=0,725 \pm 0,047$	-0,131
	TG	58	42,33				
	GG	4	11,84				
	T	118	64,13				
	G	66	35,87				

Примечание. N.O.- наблюдаемая численность генотипов; N.E. -ожидаемая численность генотипов; критерий χ^2 использован для оценки соответствия наблюдаемого распределения генотипов ожидаемому исходя из равновесия Харди-Вайнберга; d.f. – число степеней свободы; $h_{obs} \pm s.e.$ и $h_{exp} \pm s.e.$ -соответственно наблюдаемая и ожидаемая гетерозиготность с ошибкой; D – относительное отклонение наблюдаемой гетерозиготности от ожидаемой.

Ассоциативный поиск генетических маркеров гена *VDR* с клиническим течением ювенильного идиопатического артрита и обеспеченностью витамином D

Сравнение генетических маркеров у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) и контрольной группой не выявило связи с заболеванием (Таблица 158).

Таблица 158. – Анализ «случай – контроль» изучаемых генетических вариантов гена *VDR* при ЮИА и контрольной группе

Ген/ Полиморфизм	Гено- типы/ аллели	ЮИА		Контроль		χ^2	p	OR
		N	%	N	%			
с.1206T>C(A>G) TaqI	ТТ	27	38	71	49	4,995	0,082	1,843 (0,655<OR<5,187)
	ТС	38	54	56	39			
	СС	5	6	18	12			
	Т	92	66	198	68	0,178	0,673	0,891 (0,581<OR<1,366)
	С	48	34	92	32			
с.152T>C FokI	ТТ	12	17	26	17	0,243	0,885	0,988 (0,465<OR<2,097)
	ТС	30	44	69	47			
	СС	27	39	53	36			
	Т	54	39	121	41	0,058	0,810	0,930 (0,615<OR<1,450)
	С	84	51	175	59			
с.1174+283G>A BsmII	АА	5	7	19	14	4,254	0,119	0,475 (0,192<OR<1,179)
	GA	32	55	56	40			
	GG	22	38	64	46			
	А	42	34	94	34	0,001	0,991	1,030 (0,653<OR<1,626)
	Г	76	66	184	66			

Примечание: N – абсолютное число наблюдаемых генотипов, p приведено для теста χ^2 .

Сравнение генетических маркеров у пациентов с ЮИА, который характеризовался системным началом заболевания (ЮИА системный) и без системной манифестации (ЮИА) показало, что дети с генотипом ТТ генетического варианта с.1206T>C(A>G) TaqI гена *VDR* в 4,2 раза чаще имели риск реализации системного начала ЮИА по сравнению с генотипами СС и ТС (OR=4,267, p=0,038). По результатам проведенного анализа было выявлено, что пациенты с генотипом ТТ генетического варианта с.152T>C FokI гена *VDR* чаще имеют системное начало заболевания в 7,7 раз чаще по сравнению с генотипами СС и СТ (OR=7,714; p=0,015), для аллеля Т описано увеличение риска системного начала в 4 раза (OR=4,190; p=0,017). Также показано, что пациенты с генотипом АА полиморфизма BsmII (с.1174+283G>A) имели риск реализации системного начала ЮИА в 17 раз чаще (OR=17,000; p=0,009) по сравнению с генотипами GG и GA. (Таблица 159).

Таблица 159. – Анализ изучаемых генетических вариантов гена *VDR* при ЮИА в сочетании с системным началом и ЮИА без системной манифестации

Ген/ Полиморфизм	Гено- типы/ аллели	ЮИА системны й		ЮИА		χ^2	p	OR
		N	%	N	%			
с.1206T>C(A>G) TaqI	ТТ	8	73	25	34	6,533	0,038	4,267 (1,033<OR<17,615)
	ТС	2	18	35	59			
	СС	1	9	5	7			
	Т	18	82	75	64	2,014	0,156	2,580 (0,820<OR<8,119)
	С	4	18	43	36			
с.152T>C FokI	ТТ	4	50	7	11	8,335	0,015	7,714 (1,567<OR<37,979)
	ТС	3	37	28	46			
	СС	1	13	26	43			
	Т	11	69	42	34	5,668	0,017	4,190 (1,366<OR<12,858)
	С	5	31	80	66			
с.1174+283G>A BsmI	АА	2	40	2	4	9,386	0,009	17,000 (1,739<OR<166,196)
	GA	2	40	30	57			
	GG	1	20	21	39			
	А	6	60	34	32	2,039	0,153	3,176 (0,841<OR<12,002)
	G	4	40	72	68			

Примечание: N – абсолютное число наблюдаемых генотипов, p приведено для теста χ^2 .

Сравнение генетических маркеров у пациентов с моноартикулярным вариантом ЮИА и другими вариантами ЮИА не выявило ассоциаций с моноартритом на фоне ЮИА, результаты не приводятся.

Сравнение генетических маркеров у пациентов с олигоартикулярным вариантом ЮИА и другими вариантами ЮИА показало, что наличие генотипа АА полиморфизма BsmI (с.1174+283G>A) (OR=0,159; p=0,034) и аллеля А (OR=0,391; p=0,027) имело протективный эффект в отношении олигоартикулярного варианта ЮИА по сравнению с генотипами GG и GA. (Таблица 160).

Таблица 160. – Анализ изучаемых генетических вариантов гена *VDR* при олигоартикулярном варианте ЮИА и других вариантах течения ЮИА

Ген/ Полиморфизм	Гено- типы/ аллели	ЮИА олигоартр ит		ЮИА без олигоартр ита		χ^2	p	OR
		N	%	N	%			
с.1206T>C(A>G)	ТТ	16	47	11	31	3,092	0,213	2,020

TaqI	TC	17	50	21	58			(0,760<OR<5,372)
	CC	1	3	4	11			
	T	49	22	43	60	1,846	0,174	1,739
C	19	28	29	40	(0,856<OR<3,533)			
c.152T>C FokI	TT	4	11	8	24	5,579	0,061	0,450
	TC	20	57	10	29			(0,122<OR<1,664)
	CC	11	32	16	47			
	T	28	40	22	38	0,001	0,970	1,273
	C	42	60	42	62			(0,630<OR<2,572)
c.1174+283G>A BsmII	AA	1	3	5	21	6,753	0,034	0,159
	GA	14	50	17	61			(0,017<OR<1,454)
	GG	15	47	6	18			
	A	16	27	27	48	4,878	0,027	0,391
	G	44	73	29	52			(0,180<OR<0,849)

Примечание: N – абсолютное число наблюдаемых генотипов, p приведено для теста χ^2 .

Сравнение генетических маркеров у пациентов с ЮИА и полиартритом (ЮИА полиартрит) и ЮИА без полиартрита (ЮИА без полиартрита) показало, что пациенты с генотипом CC генетического варианта с.1206T>C(A>G) TaqI гена *VDR* имеют риск реализации полиартрита в 6,4 раз чаще по сравнению с генотипами TT и TC (OR=6,400; p=0,043), для аллеля C по сравнению с аллелем T риск увеличивается в 2 раза (OR=2,216; p=0,042).

Пациенты с генотипом TT генетического варианта с.152T>C FokI гена *VDR* имеют полиартикулярный вариант ЮИА заболевания в 4,3 раза чаще по сравнению с генотипами CC и CT (OR=4,333; p=0,030). Сравнение генетических маркеров у пациентов с полиартикулярным вариантом ЮИА и другими вариантами ЮИА показало, что генотип AA полиморфизма BsmII (с.1174+283G>A) (OR=0,263; p=0,031) и аллель A (OR=0,395; p=0,034) реже встречаются при полиартикулярном варианте ЮИА (Таблица 161).

Таблица 161. – Анализ изучаемых генетических вариантов гена *VDR* при полиартикулярном варианте ЮИА и других вариантах течения ЮИА

Ген/ Полиморфизм	Гено- типы/ аллели	ЮИА полиартр ит		ЮИА без полиартр ита		χ^2	p	OR
		N	%	N	%			
с.1206T>C(A>G)	TT	7	24	20	49	6,292	0,043	6,400

TaqI	TC	18	62	20	49	4,118	0,042	(1,676<OR<60,576)
	CC	4	14	1	2			
	T	32	55	60	73			
	C	26	45	22	27			2,216 (1,088<OR<4,515)
c.152T>C FokI	TT	8	31	4	10	7,031	0,030	4,333 (1,153<OR<16,284)
	TC	7	27	23	53			
	CC	11	42	16	37			
	T	23	44	31	36	0,600	0,439	1,407 (0,697<OR<2,840)
	C	29	56	55	64			
c.1174+283G>A BsmI	AA	1	3	3	8	6,929	0,031	0,263 (0,095<OR<0,726)
	GA	9	31	23	59			
	GG	19	66	13	33			
	A	11	19	29	37	4,474	0,034	0,395 (0,177<OR<0,881)
	G	47	81	49	63			

Примечание: N – абсолютное число наблюдаемых генотипов, p приведено для теста χ^2 .

Сравнение генетических маркеров у пациентов с низкой активностью ЮИА (ЮИА low activity) и умеренной совместно с высокой активностью ЮИА (ЮИА medium+ high activity) не выявило ассоциаций с аллелями и генотипами изучаемых генетических вариантов гена *VDR*, результаты не приводятся.

Сравнение генетических маркеров у пациентов с высокой активностью ЮИА (ЮИА high activity) и низкой совместно с умеренной активностью ЮИА (ЮИА medium+ low activity) показало, что дети с генотипом TT генетического варианта c.1206T>C(A>G) TaqI гена *VDR* в 5,2 раза чаще имели высокую степень активности ЮИА по сравнению с генотипами CC и TC (OR=5,203; p=0,028). По результатам проведенного анализа было выявлено, что генотип TT генетического варианта c.152T>C FokI гена *VDR* в 6,2 раза чаще ассоциирован с высокой активностью заболевания (OR=6,286; p=0,019), а для аллеля T описано увеличение риска реализации высокой активности ЮИА в 4 раза (OR=4,099; p=0,011). Также показано, что генотип AA полиморфизма BsmI (c.1174+283G>A) в 18,4 раза чаще ассоциирован с риском реализации высокой активности ЮИА (OR=18,429; p=0,009) по сравнению с генотипами GG и GA, аллель A в 2,7 раз чаще (OR=2,761; p=0,042) (Таблица 162).

Таблица 162. – Анализ изучаемых генетических вариантов гена *VDR* при ЮИА с высокой активностью и ЮИА с низкой и средней активностью

Ген/ Полиморфизм	Гено- типы/ аллели	ЮИА с высокой активност ью		ЮИА со средней и низкой активност ью		χ^2	p	OR
		N	%	N	%			
с.1206T>C(A>G) TaqI	ТТ	9	69	16	30	7,140	0,028	5,203 (1,396<OR<13,395)
	ТС	3	23	33	62			
	СС	1	8	4	8			
	Т	21	80	65	61	2,674	0,102	2,649 (0,926<OR<7,576)
	С	5	20	41	39			
с.152T>C FokI	ТТ	5	50	7	14	7,895	0,019	6,286 (1,439<OR<27,448)
	ТС	4	40	23	45			
	СС	1	10	21	41			
	Т	14	70	37	36	6,493	0,011	4,099 (1,452<OR<11,575)
	С	6	30	65	64			
с.1174+283G>A BsmII	AA	3	30	1	2	9,487	0,009	18,429 (1,672<OR<203,153)
	GA	5	50	25	57			
	GG	2	20	18	41			
	А	11	55	27	31	3,227	0,042	2,761 (1,025<OR<7,436)
Г	9	45	61	69				

Примечание: N – абсолютное число наблюдаемых генотипов, p приведено для теста χ^2 .

Сравнение генетических маркеров у пациентов с ЮИА и увеитом (ЮИА + увеит) и с ЮИА без поражения глаз (ЮИА без увеита) показало, что генотип ТТ генетического варианта с.1206T>C(A>G) TaqI гена *VDR* в 5 раз чаще ассоциирован с риском развития увеита по сравнению с генотипами СС и ТС (OR=5,040; p=0,040). По результатам проведенного анализа было выявлено, что дети с генотипом ТТ генетического варианта с.152T>C FokI гена *VDR* имеют риск реализации увеита заболевания в 5,6 раза чаще по сравнению с генотипами СС и СТ (OR=5,667; p=0,049), а для аллеля Т описано увеличение риска реализации увеита на фоне ЮИА в 2,6 раза (OR=2,642; p=0,033). Также показано, что генотип AA полиморфизма BsmII (с.1174+283G>A) ассоциирован с увеличением риска реализации увеита в 18,2 раза (OR=18,286; p=0,033) по сравнению с генотипами GG и GA (Таблица 163).

Таблица 163. – Анализ изучаемых генетических вариантов гена *VDR* при ЮИА с увеитом и ЮИА без увеита

Ген/ Полиморфизм	Гено- типы/ аллели	ЮИА + увеит		ЮИА без увеита		χ^2	p	OR
		N	%	N	%			
с.1206Т>С(А>G) TaqI	ТТ	9	64	10	26	6,431	0,040	5,040 (1,360<OR<18,682)
	ТС	4	29	24	63			
	СС	1	7	4	11			
	Т	22	79	44	61	2,943	0,087	2,667 (0,970<OR<7,329)
	С	6	21	32	39			
с.152Т>С FokI	ТТ	6	33	3	8	6,025	0,049	5,667 (1,222<OR<26,281)
	ТС	7	39	16	43			
	СС	5	28	18	49			
	Т	19	52	22	28	4,561	0,033	2,642 (1,160<OR<6,014)
	С	17	48	52	72			
с.1174+283G>А BsmII	АА	4	36	1	3	9,156	0,010	18,286 (1,763<OR<189,636)
	GA	4	36	20	61			
	GG	3	28	12	36			
	А	12	55	22	33	2,301	0,129	2,400 (0,898<OR<6,414)
	G	10	45	44	67			

Примечание: N – абсолютное число наблюдаемых генотипов, p приведено для теста χ^2 .

Сравнение генетических маркеров у пациентов с ЮИА, получающих ГИБП (ЮИА + ГИБП), и ЮИА, не получающих ГИБП (ЮИА без ГИБП), показало, что пациенты с генотипом ТТ генетического варианта с.1206Т>С(А>G) TaqI гена *VDR* чаще имели риск назначения ГИБП по сравнению с генотипами СС и ТС (OR=9,900; p=0,003), а пациенты с аллелем Т имеют увеличение риска в 3,7 раза (OR=3,776; p=0,034). По результатам проведенного анализа было выявлено, что генотип ТТ генетического варианта с.152Т>С FokI гена *VDR* ассоциирован с увеличением риска назначения ГИБП в 3,9 раза по сравнению с генотипами СС и СТ (OR=3,980; p=0,047), а для аллеля Т описано увеличение риска в 2,5 раза (OR=2,560; p=0,019). Также показано, что генотип АА полиморфизма BsmII (с.1174+283G>А) повышает риск назначения ГИБП в 15,6 раза (OR=15,636; p=0,001), а аллель А в 4 раза (OR=4,000; p=0,003) (Таблица 164).

Таблица 164. – Анализ изучаемых генетических вариантов гена *VDR* среди пациентов, получающих и не получающих ГИБП

Ген/	Гено-	ЮИА с	БА без	χ^2	p	OR
------	-------	-------	--------	----------	---	----

Полиморфизм	типы/ аллели	ГИБП		ГИБП				
		N	%	N	%			
с.1206Т>С(А>G) TaqI	ТТ	9	75	10	23	11,57 2	0,003	9,900 (2,240<OR<43,748)
	ТС	2	17	29	68			
	СС	1	8	4	9			
с.152Т>С FokI	Т	20	83	49	57	4,505	0,034	3,776 (1,189<OR<11,987)
	С	4	17	37	43			
	ТТ	7	32	5	11	6,115	0,047	3,920 (1,079<OR<14,244)
ТС	10	45	20	43				
СС	5	23	22	46	5,529	0,019	2,560 (1,228<OR<5,339)	
Т	24	55	30	32				
с.1174+283G>А BsmII	С	20	45	64	68	13,48 6	0,001	15,636 (1,585<OR<154,289)
	АА	4	27	1	2			
	GA	10	67	22	50			
	GG	1	6	21	48	9,074	0,003	4,000 (1,679<OR<9,530)
	А	18	60	24	27			
Г	12	40	64	73				

Примечание: N – абсолютное число наблюдаемых генотипов, p приведено для теста χ^2 .

Обеспеченность витамином D пациентов с ЮИА и генотипы полиморфизмов гена VDR

Сравнение частоты аллелей и генотипов генетических маркеров у пациентов с ЮИА, осложненным низкой обеспеченностью витамином D (ЮИА с низкой обеспеченностью D), и без низкой обеспеченности витамином D (ЮИА без низкой обеспеченности D) показало, что пациенты с генотипом CC генетического варианта с.1206Т>С(А>G) TaqI гена VDR (OR=4,500; p=0,027) и аллелем С (OR=2,696; p=0,049) имеют повышение риска реализации низкой обеспеченности витамином D в 4,5 раза выше для генотипа CC и 2,6 раза выше для аллеля С на фоне ЮИА. Также показано, что дети с генотипами AA и GA полиморфизма BsmII (с.1174+283G>А) имели риск реализации низкой обеспеченности витамином D в 5 раз чаще (OR=5,167; p=0,025) по сравнению с генотипом GG (Таблица 165).

Таблица 165. – Анализ изучаемых полиморфных маркеров генов у пациентов с ЮИА, осложненным и не осложненным низкой обеспеченностью витамином D

Ген/ Полиморфизм	Гено- типы/ аллели	ЮИА и 25 (ОН)D<30 нг/мл	ЮИА и 25 (ОН)D>30 нг/мл	χ^2	p	OR
---------------------	--------------------------	----------------------------------	----------------------------------	----------	---	----

		N	%	N	%			
с.1206Т>С(А>G) TaqI	ТТ	16	31	12	67	7,200	0,027	4,500 (1,434<OR<14,117)
	ТС	31	59	5	28			
	СС	5	10	1	5			
	Т	63	61	29	81	3,892	0,049	2,696 (1,081<OR<6,727)
	С	41	39	7	19			
с.152Т>С FokI	ТТ	19	37	8	44	0,733	0,693	0,256 (0,030<OR<2,168)
	ТС	22	43	8	44			
	СС	10	20	2	12			
	Т	60	59	24	67	0,397	0,528	0,714 (0,322<OR<1,585)
	С	42	41	12	33			
с.1174+283G>А BsmII	АА	3	7	1	6	7,386	0,025	5,167 (1,460<OR<18,279)
	GA	28	65	4	27			
	GG	12	28	10	67			
	А	34	40	6	20	2,942	0,086	2,651 (0,968<OR<7,064)
	G	52	60	24	80			

Примечание: N – абсолютное число наблюдаемых генотипов. P приведено для теста χ^2 .

Сравнение частоты аллелей и генотипов генетических маркеров у пациентов с ЮИА, осложненным выраженным дефицитом витамина D (ЮИА+ витамин D менее 10 нг/мл), и без выраженного дефицита витамина D (ЮИА витамин D более 10 нг/мл) показало, что наличие генотипа СС генетического варианта с.1206Т>С(А>G) TaqI гена *VDR* (OR=9,333; p=0,016) и аллеля С (OR=2,735; p=0,044) увеличивает риск реализации выраженного дефицита 25(ОН)D на фоне ЮИА. Также было выявлено, что генотип ТТ генетического варианта с.152Т>С FokI гена *VDR* в 8 раз увеличивает риск реализации выраженного дефицита витамина D по сравнению с генотипом СС (OR=8,167; p=0,006), аллель Т в 3 раза (OR=3,034; p=0,027) увеличивает риск реализации выраженных нарушений метаболизма 25(ОН)D на фоне ЮИА. Пациенты с генотипом АА полиморфизма BsmII (с.1174+283G>А) имели риск реализации выраженного дефицита витамина D в 9,4 раза чаще (OR=9,462; p=0,032) по сравнению с генотипами GG и GA, пациенты с аллелем А имеют риск выраженного дефицита 25(ОН)D в 2 раза выше по сравнению с аллелем G (OR=2,050; p=0,050) (Таблица 166).

Таблица 166. – Анализ «случай – контроль» изучаемых полиморфных маркеров генов у пациентов с ЮИА, осложненным и не осложненным выраженным дефицитом (менее 10 нг/мл) витамина D

Ген/ Полиморфизм	Гено- типы/ аллели	ЮИА + витамин D менее 10 нг/мл		ЮИА + витамин D более 10 нг/мл		χ^2	p	OR
		N	%	N	%			
с.1206Т>С(А>G) TaqI	ТТ	2	17	25	43	8,311	0,016	9,333 (1,365<OR<63,834)
	ТС	7	58	31	53			
	СС	3	25	2	4			
	Т	11	46	81	70	4,072	0,044	2,735 (1,117<OR<6,697)
	С	13	54	35	30			
с.152Т>С FokI	ТТ	6	50	6	11	10,27 5	0,006	8,167 (1,986<OR<33,582)
	ТС	3	25	27	49			
	СС	3	25	22	40			
	Т	15	62	39	33	4,918	0,027	3,034 (1,216<OR<7,569)
	С	9	38	71	67			
с.1174+283G>А BsmII	АА	3	19	1	2	6,860	0,032	9,462 (1,904<OR<98,974)
	GA	10	63	22	53			
	GG	3	18	19	45			
	А	16	50	24	30	3,809	0,050	2,050 (1,080<OR<5,786)
Г	16	50	60	70				

Примечание: N – абсолютное число наблюдаемых генотипов. P приведено для теста χ^2 .

При всех генотипах изучаемых полиморфизмов в летнее время содержание кальцидиола было выше, чем в зимнее. (Таблица 167).

Таблица 167. – Средний уровень 25(ОН)D (нг/мл) у пациентов с ЮИА без приема витамина D в зависимости от генотипов полиморфизмов гена VDR зимой и летом, M (SD), Me (Q1–Q3)

VDR polymorphism		N	25(ОН)D (нг/мл)	p
с.1206Т>С(А>G) TaqI Лето	ТТ (1)	18	32,00 (11,58); 30,60 (23,40-42,60)	p ₁₋₂ =0,222 p ₁₋₃ =0,113 p ₂₋₃ =0,399
	ТС (2)	30	27,40 (12,97); 25,55 (18,50-37,00)	
	СС (3)	4	21,62 (9,94); 21,20 (14,75-28,50)	
	Всего	52	28,55 (12,44); 27,70 (19,80-39,25)	
с.1206Т>С(А>G) TaqI Зима	ТТ (4)	13	17,73 (10,20); 15,10 (13,00-19,80)	p ₄₋₅ =0,197 p ₄₋₆ =0,483 p ₅₋₆ =0,769
	ТС (5)	16	13,69 (6,15); 11,70 (9,30-15,75)	
	СС (6)	2	12,35 (3,18); 12,35 (10,10-14,60)	
	Всего	31	15,30 (8,08); 13,20 (10,10-17,00)	

Сравнение лето/зима			$p_{1-4}=0,001, p_{2-5}=0,001, p_{3-6}=0,288$	
с.152Т>С FokI Лето	ТТ (1)	7	23,97 (13,89); 25,10 (6,70-38,00)	
	ТС (2)	23	26,94 (12,45); 26,90 (14,10-37,00)	
	СС (3)	20	32,50 (11,19); 30,00 (23,40-42,60)	
	Всего	50	29,20 (12,16); 28,60 (20,80-40,50)	
с.152Т>С FokI Зима	ТТ (4)	7	12,51 (4,22); 14,60 (8,10-15,90)	
	ТС (5)	13	17,41 (9,91); 13,20 (12,10-19,80)	
	СС (6)	10	14,48 (7,86); 10,90 (8,63-22,90)	
	Всего	30	15,29 (8,22); 13,10 (10,10-17,00)	
Сравнение лето/зима			$p_{1-4}=0,058, p_{2-5}=0,023, p_{3-6}=0,001$	
с.1174+283G>А BsmII лето	АА (1)	3	25,50 (7,63); 22,90 (19,50-34,10)	
	ГА (2)	23	27,39 (13,86); 25,20 (16,10-40,50)	
	GG (3)	14	33,92 (10,00); 34,20 (26,90-42,60)	
	Всего	40	29,54 (12,47); 28,60 (21,35-40,65)	
с.1174+283G>А BsmII зима	АА (4)	2	12,35 (3,18); 12,35 (10,10-14,60)	
	ГА (5)	16	13,66 (6,14); 11,70 (9,30-15,50)	
	GG (6)	11	18,37 (11,03); 16,60 (12,40-24,40)	
	Всего	29	15,35 (8,36); 13,00 (10,10-17,00)	
Сравнение зима/лето			$p_{1-4}=0,113, p_{2-5}=0,001, p_{3-6}=0,001$	

Примечание: применялся критерий ANOVA, значимость различий тест

Манна-Уитни. Группы 1,2,3 – зима; группы 4,5,6 – лето.

Закключение

Таким образом, в проведенном исследовании описан вклад в формирование риска реализации основных фенотипических проявлений ЮИА – вариантов манифестации и течения заболевания, активности воспалительного процесса, выраженности нарушений обмена витамина D и риска назначения ГИБТ для всех изучаемых генетических вариантов ((с.1206Т>С(А>G) TaqI, (с.152Т>С) FokI, (с.1174+283G>А) BsmII) гена *VDR*. Низкая обеспеченность и дефицит витамина D ассоциированы с генотипами СС полиморфизма TaqI, ТТ FokI а также АА полиморфизма BsmII гена *VDR*.

ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

На сегодняшний день данные молекулярной генетики активно интегрируются в педиатрическую практику, в связи с широким использованием молекулярно-генетической диагностики, начиная с прегравидарного этапа, в рутинной акушерской практике на антенатальном этапе, и, собственно, в педиатрии, начиная с неонатального скрининга. Кроме того, в рамках прорывных направлений рассматривается появление и активное внедрение генно-инженерных биологических препаратов и таргетной генной терапии при различных тяжелых заболеваниях с хронически текущим и прогрессирующим воспалительным процессом различного генеза.

Генетическая предрасположенность реализуется при взаимодействии с эпигенетическими факторами внешней среды (регион проживания, характер вскармливания, саплементация холекальциферолом и т.п.), что проявляется формированием патологического фенотипа [27, 90, 158, 191].

Эпигенетические механизмы играют решающую роль в регуляции экспрессии генов. При рассматриваемых заболеваниях нарушается эпигенетическая система регуляции метаболизма витамина D. Витамин D взаимодействует с эпигеномом на нескольких уровнях, во-первых, критический ген в сигнальной системе витамина D, кодирующий его рецептор (VDR) может быть подавлен метилированием ДНК, во-вторых, белок VDR физически взаимодействует с белками-коактиваторами и корепрессорами, находящимися в контакте с модификаторами хроматина и с ремоделерами хроматина, в-третьих, ряд генов, кодирующих модификаторы и ремоделеры хроматина, являются первичными мишенями VDR и его лигандов, наконец, что некоторые лиганды VDR обладают эффектом деметилирования ДНК [297, 454].

Таким образом, степень контроля организмом продукции цитокинов и нюансы метаболизма витамина D, других сигнальных путей, генетически и эпигенетически детерминирована. При изучении патогенеза различных заболеваний у детей, в настоящее время большое внимание уделяется патогенетическим механизмам, происходящим на клеточном и молекулярно-

генетическом уровнях, в том числе регуляции выработки цитокинов. Исследование генов, контролирующих продукцию цитокинов и кальцидиола, как неотъемлемых компонентов любого воспалительного ответа при различных хронических заболеваниях позволяет прогнозировать риск их развития, тяжесть течения, а также правильно подобрать терапию и инициировать её с самого раннего возраста [50, 55, 61, 67, 68, 73, 77, 106, 111, 135, 168-171, 173, 186, 189, 203, 238, 277-279, 346, 347, 350, 353, 357, 382, 474, 497, 518, 519, 531, 557, 574].

7.1. Влияние цитокинов на формирование фенотипов отдельных заболеваний

7.1.1. Клинико-иммунологическая характеристика целиакии

Результаты настоящего исследования демонстрируют гиперпродукцию провоспалительных цитокинов как в общей группе пациентов с Ц, так и при типичной форме заболевания, которая традиционно протекает более манифестно и тяжело, цитокин-индуцируемое воспаление в кишечнике утяжеляет течение заболевания.

Выявленная высокая продукция провоспалительных цитокинов играет дополнительную роль в поддержании воспалительного Th-1 ответа [268, 575]. Через усиленную продукцию противовоспалительных (Th2) цитокинов, которая была выявлена в общей группе пациентов, при типичном и осложненном течении Ц, индуцируется активное антителообразование. В настоящем исследовании показано, что типичная форма заболевания характеризуется более высокой продукцией аутоантител. Антитела, в свою очередь, обладают прямым повреждающим воздействием на СОТК, усугубляя проявления синдрома мальабсорбции.

Рядом работ показано, что IL-1 β , IL-1Ra, TNF- α проявляют множество внекишечных эффектов, в частности, вызывают анорексию [286, 575], стимулируют секрецию гепатоцитами гепсидина, снижающего всасывание железа в кишечнике и ингибирующего его высвобождение из макрофагов, что приводит к дефициту железа для эритропоэза и является причиной развития анемии [100, 362, 575]. Все пациенты с типичной формой Ц имели выраженное снижение аппетита,

что нарушало нутритивный статус и способствовало формированию осложнений в виде дефицитных состояний (анемия, снижение минеральной плотности кости, задержка физического развития). По результатам исследования выявлено, что на фоне анемии отмечалось выраженное увеличение продукции IL-1 β , IL-1Ra и TNF- α .

В настоящем исследовании для целиакии было характерно утяжеление симптомов мальабсорбции, увеличение продукции аутоантител к глютену сопровождается увеличением концентрации IL-1 β , IL-1Ra и TNF- α . Таким образом, в настоящей работе установлено плеiotропное влияние цитокинов на течение иммунопатологического процесса при Ц. Во-первых, провоспалительные цитокины оказывают повреждающее действие на кишечный барьер обуславливая манифестацию более тяжелых клинических проявлений целиакии, во-вторых, провоспалительные цитокины индуцируют образование аутоантител, в-третьих, провоспалительные цитокины проявляют свои внекишечные эффекты, определяя формирование осложнений заболевания (Рисунок 38).

7.1.2. Хронический аутоиммунный тиреоидит и цитокиновое воспаление

Особого внимания заслуживает участие в патогенезе заболеваний щитовидной железы IL-4 и IL-10, высокое содержание которых выявлено в настоящем исследовании. Хорошо известно, что IL-4 является плеiotропным цитокином, продуцируемым клетками Th2, и оказывает регуляторное действие на иммунный ответ. Он может индуцировать пролиферацию и дифференцировку клеток Th2 и ингибировать апоптоз В- и Т-клеток. Показано, что аутокринная продукция IL-4 и IL-10 индуцирует сверхэкспрессию Vcl-xL и Vcl-2, двух антиапоптотических белков, которые впоследствии защищают раковые клетки щитовидной железы от цитотоксического действия противоопухолевых препаратов [379, 497, 531].

Таким образом, полученные в работе результаты, касающиеся увеличения продукции провоспалительных цитокинов, в том числе, IL-4 и IL-10, можно рассматривать как неблагоприятный прогностический маркер в отношении нарушения ингибирования процессов клеточного апоптоза, и, возможно, включать

в диспансерное наблюдение за пациентами с ХАИТ скрининг на онкомаркеры в отношении рака щитовидной железы.

Было показано, что пациенты с гипопункцией щитовидной железы имеют более высокую продукцию $IL-1\beta$ и $IL-1Ra$ и низкие значения $INF-\gamma$, другие исследования также демонстрируют аналогичные результаты [287]

На сегодняшний день не вызывает сомнения тот факт, что в развитии аутоиммунных заболеваний щитовидной железы большую роль играет генетическая предрасположенность. Проведенное в Иране исследование с включением 256 пациентов и 145 человек контрольной группы показало взаимосвязь полиморфизмов генов $IL-1\beta$ (rs1143634) с ХАИТ, частота генотипа TT и аллеля T $IL-1\beta$ rs1143634 в контрольной группе была значимо выше, чем в группе пациентов [209]. Другое исследование, выполненное тунисскими авторами, обследовавшими 341 пациента и 358 здоровых людей, выявило ассоциацию аллеля T генетического варианта $IL-1\beta$ +3953 с заболеванием [250]. В настоящем исследовании не было выявлено ассоциации генетических вариантов генов цитокинов с ХАИТ.

Таким образом, для ХАИТ реализация гипотиреоза, повышение синтеза антител к глютену сопровождалось увеличением содержания $IL-1\beta$, $IL-1Ra$, $TNF-\alpha$, $IL-4$, $IL-10$ (Рисунок 38).

7.1.3. Фенотипы сахарного диабета 1 типа и цитокины

Доказано, что цитокины могут индуцировать регуляторные функции, например, $IL-10$, восстанавливают иммунную толерантность и предотвращают повреждение β -клеток, $IL-1\beta$, $IL-4$ и $TNF-\alpha$ способствуют дифференцировке и функционированию диабетогенных иммунных клеток, приводят к возникновению и прогрессированию СД1 типа [99, 342, 439].

В проведенном исследовании цитокиновое воспаление при СД 1 типа характеризуется высокой продукцией всех изучаемых ($IL-1\beta$, $TNF-\alpha$, $IL-4$) провоспалительных цитокинов. Неудовлетворительная компенсация углеводного обмена, формирование дислипидемии ассоциируется с высокой выработкой $IL-1\beta$ и $TNF-\alpha$. Настоящее исследование показало, что самые максимальные значения $IL-1\beta$

выявлены в начале заболевания, возможно, начальные этапы иммунопатогенеза СД 1 типа, т.е. фаза инициации повреждения β -клеток ПЖ связаны с клеточной цитотоксичностью и гиперпродукцией IL-1 β . С увеличением стажа заболевания сохраняется высокая продукция IL-1 β , что согласуется с результатами других исследований [347, 348, 353, 382, 439, 524].

Выявлена ассоциация макро- и микрососудистых диабетических осложнений, а также жирового гепатоза с высокой продукцией IL-1 β и TNF- α . Результаты недавно опубликованного исследования демонстрируют роль большого числа цитокинов (IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-17A/CTLA-8, IL-17F, IL-21, IL-22, IL-23, IFN- γ) при фульминантном диабете 1 типа, классическом СД 1 типа и нарушении толерантности к глюкозе (НТГ) [55, 78, 568].

Эффективность биологической терапии, направленной на ингибирование IL-1, при СД 1 типа продемонстрирована несколькими работами [342, 347, 415]. В настоящем исследовании показана гиперпродукция IL-1 β не только в общей группе пациентов, но и более высокие его значения при осложненном течении диабета (ретинопатия, нефропатия, артериальная гипертензия).

TNF- α индуцирует созревание дендритных клеток, активацию островковых антиген-специфических Т-клеток и ускорение апоптоза β -клеток [342], в настоящем исследовании было показано, что осложненное течение СД 1 типа сопровождается гиперпродукцией TNF- α .

Ингибирование пути IL-4 эффективно контролирует уровень глюкозы в крови и воспаление островков ПЖ. IL-4 является примером цитокина, который может воздействовать на одну и ту же часть рецептора и выполнять перекрывающиеся функции, таким образом, блокирование пораженных рецепторов может оказывать множественное влияние на воспалительный процесс [342]. В проведенном исследовании была выявлена гиперпродукция IL-4 при СД 1 типа по сравнению с контрольной группой, плохой контроль углеводного обмена и дислипидемия характеризовались повышенным синтезом IL-4 по сравнению с пациентами, имевшими HbA1c < 7,0, и с отсутствием дислипидемии.

Таким образом, пациенты с СД 1 типа, имевшие неудовлетворительный контроль гликемии и дислипидемию, высокий уровень антител к глютену и реализовавшие осложнения, характеризовались высокой продукцией ИЛ-1 β , TNF- α и ИЛ-4 (Рисунок 38).

7.1.4 Синтропные заболевания с позиции цитокиновой регуляции

Согласно концепции синтропных заболеваний [48] частыми являются сочетания патологических состояний, имеющих общий генетический контроль, в настоящем исследовании была рассмотрена аутоиммунная синтропия на примере сочетания эндокринопатий: СД 1 типа и ХАИТ с Ц, именно с целью поиска сочетания у одного пациента трех заболеваний определяли уровень антител к глютену на фоне СД 1 типа и ХАИТ. На примере ХАИТ, как и при Ц, было показано, что провоспалительная направленность цитокиновой продукции сочетается с повышением синтеза антител к глютену.

Концепция синтропных заболеваний находит свое подтверждение и в проведенном исследовании, где гиперпродукция ИЛ-1 β и TNF- α выявлялась при повышенной продукции антител к глютену, антител к тиреопероксидазе, неудовлетворительным контроле углеводного обмена и дислипидемии (Рисунок 38).

7.1.5 Онкогематологические заболевания и воспаление

Цитокины являются неотъемлемыми компонентами воспаления и при канцерогенезе, что проиллюстрировано многочисленными работами [73, 111, 145, 168, 185, 354, 510, 527, 528, 541, 587]. В контексте хронического воспаления ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , TNF- α могут напрямую способствовать выработке канцерогенных медиаторов, таких как оксид азота и активные формы кислорода [354, 519], инициировать высвобождение ИЛ-6, опосредуют рекрутирование врожденных иммунных клеток, запуская каскад воспалительных механизмов, причем классические противовоспалительные цитокины также могут обладать проопухолевым эффектом [173, 228, 229, 283, 354, 510, 554]. В настоящем исследовании ОГЗ характеризовались гиперпродукцией как провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-4), так и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1Ra, ИЛ-10).

Дети, реализовавшие летальный исход, отличались гиперпродукцией TNF- α , которая, вероятнее всего, способствовала прогрессированию инфекционного процесса, поскольку для таких пациентов переход из состояния бактериальной колонизации (на фоне проводимой химиотерапии с наличием внутривенных катетеров, еще более усугубляющих ситуацию) в инвазивную бактериальную инфекцию происходит очень быстро, порою стремительно, а гиперпродукция TNF- α , INF- γ и IL-10, возможно имела решающее значение в развитии неконтролируемого высвобождения цитокинов, именуемого также как «цитокиновый шторм».

Кроме того, когорта пациентов с нефропатией на фоне ОГЗ отличались активной выработкой цитокинов семейства IL-1 (IL-1 β , IL-1Ra) и INF- γ , обращает на себя внимание, что реализация нефропатии на фоне СД 1 типа также характеризуется гиперпродукцией интерлейкина семейства IL-1 – IL1 β . Дети с Т-ОЛЛ, среди которых развился сепсис и нарушение функции почек имели высокую выработку IL-1 β , IL-1Ra, TNF- α , INF- γ и IL-10.

В целом, цитокиновое воспаление на фоне ОГЗ характеризуется активной продукцией медиаторов семейства IL-1 (IL-1 β , IL-1Ra), TNF- α , а также IL-4 и противовоспалительного цитокина IL-10. Пациенты с ОГЗ имеют выраженную провоспалительную направленность цитокинового синтеза, влияющую на прогрессирование процесса, увеличение риска острого почечного повреждения, инфекционных осложнений и летального исхода (Рисунок 38).

7.1.6 Микробно-воспалительное поражение респираторного тракта при муковисцидозе

Цитокиновое воспаление, опосредуемое нарушением регуляции сигнальных путей в клетках врожденного иммунитета при МВ, обсуждается достаточно длительное время, и исследования, которые проводятся в этом направлении, как и при других заболеваниях, изучаемых в настоящей работе, посвящены поиску эффективных стратегий противовоспалительной терапии в составе базисного лечения для таких пациентов [58, 87, 110, 119, 223, 256, 267, 475].

На фоне МВ затрагиваются специфические клеточные сигнальные пути различных иммунных клеток с различными мутациями *CFTR* [95, 239, 313, 314, 465, 512]. Более того, МВ был описан как аутовоспалительное состояние [419], вследствие аномальной воспалительной активности клеток врожденного иммунитета, которая усугубляется атипичным локальным тканевым окружением [314, 352, 512], аномальной продукцией провоспалительных цитокинов, таких как TNF- α , IL-1 β , IL-4, IL-17 и IL-18, индуцирующих апоптоз, и снижением синтеза IL-10 [93, 113, 368, 367, 479, 527, 528].

Дефектный *CFTR* оказывает внутреннее провоспалительное действие и эпителиальные и врожденные иммунные клетки отвечают на микробную инфекцию гиперпродукцией цитокинов, различные полиорганные осложнения при МВ связаны с чрезмерным цитокиновым воспалением, что показано многочисленными работами [119, 314, 387, 503 582].

В настоящем исследовании показано, что пациенты с МВ имеют гиперпродукцию классических провоспалительных цитокинов - IL-1 β и TNF- α , и истощение синтеза IL-1Ra и INF- γ , которые связаны с нарушением функции легких, непрерывно-рецидивирующей ХИЛ, вызванной более «агрессивным» возбудителем – *Burkholderia cepacia complex*. Муковисцидоз-ассоциированные заболевания печени характеризовались активным синтезом IL-1 β и TNF- α и снижением продукции INF- γ .

При муковисцидозе помимо основной мутации в гене *CFTR* цитокиновое воспаление определяет особенности формирования клинических проявления и осложнений заболевания, а также ответа на терапию. Пациенты с МВ и тяжелыми симптомами дыхательной недостаточности, МВ-ассоциированными заболеваниями печени, хронической инфекцией легких, вызванной *Burkholderia cepacia complex*, характеризуются высокой концентрацией IL-1 β и TNF- α (Рисунок 38).

7.1.7 Микробное воспаление при хроническом пиелонефрите

Обострение ХП часто приводит к долгосрочным последствиям, включая сепсис и фиброзирование почечной паренхимы с исходом в хроническую болезнь почек (ХБП) [302]. При ХП макрофаги и уроэпителиальные клетки продуцируют

провоспалительные цитокины и хемокины, привлекающие нейтрофилы к очагу инфекции и регулирующие антибактериальную защиту, в том числе IL-1 β , TNF- α , IL-10, IFN- γ IL-8, IL-6, IL-17 и другие [178, 468]. В настоящем исследовании все дети с пиелонефритом имели повышенную продукцию IL-1 β , IL-4, IL-1Ra, INF- γ и IL-10.

Escherichia coli наиболее распространенный микроорганизм, обнаруживаемый при обострениях ХП, вызывает воспаление с помощью различных факторов вирулентности и путем индукции воспалительных цитокинов, таких как интерлейкин IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-8, IL-10 [365, 501, 565]. IL-1 β в основном секретируется моноцитами и макрофагами. Он вызывает повреждение тканей и инфильтрацию паренхимы почек нейтрофилами. Чтобы избежать неконтролируемого воспаления, секреция активной формы IL-1 β регулируется и модулируется молекулярным комплексом, называемым инфламмасомой [115, 394, 587]. Гемолизины *Proteus mirabilis* и *Streptococcus* группы В также может индуцировать секрецию IL-1 β через инфламмасому NLRP3 и усиливать воспаление [474]. В моделях ИМС и менингита на животных показано, что ряд штаммов *Escherichia coli* вызывают гипервоспалительный ответ [131, 566]. Показана способность *Escherichia coli* индуцировать продукцию IL-1 β может различаться в зависимости от штамма [131, 288]. Ряд исследований анализирует способность патогена индуцировать цитокиновое воспаление [131, 178]. Так, показано, что дети с более высокими концентрациями С-реактивного белка (СРБ) чаще инфицированы штаммами *Escherichia coli* В2 фило типа, для которого характерна гиперпродукция IL-1 β , по сравнению с фило типом D [248, 534]. Отличается и способность индивида к гиперпродукции цитокинов, не все пациенты, инфицированные В2 фило типом *Escherichia coli*, имеют значительную выработку цитокинов, и, вероятно, это определяется генетическими особенностями цитокиновой регуляции [248, 534].

Таким образом, различия врожденного иммунного ответа на инфекцию могут приводить к различиям в восприимчивости к колонизации уропатогенами. Это было установлено для экспериментальной инфекции *S. agalactiae*, при которой у мышей с большей длительностью заболевания наблюдалось повышение IL-1 α ,

IL-12 (p40), гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF) и CCL5 (RANTES) и снижение IL-3, IL-4, IL-9 и IL-10 по сравнению с уровнями этих цитокинов среди мышей с меньшей длительностью болезни [500]. В настоящем исследовании было показано, что бактериальный рост, сохраняющийся в посевах мочи, отмечался у пациентов с гиперпродукцией IL-1 β и TNF- α . Формирование осложнений хронического пиелонефрита в виде нарушения функции почек сопровождалось изменением цитокинового профиля и гиперпродукцией только IL-1 β и TNF- α .

В целом, обращает на себя внимание широкое вовлечение цитокинов в механизмы повреждения почек при ХП более широкий спектр цитокинов, реагирующих на наличие пиелонефрита, который сужается по мере длительности заболевания и формирования осложнений (НФП, АГ). Для детей, страдающих пиелонефритом, на фоне рефлюкс-нефропатии, с непрерывно-рецидивирующей бактериальной инфекцией, нарушением функции почек и артериальной гипертонией, была характерна гиперпродукция IL-1 β и TNF- α (Рисунок 38).

7.1.8 Метаболическое воспаление в формировании снижения минеральной плотности кости и ожирения

На сегодняшний день показана связь цитокинового воспаления с прогрессированием остеопороза и ожирения. Так, многочисленные исследования указывают на то, что цитокиновый статус является основным фактором, влияющим на гипоталамические нейроцепи, контролирующие энергетический гомеостаз, особенно на нейроны, экспрессирующие агутин-родственный пептид (agouti-related peptide, AgRP) и нейропептид Y (NPY) [117, 129, 135, 408, 438, 494, 532]. Непосредственно воспалительные цитокины, такие как TNF α , IL-1 и IL-6, индуцируют расход энергии путем связывания с сигнальными рецепторами, расположенными в центральной нервной системе или в тканях метаболически активных органов, а экспрессия рецептора лептина индуцируется TNF α , что обеспечивает механизм, с помощью которого провоспалительные цитокины усиливают активность лептина для расхода энергии [240, 429, 306, 432, 466]. В проведенном исследовании показано, что лица, страдающие ожирением с

метаболическим синдромом, жировым гепатозом и артериальной гипертонией имели высокий синтез TNF- α .

Исследования *in vitro* показали, что адипоциты первичного культивирования костного мозга секретируют значительные уровни IL-6, но лишь небольшие уровни IL-1 и TNF α [240, 429]. При кормлении с высоким содержанием жиров у мышей наблюдается увеличение ожирения костного мозга за счет адипоцитов, которые неожиданно экспрессируют уменьшенное количество воспалительных генов, таких как TNF α и IL-1 β [306]. В настоящем исследовании увеличение выработки TNF- α сопровождается прогрессированием ожирения, СПМК и формированием таких осложнений как артериальная гипертензия, метаболический синдром, жировой гепатоз.

Высокая экспрессия адипоцитами костного мозга провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-1Ra, TNF- α на фоне СПМК показана многими исследователями [240, 429, 306, 432, 466]. Выполненная научная работа показала, что при снижении минеральной плотности кости с переломами наблюдалось повышение уровня IL-1 β , IL-1Ra, TNF- α (Рисунок 38).

7.1.9 Аллергическое воспаление при бронхиальной астме

Биологическая терапия на сегодняшний день является высокоэффективным инструментом, ингибирующим воспаление в дыхательных путях при тяжелой неконтролируемой БА [6, 157, 175, 218, 273, 274, 333]. Многочисленными исследованиями был выявлен цитокиновый дисбаланс при всех описанных в GINA фенотипах БА и ассоциации генов цитокинов и *VDR* с заболеванием [79, 81, 83, 109, 116, 127, 158, 163, 217, 218, 413]. Настоящее исследование показало, что продукция IL-1 β и IL-4 связана с усилением тяжести заболевания, снижением контроля над симптомами и сочетанием компонентов «атопического марша» (дерматит, ринит и астма) между собой, интерферогенез, напротив, имеет обратную зависимость.

Таким образом, выявлено, что пациенты с тяжелым, неконтролируемым течением БА и полным симптомокомплексом «атопического марша» (сочетание

астмы с атопическим дерматитом и аллергическим ринитом) имели гиперпродукцию IL-1 β и IL-4 (Рисунок 38).



Рисунок 38. Клинические эффекты цитокинов на примере отдельных заболеваний

Примечание: приведены данные для значимости $p < 0,05$

7.2. Сравнительный анализ продукции цитокинов при отдельных заболеваниях

Поскольку определение концентрации цитокинов дает результаты со значительным количественным разбросом, то на следующем этапе было проанализировано содержание цитокинов в количестве «норм», выраженных в условных единицах (усл.ед.) взяв за одну «норму» или одну усл.ед. медиану (Me) уровня цитокинов в группе контроля. Описание результатов представлено с указанием усл.ед., т.е. кратности, показывающей во сколько раз, происходило увеличение или снижение уровня цитокина по сравнению с группой контроля, т.е. индексы соотношения цитокинов приводятся по сравнению с контрольной группой [14, 54]. В целом, наиболее выраженное повышение трех исследуемых цитокинов наблюдалось на фоне СД 1 типа, целиакии и ХАИТ, затем следует хронический

пиелонефрит. Сочетанная гиперпродукция двух цитокинов выявлено на фоне ОГЗ и МВ (Таблица 168).

Таблица 168. – Соотношение цитокинов при отдельных заболеваниях по сравнению с контрольной группой, усл.ед.

Заболевание	Группа	IL-1 β	TNF- α	INF- γ	IL1Ra	IL-4	IL-10
Целиакия, n=86	1	36,0	1,5	0,52	2,10	0,73	1,86
ХАИТ, n=110	2	11,0	1,8	0,34	0,49	7,58	3,46
СД 1 типа, n=127	3	31,0	5,0	-	-	19,0	-
ОГЗ, n=57	4	32,0	1,0	1,27	0,75	3,42	10,64
Пиелонефрит, n=84	5	2,0	5,0	1,49	2,03	19,02	19,86
Муковисцидоз, n=21	6	4,0	1,6	0,49	0,03	0,70	1,14
Ожирение, n=112	7		0,08	-	-	-	-
СМПК, n=162	8	1,0	0,2	0,09	1,19	0,53	2,43
Бронхиальная астма, n=99	9	5,91	-	0,34	-	3,68	-
Контрольная группа, n=212	10	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
p		1-2,5,6,8,9,10<0,05	3,5-1,2,4,6,8,9,10<0,05	4,5-1,2,6,8,9<0,05	1,5-2,6,8,10<0,05	3,5-1,2,4,6,8,9,10<0,05	4,5-1,2,6,8,10<0,05

Примечание: Применялся U-критерий Манна–Уитни (p). p- статистическая значимость при сравнении между группами.

Заключение

В исследовании было показано, что пациенты с отдельными проявлениями и осложнениями заболеваний характеризуются изменением секреции цитокинов. Наиболее часто тяжесть заболевания, активность процесса и формирование осложнений определяют провоспалительные цитокины IL-1 β , TNF- α , а при бронхиальной астме и СД 1 типа – и IL-4, при формировании метаболического синдрома и ОГЗ – TNF- α . Нарушение функции почек, артериальная гипертензия, граммотрицательная бактериальная инфекция характеризуются гиперпродукцией IL-1 β , TNF- α , а также INF- γ при нарушении функции почек.

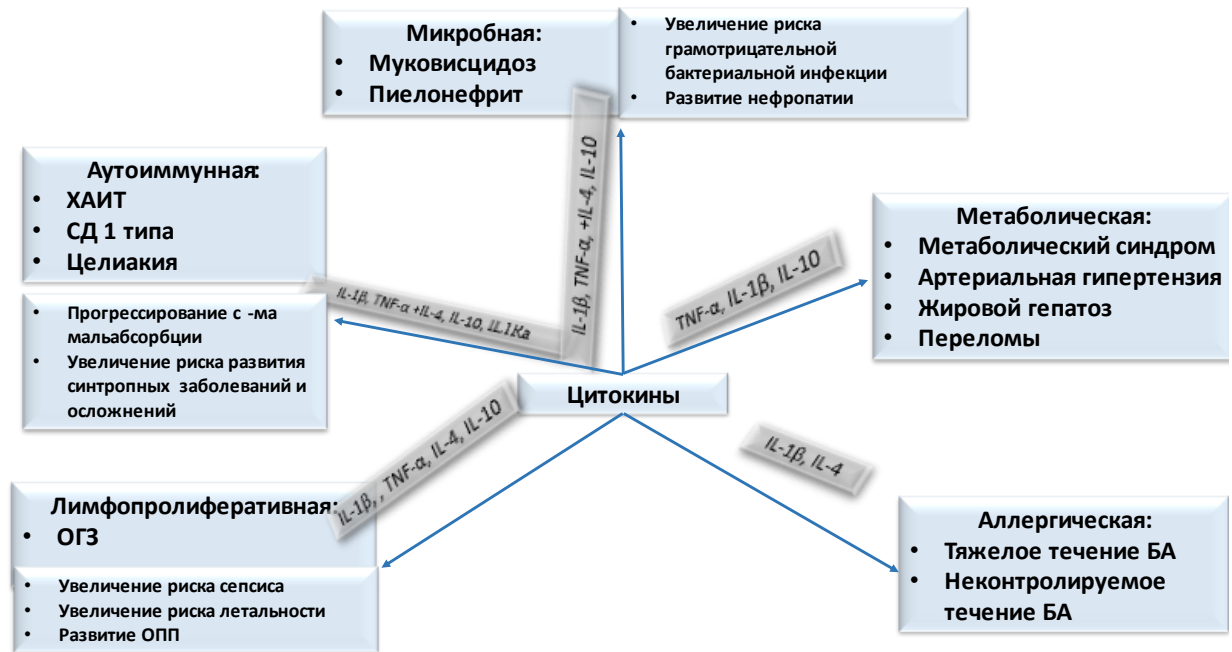
7.3. Модели воспаления, общие осложнения и продукция цитокинов

Обращает на себя внимание, что после группировки заболеваний в модели воспаления аутоиммунная модель характеризовалась повышением трех провоспалительных цитокинов и незначительной гиперпродукцией IL1Ra и IL-10, лимфопролиферативная и микробная модели воспаления характеризовалась повышением всех провоспалительных цитокинов, а также противовоспалительного цитокина IL-10, хотя соотношение продукции IL-4 в пять раз выше было на фоне микробного воспаления. Метаболическая модель воспаления характеризовалась незначительным повышением IL-1 β и IL-10. Аллергическая модель воспаления характеризовалась умеренным повышением IL-1 β и IL-4. (Таблица 169, Рисунок 39).

Таблица 169. – Соотношение цитокинов при моделях воспаления по сравнению с контрольной группой, усл.ед.

Заболевание	Группа	IL-1 β	TNF- α	INF- γ	IL1Ra	IL-4	IL-10
Аутоиммунная модель, n=323	1	39,31	4,23	0,41	1,22	11,74	2,60
Лимфопролиферативная модель, n=57	2	32,23	3,65	1,27	0,75	3,42	10,64
Микробная модель, n=105	3	34,08	4,25	1,44	1,07	17,40	10,89
Метаболическая модель, n=274	4	1,0	0,01	0,09	1,19	0,53	2,43
Аллергическая модель, n=99	5	5,91	-	0,34	-	3,68	-
Контроль, n=212	6	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
p		1,2,3- 4,5,6<0,0 5	1,3- 2,4,6<0,0 5	2,3- 1,4,5<0,0 5	1- 2,3,4,6>0,0 5	1,3- 2,4,5,6>0,0 5	2,3- 1,4,6>0,0 5

Примечание: Применялся U-критерий Манна–Уитни (p). p- статистическая значимость при сравнении между группами.



Примечание: представлены цитокины, которые значительно отличались, $p < 0,05$

Рисунок 39. – Модели воспаления и уровень цитокинов

Примечание: приведены данные для значимости $p < 0,05$

Угнетение интерферогенеза было показано для метаболической, аллергической и аутоиммунной моделей воспаления. $IFN\gamma$, интерферон II типа, это цитокин, который имеет решающее значение для врожденного и приобретенного иммунитета против вирусных, некоторых бактериальных и протозойных инфекций [447]. $IFN\gamma$ является важным активатором макрофагов и индуктором экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости II класса (МНС). Аберрантная экспрессия $IFN\gamma$ ассоциирована с рядом аутовоспалительных и аутоиммунных заболеваний. Важность $IFN\gamma$ в иммунной системе частично обусловлена его способностью непосредственно ингибировать репликацию вируса и, самое главное, его иммуностимулирующим и иммуномодулирующим действием. $IFN\gamma$ продуцируется преимущественно естественными киллерами (НК) и естественными Т-киллерами (NKT) как часть врожденного иммунного ответа, а также эффекторными Т-клетками CD4 Th1 и CD8 цитотоксических Т-лимфоцитов (CTL) после развития антигенспецифического иммунитета [207, 303, 340] как часть адаптивного иммунного ответа. $IFN\gamma$ также продуцируется нецитотоксическими врожденными лимфоидными клетками (ILC) [240, 303].

Выявленное в настоящем исследовании угнетение интерфероногенеза, возможно, оказывает негативное влияние на состоятельность адаптивного иммунного ответа на фоне рассматриваемых моделей воспаления.

В настоящем исследовании впервые был использован подход выделения комплексных фенотипов осложнений изучаемых заболеваний в виде нарушения функции почек, артериальной гипертензии, а также инфекционно–воспалительного процесса, вызванного грамотрицательными микробными патогенами, что позволило установить общие механизмы формирования этих нарушений.

Выявлено, что дети с фенотипом «грамотрицательная инфекция» на фоне онкогематологических заболеваний, муковисцидоза, хронического пиелонефрита характеризуются гиперпродукцией сигнальных молекул межклеточного взаимодействия при воспалении (IL-1 β , TNF- α , IL-4 и INF- γ). Впервые показано, что пациенты с артериальной гипертензией, манифестировавшей на фоне диабета, ожирения, хронического пиелонефрита, имеют гиперпродукцию TNF- α .

Заключение

В результате анализа содержания цитокинов при моделях воспаления, общих осложнениях, а также вычисления индекса интерлейкинов, цитокинов и соотношения, про- и противовоспалительных цитокинов был установлен выраженный цитокиновый дисбаланс, наиболее выраженные сочетанные изменения продукции цитокинов были характерны для микробной и аутоиммунной моделей воспаления. Таким образом, установлены особенности воспаления при разных моделях и их общих осложнениях.

7.4. Модели воспаления и отдельные заболевания в фокусе фенотип-ассоциированных полиморфизмов генов-модификаторов иммунного ответа

7.4.1 Лимфопролиферативная модель воспаления и гены-модификаторы иммунного ответа

Особенности цитокиновой продукции и её генетического контроля в патогенезе ОГЗ и их клинических проявлений требует изучения и может быть полезна в разработке подходов биологической, в том числе антицитокиновой терапии [284, 354, 504, 543]. Активно изучается продукция цитокинов на фоне

онкологических заболеваний различной локализации, по данной проблеме ежегодно публикуются десятки исследований [287, 354]. Подавляющее большинство работ, в том числе метаанализов, демонстрирует многократно повышенную выработку основных провоспалительных цитокинов на фоне злокачественных новообразований различной локализации, в том числе при злокачественных заболеваниях крови [339, 354, 489]. В настоящей работе была установлена высокая продукция основных провоспалительных (IL-1 β , IL-4; $p=0,001$) и противовоспалительных (IL-1Ra, IL-10; $p=0,001$) цитокинов среди пациентов с фебрильной нейтропенией на фоне ОГЗ.

В настоящем исследовании показано, что наличие системной воспалительной реакции на фоне ОГЗ не зависит от конкретной нозологической формы и носит сходный характер продукции цитокинов. Однако обращает на себя внимание тот факт, что при ОГЗ в наибольшей степени возрастает продукция IL-4 Т-хелперами 2-го порядка. Выявленная особенность цитокинового каскада свидетельствует о резком усилении гуморального компонента в системной воспалительной реакции на фоне ОГЗ. Показано менее выраженное увеличение концентрации противовоспалительного IL-1Ra, который существенно уступает в сывороточном содержании IL-1 β , свидетельствует о мощном провоспалительном характере цитокинов в семействе IL-1, играющем ведущую патогенетическую роль в системном воспалении при ОГЗ. Оценка таких цитокинов периферической крови как INF- γ ($p=0,017$) и TNF- α ($p=0,036$) позволяет прогнозировать неблагоприятный исход у больных с ОГЗ, так как их значимое увеличение наблюдается при летальном исходе.

На фоне развития нефропатии у пациентов максимальными оказались концентрации IL-1 β ($p=0,001$) и INF- γ ($p=0,003$), что свидетельствует о влиянии цитокинового дисбаланса на органы-мишени, где наиболее подверженными цитокиновой «агрессии» являются почки.

Во многих исследованиях было показано, что наличие генотипа A2A2 гена *IL1RN* связано с высокой продукцией провоспалительных цитокинов и неблагоприятными исходами на фоне развития септического состояния при

различных заболеваниях [230, 323]. В настоящей работе получены аналогичные результаты, показавшие ассоциацию генотипа A2A2 (OR=3,01; p=0,002) и аллеля A2 (OR=2,26; p=0,003) гена *IL1RN* с риском развития ОГЗ. Наличие генотипа A2A2 гена *IL1RN* VNTR увеличивает риск (OR=21,69; p=0,001) реализации ОЛЛ. Активно исследуются полиморфизмы генов цитокинов и в отношении различных вариантов течения и ответа на терапию при ОГЗ, в частности, фебрильной нейтропении, показано, что обладатели генотипа A2A2 (OR=19,09; p=0,001) и аллеля A2 (OR=2,4; p=0,002) гена *IL1RN* VNTR имеют высокий риск летального исхода.

Нарушение функции почек может развиваться на фоне хронического пиелонефрита, сахарного диабета 1 типа (диабетическая нефропатия), острые нарушения функции почек реализуются при химиотерапии на фоне ОГЗ. В настоящем исследовании выявлен высокий риск развития нефропатии среди пациентов с генотипом A2A2 (OR=20,89; p=0,001) и аллелем A2 (OR=3,05; p=0,021) гена *IL1RN* VNTR при АГ, а также с среди пациентов с общим осложнением «Нарушение функции почек» на фоне СД1 типа, ХП и ОГЗ.

Показано, что генотип A2A2 VNTR гена *IL1RN* ассоциирован с активной выработкой противовоспалительного цитокина IL-10 (p=0,041). Генотип A2A2 гена *IL1B* (rs1143634) связан с высокой продукцией IL-10 (p=0,027). Концентрация TNF- α была максимальной у пациентов с генотипом GA генетического варианта *TNF* (rs1800629) (p=0,035).

Заключение

Показана высокая активность воспаления при злокачественных заболеваниях крови в виде повышения про- и противовоспалительных цитокинов. Выявлены особенности цитокиновой регуляции системного воспаления при отдельных нозологических формах гемобластозов и их осложнениях. Обнаружена ассоциация генотипа A2A2 и аллеля A2 гена *IL1RN* VNTR с гемобластозами, отдельными нозологическими формами (острый лимфобластный лейкоз), неблагоприятными исходами (летальность) и осложнениями в виде нарушений почечной функции.

7.4.2 Ассоциации полиморфных вариантов генов-модификаторов иммунного ответа с хроническим пиелонефритом

Общетеоретический аспект в изучении генетических основ предрасположенности к распространенным инфекционным заболеваниям и патологии почек тесно пересекается с практическим, медицинским. Во-первых, эти исследования способствуют лучшему пониманию патогенеза инфекционных болезней, вызванных различной микрофлорой, что, в свою очередь, открывает новые перспективы в поиске высокоэффективных лекарственных препаратов для их лечения, действие которых направлено на ключевые звенья инфекционного процесса в почечной ткани и профилактику фибротических изменений. Во-вторых, определение «структуры» наследственной подверженности к инфекционным заболеваниям в терминах генетического полиморфизма, генотипического и аллельного набора у отдельного индивида может стать основой предиктивного молекулярного тестирования индивидуальной предрасположенности к отдельным инфекциям. Известно, что в становлении и стабилизации контактов между взаимодействующими в ходе реализации противoinфекционной защиты клетками макроорганизма важная роль принадлежит цитокин-рецепторной сети [91].

Значительное количество исследований демонстрирует ассоциации полиморфизмов генов цитокинов с инфекционными (бактериальными, вирусными, грибковыми) заболеваниями [200, 284, 354, 463, 504, 543]. В проведенном исследовании показано, что высокий риск колонизации *E. coli* при ХП имеют дети с генотипом A2A2 полиморфизма *IL1RN VNTR* (OR =13,71; 95% CI 2,37–102,8; $\chi^2=19,34$; $p=0,001$).

В настоящее время уже предприняты попытки поиска генетических маркеров для прогноза течения хронического пиелонефрита [66, 71, 178, 277, 288, 325, 572]. В настоящем исследовании с нарушением функции почек был ассоциирован генотип A2A2 гена *IL1RN VNTR*. Полученные данные раскрывают новые иммуногенетические аспекты развития ХП и бактериального процесса. Результаты исследования полиморфных маркеров генов иммунорегуляторных

цитокинов представляются важными для формирования новых знаний о генетически детерминированной предрасположенности или резистентности человека к развитию бактериальных инфекций, вызванных грамотрицательной микрофлорой, позволяют глубже проникнуть в молекулярные механизмы инфекционной патологии и могут послужить основой не только для дальнейшего изучения этиопатогенеза патологических процессов, вызванных данной микрофлорой, но и открыть новые подходы к терапии.

Заключение

В исследовании проанализированы ассоциации двух локусов генов семейства *IL1* с различными комплексными фенотипами хронического пиелонефрита. Установлено, что аллель *A2* и генотип *A2A2* полиморфизма *IL1RN VNTR* ассоциированы с хроническим пиелонефритом, пузырно-мочеточниковым рефлюксом, вторичным пиелонефритом, нарушением функции почек, склонностью к инфицированию кишечной палочкой и клебсиеллой. Генотип *A2A2* и аллель *A2* гена *IL1RN VNTR* ассоциированы с нарушением функции почек. Наиболее высокий риск развития нефропатии обнаружен для генотипа *A2A2*. Идентифицированные ассоциации требуют дальнейшего подтверждения на выборках большего размера и разной этнической принадлежности.

7.4.3 Ассоциативный поиск полиморфизмов генов-модификаторов с фенотипами ожирения

ОЖ на сегодняшний день рассматривается как метаболическая модель воспаления. Так, в жировой ткани тучных людей выявлена как повышенная продукция провоспалительных медиаторов (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-18, трансформирующего фактора роста (transforming growth factor, TGF- β) и фактора роста нервов (nerve growth factor, NGF)), так и образование в печени белков острой фазы (ингибитор-активатора профибринолизина 1, гаптоглобин и плазменный амилоид A), высокое содержание эндотелина-1 в сыворотке крови [105, 271, 315, 372]. Описаны ассоциации преобладания висцеральной жировой ткани с повышенной экспрессией инфламмосома-NLRP3-зависимых генов (TLR4, NLRP3,

IL1B, CASP1), регулирующих провоспалительную направленность метаболизма жировой ткани, и, напротив, снижение экспрессии генов, регулирующих чувствительность тканей к инсулину (ADIPOQ, GLUT4, PPARG2, SIRT1), была показана ассоциация повышенной концентрации церамидов и экспрессией IL1B, CASP1 [372, 426].

Результаты, полученные в настоящем исследовании, показали отсутствие ассоциации изучаемых вариантов генов - модификаторов иммунного ответа семейства интерлейкина-1 (VNTR полиморфизм гена *IL1RN*, *IL1B* (rs1143634)), *TNFA**G-308A (rs1800629) с ОЖ, его формами (абдоминальное, неабдоминальное), нарушением углеводного обмена при ОЖ (нарушение толерантности к глюкозе, инсулинорезистентность) и рядом дислипидемий. Было показано, что дети с аллелем A1 гена *IL1RN* VNTR ($p=0,023$) и генотипом A1A1 гена *IL1RN* VNTR ($p=0,050$) реже имеют высокие значения ЛПНП. Было выявлено, что среди пациентов с аллелем A1 гена *IL1RN* VNTR в 2 раза реже наблюдалось снижение ЛПВП ($p=0,034$).

Возможно, аллель A1 гена *IL1RN* VNTR оказывает протективную роль в развитии нарушений липидного обмена и способствует поддержанию благоприятного липидного профиля, а именно нормального содержания противоатерогенной липидной фракции (ЛПВП) и пациенты с данным аллелем редко имеют высокие значения уровня проатерогенных липидов (ЛПНП).

Что касается TNF-альфа как конечного продукта экспрессии полиморфизма G308A гена *TNFA*, то показана дисрегуляция жирового (гипертриглицеридемия, снижение активности липопротеинлипазы) и углеводного обменов под влиянием TNF-альфа [372]. В настоящем исследовании не было получено ассоциаций между различными проявлениями ОЖ и изучаемыми полиморфизмами генов *TNFA**G-308A (rs1800629) rs1143634 полиморфизма гена *IL1B*.

Исследованные полиморфизмы про- и противовоспалительных цитокинов играют определенную роль в регуляции массы тела через влияние на обмен веществ, энергии, воспалительный ответ и секрецию гормонов жировой ткани. Ни один из анализируемых факторов не могут быть использованы в качестве явного

маркера риска развития ожирения. Тем не менее, взаимоотношения между исследуемыми генами цитокинов (*IL-1*, *IL1RN* и *TNF*) в отношении их экспрессии и регуляции, имеют большое значение.

Заключение

Показано отсутствие ассоциации изучаемых полиморфизмов генов - модификаторов иммунного ответа семейства интерлейкина-1 (VNTR полиморфизм гена *IL1RN*, *IL1B* (rs1143634)), *TNFA* G-308A (rs1800629) с ожирением, его формами (абдоминальное, неабдоминальное), нарушением углеводного обмена при ожирении (нарушение толерантности к глюкозе, инсулинорезистентность), повышением уровня холестерина и триацилглицеридов. Показано, что пациенты с аллелем A1 гена *IL1RN* VNTR и генотипом A1A1 гена *IL1RN* VNTR реже имеют высокие значения ЛПНП и низкие значения ЛПВП.

7.4.4 Ассоциации генов-модификаторов иммунного ответа с моделями воспаления (микробной, аутоиммунной, метаболической, лимфопролиферативной)

Известно, что воспалительный процесс с вовлечением цитокинов характеризует как острые заболевания, связанные с микробным агентом (пиелонефрит, пневмония, туберкулез, сальмонеллез и другие), так и хронические заболевания, при которых связь с микробным возбудителем обсуждается, или он является триггерным фактором, не определяя дальнейшее течение патологического процесса у генетически предрасположенных лиц, как, например, при аутоиммунных заболеваниях (СД 1 типа, целиакия, болезнь Крона, язвенный колит и другие) [200, 284, 330, 354, 365, 401, 437, 449, 463, 504, 543, 571, 573]. Роль цитокинового воспаления в локальном аутоиммунном процессе при сахарном диабете 1 типа (аутоиммунный инсулит), Ц (гиперрегенераторная атрофия тонкого кишечника), АИТ (аутоиммунное воспаление с исходом в гипотиреоз) известна, однако, в настоящем исследовании ассоциаций с изучаемыми полиморфными вариантами генов не получено.

Острые и хронические бактериальные и вирусные воспалительные заболевания сопровождаются выработкой про- и противовоспалительных

цитокинов, соотношение которых определяет прогноз заболевания. Самым тяжелым микробно-воспалительным состоянием является сепсис [287, 354]. При этом, как провоспалительные цитокины, особенно, фактор некроза опухоли (TNF), интерлейкин-1, так и противовоспалительные цитокины оказывают разнообразные метаболические воздействия на большинство органов и систем организма [287]. В частности, TNF вызывает анорексию, гипертриглицеридемию, инсулинорезистентность, поддерживает выброс острофазовых протеинов, активизирует процессы глюконеогенеза [287]. Таким образом, цитокины играют существенную роль как при микробно-воспалительных, так и при аутоиммунных и метаболических заболеваниях. Данные эффекты цитокинов учитываются при изучении и терапии ожирения, представляющего «метаболическую модель» системной воспалительной реакции [105, 271, 315, 372, 426]. Несмотря на очевидную роль цитокинов в патогенезе ожирения в настоящем исследовании не было получено ассоциаций с изучаемыми генетическими маркерами семейства IL-1.

Вклад цитокинового воспаления в развитие остеопороза широко обсуждается, особенно при системных ревматических заболеваниях [64, 84, 89, 102, 227, 253, 332]. В настоящем исследовании не получено значимых ассоциаций с изучаемыми генетическими маркерами.

Объединение метаболических и аутоиммунных заболеваний в соответствующие модели воспаления не выявили ассоциативных связей с полиморфными вариантами генов семейства IL-1 (*IL1RN*, *IL1B*).

Острый лимфобластный лейкоз и другие онкогематологические заболевания представляют лимфопролиферативную модель воспаления. Определение иммунологического варианта лейкемии позволяет в настоящее время отслеживать наличие достигнутой ремиссии, ее сохранение или угрозу развития рецидива заболевания на клеточном уровне *in situ* [284, 287, 354, 504, 543]. В то же время, роль цитокинов в первую очередь с провоспалительной направленностью в патогенезе ОГЗ и их клинических проявлений, очевидна, и находит применение в биологической, в том числе антицитокиновой терапии. В настоящей работе

обнаружена ассоциация генотипа A2A2 и аллеля A2 *IL1RN VNTR* с развитием ОГЗ, при этом все пациенты в различное время развивали симптомы нейтропенической лихорадки на фоне терапии, в 14 случаях зарегистрирован летальный исход. Таким образом, особенности цитокинового статуса и его генетического контроля могут определять развитие нейтропенической лихорадки, сепсиса у данной категории больных.

Были получены данные о связи генов, контролирующих синтез провоспалительных цитокинов (*IL-1RN*, *IL-1*, *TNF-α* и *TNF-β*) при различных инфекционных заболеваниях [203, 440], показана связь аллеля A2 гена *IL1RN VNTR* с риском реализации сепсиса, тяжелого поражения легких [328], артритом [63]. В настоящей работе эти данные подтверждены на примере острого бактериального процесса - нейтропенической лихорадке при ОГЗ и хронического бактериального воспалительного процесса на примере хронического пиелонефрита и хронического микробно-воспалительного поражения легких при муковисцидозе.

Среди микробно-воспалительных заболеваний органов мочевой системы хроническому пиелонефриту отводится главенствующая роль в связи с высоким риском развития нефросклероза тубуло-интерстициальной ткани почек и ХБП [302, 565, 572]. Вопрос о механизмах прогрессирования хронического пиелонефрита является одним из дискуссионных в современной нефрологии и провоспалительным цитокинам отводится важная роль [572].

В настоящем исследовании показано, что повышенный риск колонизации *E. coli* при ХП имеют дети с генотипом A2A2 полиморфизма *IL1RN VNTR* (OR =13,71, p=0,001). Сравнение группы пациентов, страдающих нефропатией на фоне пиелонефрита с выборкой больных без нефропатии и с группой контроля позволило установить ассоциацию генотипа A1A2 гена *IL1RN VNTR* с формированием нефропатии: OR =31,00 (p=0,001) и OR =22,94 (p=0,001), соответственно.

Активно изучается вклад генов, ответственных за синтез цитокинов, как с провоспалительной, так и с противовоспалительной активностью при хронических

заболеваниях легких. Проведенные исследования показали вклад генов, ответственных за синтез цитокинов, в развитие бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких, туберкулеза [151, 157, 175, 200, 218, 273, 274, 333, 369]. Настоящее исследование выявило ассоциацию МВ с аллелем А2 (OR=1,73; p=0,030) VNTR полиморфизма гена *IL1RN*.

Равновесие между продукцией, экспрессией и ингибированием синтеза белков семейства IL-1 играет одну из ключевых ролей в развитии, регуляции, исходе воспалительного процесса и формировании фиброза. VNTR полиморфизм гена *IL1RN* выполняет функцию специфического блокатора биологического действия провоспалительного цитокина IL-1. Полученные ассоциации демонстрируют роль VNTR полиморфизма гена *IL1RN* в прогрессировании острого и хронического микробно-воспалительного процесса с дальнейшим формированием фиброза и снижением функции органов.

Заключение

Воспалительный процесс лежит в основе заболеваний различного генеза (бактериальных, аутоиммунных, аллергических, лимфопролиферативных, метаболических), и характеризуется как общностью изменений цитокинового статуса, так и его особенностями. В настоящей работе показано, что микробно-воспалительный и лимфопролиферативный процессы ассоциированы с генотипом А2А2 и аллелем А2 гена *IL1RN VNTR*, что требует дальнейшего осмысления и проведения исследований в этом направлении. Полученные ассоциации будут иметь значение для прогнозирования состояния почек (выделение групп риска и проведение превентивных мер) на фоне различных по патогенезу заболеваний в педиатрии.

В приложении к современным геномным исследованиям воспаления концепция исследования генов цитокинов, позволяет разработать подход к более фокусированному анализу генетического разнообразия, закономерному сужению спектра генов - кандидатов и их маркеров, рассматриваемых с точки зрения возможной предрасполагающей к общим патологическим процессам. Полученные результаты могут быть транслированы в практическую медицину для

прогнозирования течения патологического процесса. Долгосрчный индивидуальный прогноз для конкретного лица и проведение необходимых терапевтических мероприятий необходимы для предотвращения развития заболевания или снижения тяжести его течения и профилактики осложнений.

Таким образом, результаты исследования трех различных монофенотипов (хронический пиелонефрит, хроническое микробно-воспалительное поражение легких при муковисцидозе, нейтропеническая лихорадка при онкогематологических заболеваниях) микробной модели воспаления показали ассоциативную связь с генотипом A2A2 VNTR полиморфизма гена *IL1RN*, что может найти применение для прогнозирования предрасположенности к тяжелым острым и хроническим микробно-воспалительным заболеваниям у детей.

8. Обеспеченность витамином D детей и подростков

8.1.1. Обеспеченность витамином D детей центрального федерального округа

Современные представления о метаболизме и влиянии витамина D позволяют расценивать его, в том числе, как молекулу с плейотропными иммунологическими эффектами. Многочисленные исследования показывают влияние витамина D на течение воспалительного процесса при различных по патогенезу заболеваниях, прошедшая вирусная пандемия также привлекла внимание исследователей к изучению молекулярных эффектов витамина D и еще раз продемонстрировала краткосрочные и долгосрочные эффекты низкой обеспеченности 25(OH)D.

Настоящее исследование наряду с эпидемиологическими характеристиками обеспеченности 25(OH)D среди здоровых лиц и лиц с отдельными заболеваниями анализирует и влияние генетических вариантов гена *VDR* не только на метаболизм самого витамина D, но и на клиническое течение изучаемых заболеваний, формирование осложнений и ответа на терапию.

Витамин D играет ключевую роль в регуляции кальциево-фосфорного обмена, особенно в детском возрасте, когда формируется пищевое поведение, иммунитет и происходит накопление костной массы [2, 4, 7, 8-13, 29-32, 36, 41, 57,

62, 151, 154, 200, 221, 254, 301, 361, 378, 395, 405, 428, 444, 459, 520, 556, 579]. В последние годы выявлено, что витамин D прямо или косвенно регулирует до 1250 генов, оказывая внескелетные эффекты [72, 159, 224, 321, 363, 366, 370, 400, 404, 411, 423]. Исследования свидетельствуют о возможной роли витамина D в патогенезе ряда патологических состояний, включая инфекционные, аллергические, метаболические и аутоиммунные заболевания [8, 29, 30, 32, 60, 64, 67, 72, 79, 83, 84, 88, 89, 159, 174, 285, 300, 307, 320, 321, 337, 338, 370, 400, 420, 423, 428]. Таким образом, дефицит витамина D может влиять не только на состояние скелетно-мышечной системы, но также на потенциально широкий спектр острых и хронических состояний.

В настоящее время распространенность дефицита витамина D высока у детей и подростков во всем мире, в том числе в России, о чем свидетельствуют отдельные исследования [2, 3, 5, 11, 12, 15, 16, 33, 34, 39, 137, 299, 417, 457, 546]. Исследование «РОДНИЧОК», результаты которого были опубликованы еще в 2015 году, впервые в РФ показало низкую обеспеченность витамином D среди детей 7 российских регионов [10]. Однако и после принятия национальной программы, посвященной коррекции недостаточности витамина D у детей [41] и консенсусных документов у взрослых [35, 43], необходимо накопление сведений о масштабе распространенности дефицита витамина D среди детей и подростков в Российской Федерации с целью популяризации профилактических мер как среди здоровых детей, так и детей, страдающих хроническими заболеваниями.

В настоящем исследовании получены аналогичные данные. Так, изучение обеспеченности витамином D детей и подростков центрального региона показало, что снижение уровня в крови 25(OH)D различной степени выраженности наблюдается у 81,3% (1236) детей, включенных в исследование. Нормальные показатели обнаружены лишь у каждого пятого (18,7%) обследуемого ребенка, проживающего в г. Москве и Московской области. Недостаточность витамина D (20,01 - 30,00 нг/мл) наблюдается у каждого третьего (30,3%) обследуемого в детской популяции во всех возрастных группах. Умеренный дефицит кальцидиола

регистрируется почти у каждого второго ребенка (43,8%), тяжелый дефицит - у 7,2% детей.

8.1.2. Обеспеченность витамином D детей центрального федерального округа в различных возрастных группах

В течение последних лет во всем мире активно происходит создание клинических рекомендаций и других документов, которые детализируют статус 25(OH)D, рекомендуют новые подходы к профилактике и лечению его дефицита у людей различного возраста с учетом имеющихся заболеваний [35, 41, 321]. Важным событием для медицинского сообщества в РФ явилось принятие Национальной программы «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации», которая подчеркивает высокую частоту нарушений обмена витамина D на всей территории Российской Федерации, вне зависимости от продолжительности инсоляции [41].

Кроме того, программа актуализирует профилактические и лечебные подходы к коррекции дефицита витамина D и рекомендует проводить профилактику непрерывно на протяжении всего периода детства до 18 лет [41].

Имея такой документ на территории страны, ожидается через несколько лет увидеть повышение обеспеченности витамином D в результате улучшения охвата детского населения профилактическими и лечебными мероприятиями. Для этого необходимо продолжать исследования по накоплению данных о статусе 25(OH)D у детей и подростков в различных регионах РФ с целью своевременной профилактики дефицита витамина D и его восполнения при необходимости [11, 12, 16, 33, 39]. Оптимальной концентрацией 25(OH)D в сыворотке крови, как лучшего показателя запасов витамина D в организме, признается 30-100 нг/мл (75-250 нмоль/л). При профилактике и лечении рекомендуется придерживаться целевого уровня в диапазоне 30-60 нг/мл (75-150 нмоль/л) [35, 41].

Настоящее исследование показало, что профилактика гиповитаминоза D у детей старше 4-х лет практически не проводится. Результаты свидетельствуют о низком охвате детского населения профилактическим приемом витамина D. Ранее проведенные исследования показывают, что более 85% родителей не знают о

необходимости и пользе приема витамина D при тяжелых заболеваниях у ребенка [321].

Во всем мире существует проблема низкой информированности родителей о роли витамина D в организме, источниках его поступления, последствиях дефицита и организации профилактического приема препаратов витамина D [3, 5, 15, 30]. При этом, лишь каждый 4 ребенок в возрасте до 2-х лет получает профилактическую дозу холекальциферола [10, 16, 33, 41].

Настоящее исследование показало, что в группе детей 4-7 летнего возраста тяжелый дефицит 25(OH)D регистрируется у 8,3% детей, а низкий уровень этого показателя становится широко распространенным (83,3%). Следует отметить, что указанный возраст – это период первого физиологического вытяжения, который знаменуется не только быстрыми темпами роста, сменой молочных зубов, но и расширением спектра и частоты IgE-зависимой сенсibilизации, манифестацией аутоиммунных эндокринопатий, диффузных заболеваний соединительной ткани. Для этих групп патологий показана связь с метаболизмом витамина D и увеличением риска манифестации многих заболеваний при низкой его обеспеченности [10, 16, 33, 41, 64, 89, 322, 335, 373, 376].

В отношении подростков и детей старшего возраста необходимо отметить, что частота тяжелого и умеренного дефицита 25(OH)D у них является максимальной. Данные нарушения совпадают со временем ростового «скачка» и мощных гормональных изменений в организме ребенка, что может иметь различные негативные последствия, например, увеличение риска реализации метаболического синдрома, сахарного диабета, увеличение риска канцерогенеза во взрослом возрасте и ряда других патологических состояний [10, 16, 33, 41, 53].

Отдельно рассматривая возрастные группы, необходимо сделать акцент для врача-педиатра амбулаторно-поликлинической службы на то, что среди детей младшего возраста снижение содержания 25(OH)D наблюдалось реже, чем в других возрастных группах, а половина (55%) детей имели нормальные показатели. Это связано прежде всего с активной индивидуальной профилактикой дефицита

витамина D, большинство родителей дают витамин D своим детям на протяжении первого года жизни, а затем, в большинстве случаев, профилактика прекращается.

Аналогичная ситуация описана ведущими педиатрами страны, которые считают, что менее проблемной является категория детей младшего возраста, которые получают профилактическую дозу витамина D в течение первого года жизни [10, 16, 33, 39]. В старших возрастных группах наблюдается значительное снижение доли детей, удовлетворительно обеспеченных витамином D, что объясняется массовым прекращением применения профилактических доз препаратов холекальциферола [11, 12, 16]. Формируется дефицит витамина D, который прогрессирует по мере взросления ребенка. Однако, нужно отметить, что на грудном вскармливании без саплементации витамином D в первые четыре месяца жизни нарушение обеспеченности витамином D обнаруживается уже у 67% детей [521]. Важно, что в младшей возрастной группе низкая обеспеченность 25(OH)D приходится на один из периодов жизни, характеризующийся максимальной активностью процессов роста, совершенствования иммунной системы, накопления костной массы и др.

Заключение

Таким образом, круглогодичная саплементация препаратами витамина D показана всем практически здоровым детям, проживающим в средней полосе России, с рождения и до 18 лет с обязательным периодическим мониторингом уровня в крови 25(OH)D₃ в периоды активного роста.

8.1.3 Сезонные особенности обеспеченности витамином D

Особо следует подчеркнуть, что несмотря на увеличение продолжительности инсоляции в весеннее и летнее время, медиана значений 25(OH)D соответствует недостаточности в течение трех сезонов года – весной, летом и осенью, а зимой усугубляется до умеренного дефицита. Таким образом, даже в летнее время дети, проживающие в средней полосе России, нуждаются в приеме профилактических доз витамина D и мониторинге его уровня [10-12, 16]. В проведенной работе среди детей старше 4-х лет и, особенно, подростков недостаточность витамина D

наблюдается в течение всего года, зимой концентрация кальцидиола снижается до дефицита.

В исследовании наглядно показана важность мониторинга уровня 25(ОН)D₃ у детей во всех возрастных группах, особенно в зимний период года, и необходимость его коррекции. В связи с накоплением данных о частоте дефицита витамина D, работа над рекомендациями, посвященными оптимизации профилактических и лечебных подходов коррекции уровня витамина D, популяризации его мониторинга среди населения, в том числе, в детском возрасте, является важной и должна быть продолжена, вероятно, с максимальной детализацией в зависимости от региона проживания, возраста и сезона года.

8.2 Обеспеченность витамином D детей у здоровых детей с учетом экзогенных и эндогенных факторов

Здоровые дети имели достаточную обеспеченность витамином D лишь в первые три года жизни, с 4-х до 7 лет содержание кальцидиола снижается до недостаточности, поскольку прекращается саплементация, а затем с 8-10 лет и подростков формируется дефицит витамина D. Исследование подтвердило влияние возраста на уровень кальцидиола. Установлено, что зимний период является фактором риска гиповитаминоза во всех возрастных группах здоровых детей 3-х регионов. Зависимости от места проживания и ППС в течение года не установлено.

В проведенном исследовании показано, что отсутствие приема витамина D негативно влияло на содержание кальцидиола, прием 1000 МЕ не обеспечивал достижение оптимального уровня (30 нг/мл) 25(ОН)D весной и у части детей зимой. Прием 1500 МЕ позволял достигнуть оптимального содержания 25(ОН)D в течение всего года, поэтому в зимой и весной рекомендуется принимать 1500 МЕ холекальциферола во всех возрастных группах (Рисунок 40).

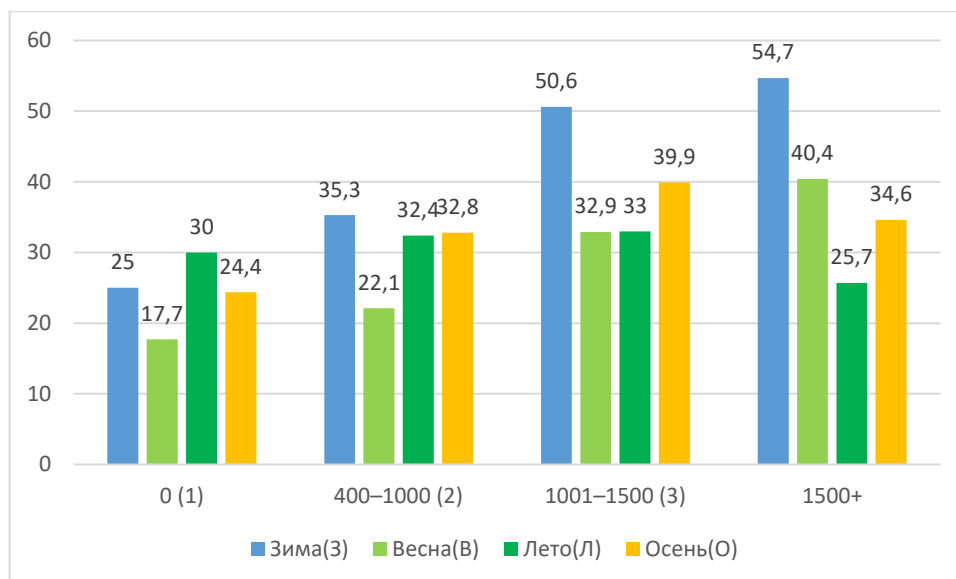


Рисунок 40. – Концентрация 25(OH)D у здоровых детей на фоне приема различных доз холекальциферола, Me (Q1–Q3), нг/мл

8.2.1 Влияние полиморфизмов гена *VDR* на обеспеченность витамином D среди здоровых детей

Ранее было установлено, что в РФ генотип TT (28%) ТаqI полиморфизма регистрируется чаще, чем генотип CC (13%), генотип GG (49%) полиморфизма BsmI встречается чаще, чем AA (7%) [29]. В других популяциях также были выявлены значительные этнические особенности, в частности, среди 209 здоровых детей в Италии описано двукратное преобладание аллеля G полиморфизма BsmI по сравнению с аллелем A, сходная ситуация наблюдалась среди 202 детей в Саудовской Аравии [352] (Таблица 170).

Таким образом, получены сведения, касающиеся этнических особенностей распространенности генетических вариантов полиморфизмов гена *VDR* в популяции здоровых детей РФ.

Таблица 170. – Частота аллелей и генотипов полиморфизмов гена *VDR* в различных популяциях

Генотип / аллель	Дети		Россия [29]		Европа [289]	Япония [458]
	N	%	N	%	%	%
ТаqI	155		138		189	488
TT	74	47,74	63	45,7	33,0	77,0

TC	63	40,65	60	43,5	49,0	22,0
CC	18	11,61	15	10,9	18,0	1,0
T	211	68,06	186	67,4	57,0	88,0
C	99	31,94	90	32,6	43,0	12,0
FokI	157		96		100	249
TT	28	17,83	13	13,5	10,0	12,0
TC	74	47,14	55	57,3	47,0	51,0
CC	55	35,03	28	29,2	43,0	37,0
T	130	41,40	81	42,2	33,5	37,5
C	184	58,60	111	57,8	66,5	62,5
BsmI	149		96		189	102
AA	19	12,75	7	7,3	17,0	7,0
GA	63	42,28	40	41,7	51,0	38,0
GG	67	44,97	49	51,0	32,0	55,0
A	101	33,89	54	28,1	42,3	26,0
G	197	66,11	138	71,9	57,7	74,0

Множественные SNP в гене *VDR* связаны с более низкими уровнями кальцидиола в сыворотке крови, что часто наблюдается у здоровых индивидов и пациентов с хроническими заболеваниями и объясняется изменением реакции на саплементацию [68, 69, 88, 89, 205, 244, 305, 336, 417]. Исследования, проведенные в различных популяциях, показывают, что ответ на добавление холекальциферола отличается у пациентов с различными генотипами полиморфизмов *TaqI*, *FokI* и *BsmI* гена *VDR* в зависимости от популяции [279, 289, 290, 349, 385, 417, 453]. В тоже время метааналитические исследования описывают большое число популяций, в которых не выявляют ассоциаций уровня кальцидиола с изучаемыми полиморфизмами, поскольку полиморфные варианты могут напрямую не влиять на содержание кальцидиола, но изменять его функцию через сайты связывания [205, 259, 336, 431, 458]. В настоящем исследовании уровень 25(OH)D у здоровых детей не отличался в зависимости от генотипов полиморфизмов гена *VDR*.

8.3 Группы риска по гиповитаминозу D

Результаты обследования 1501 ребенка позволили выявить ряд важных социально-значимых проблем. Во-первых, были выявлены те классы заболеваний, при которых наблюдается самая высокая частота выраженного дефицита витамина D. В настоящем исследовании наиболее высокая частота выраженного дефицита 25(OH)D наблюдалась среди детей с онкологическими заболеваниями (41,7%),

заболеваниями нервной системы (12,9) и системы крови (10,9). Ранее проведенные нами исследования выявили глубокие нарушения метаболизма витамина D у детей с онкогематологическими заболеваниями, другие исследователи как отечественные, так и зарубежные приводят аналогичные данные [53, 80].

Во-вторых, помимо высокой частоты недостаточности витамина D у детей среди всех анализируемых классов заболеваний нами было показано, что отдельные болезни характеризуются еще более глубокими нарушениями метаболизма 25(OH)D. Особенно следует отметить высокую частоту выраженного дефицита витамина D среди детей с онкологическими заболеваниями (41,7%), заболеваниями нервной системы (12,9) и системы крови (10,9). Выраженный дефицит 25(OH)D имеет 25,0% детей с церебральным параличом, 19,4% детей с хронической болезнью почек, 16,7% - с сахарным диабетом 1 типа, 15,5% с ювенильным идиопатическим артритом, 14,8% пациентов с анемией, 10,3% с воспалительными заболеваниями кишечника, 7,9% детей, рожденных недоношенными.

Выявлена высокая частота гиповитаминоза D, что частично совпадает с ранее проведенными исследованиями [10-12, 16, 33, 39]. Выраженные и круглогодичные нарушения метаболизма 25(OH)D отмечены у пациентов, страдающих аутоиммунными (сахарный диабет 1 типа, воспалительные заболевания кишечника, идиопатический ювенильный артрит), онкологическими заболеваниями, церебральным параличом, недоношенностью и хронической болезнью почек.

Дети с церебральным параличом вследствие тяжелых моторных нарушений и прогрессирующей с возрастом полиорганной дисфункцией, а также в связи с приемом антиконвульсантов и ряда других препаратов, негативно влияющих на обмен витамина D, как итог имеют дефицит 25(OH)D [33, 438]. В настоящем исследовании было показано, что выявленный дефицит 25(OH)D приближается по своим значениям к выраженному дефициту, а концентрация 25(OH)D является самой низкой среди всех обследованных нами детей.

Хроническая болезнь почек, формирующаяся в исходе многих заболеваний различных по патогенезу, например, СД 1 типа, нефриты и другие, сопровождается усугублением уже имеющихся нарушений обмена витамина D [275], в выполненной работе дети с ХБП имели один из самых низких уровней 25(ОН)D в течение всего года.

Заболевания с непрерывно-прогрессирующим аутоиммунным характером воспаления, такие как СД 1 типа, ВЗК и ИЮА характеризуются глубокими нарушениями метаболизма 25(ОН)D, что согласуется с данными литературы [467, 548].

Что касается недоношенных детей, то они с самого рождения имеют сниженную обеспеченность 25(ОН)D, которая не зависит от места рождения и количества солнечных дней, а определяется статусом 25(ОН)D у матери и патологическими состояниями, которые реализует недоношенный ребенок [10, 33, 269].

Подводя итог, нужно отметить, что тяжелые нарушения обеспеченности 25(ОН)D свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований и накопления информации об особенностях обеспеченности витамином D в детском возрасте, а также создании подходов, направленных на индивидуальную профилактику и лечение гиповитаминоза D у отдельных категорий детей, которые могут отличаться от подходов к коррекции статуса витамина D среди практически здоровых лиц. В проведенном исследовании были выделены группы риска по реализации низкой обеспеченности витамином D (Таблица 171).

Таблица 171. – Частота обеспеченности витамином D в группах риска, %

Заболевание / состояние	25(ОН)D	25(ОН)D	25(ОН)D	25(ОН)D	25(ОН)D
	≤10,00 нг/мл	10,01–20,00 нг/мл	20,01–29,90 нг/мл	≤29,90 нг/мл	≥30,00 нг/мл
Эндокринопатии	4,22	56,8	22,7	83,7	16,3
СД 1 типа	16,7	29,2	25	70,8	29,2
Здоровые	0	29,8	51,5	81,3	18,7
Болезни перинатального периода	5,58	48,7	20,8	95,3	4,7
Недоношенность	7,9	28,3	47,8	84	16
Болезни опорно-	7,78	25,5	30,3	81,9	18,1

двигательного аппарата					
ЮИА	15,5	29,3	43,1	87,9	12,1
Болезни мочевой системы	5,16	23,2	44,5	72,9	27,1
ХБП	19,4	38,7	35,5	93,5	6,5
Заболевания ЖКТ	2,91	14,5	35,9	53,4	46,6
ВЗК	10,3	44,8	11,7	96,6	3,4
Онкологические заболевания	41,7	31,1	22,3	95,1	4,9
Болезни системы крови	10,9	26,1	32,6	69,5	30,5
Анемия	14,8	29,6	40,7	85,2	14,8
Болезни ССС	2,38	42,9	40,5	85,7	14,3
Болезни нервной системы	12,9	51,6	25,8	90,3	9,7
Церебральный паралич	25	50	25	100	0

Заключение

В результате проведенной работы выявлены наиболее уязвимые категории среди здоровых детей и группы риска с высокой частотой гиповитаминоза D и выраженного его дефицита среди пациентов с различными заболеваниями.

8.4 Обеспеченность витамином D детей при муковисцидозе с учетом экзогенных и эндогенных факторов

8.4.1 Обеспеченность витамином D детей при муковисцидозе с учетом экзогенных факторов

Полученные в настоящем исследовании результаты, свидетельствующие о высокой частоте низкой обеспеченности витамином D при МВ во всех трех регионах, которая прогрессирует с возрастом ребенка и усугубляется зимой, весной и осенью сопоставимы с результатами ранее проведенных исследований, как в мире, так в России [9, 19, 82, 123, 194, 199, 366].

Ранее развитие гиповитаминоза D и его усугубление в подростковом возрасте обусловлено нарушением гидроксилирования холе- и эргокальциферола в печени, высокой частотой БЭН, приводящей к снижению содержания витамин D-связывающего белка и возможности депонирования витамина D в жировой ткани, наличием мальабсорбции на фоне панкреатической экзокринной недостаточности, ограничением инсоляции [9, 19, 366] было подтверждено и в настоящем исследовании.

В отличие от других хронических заболеваний, пациенты с МВ лучше осведомлены о необходимости регулярного приема ряда нутриентов, в том числе, витамина D, тем не менее, несмотря на прием холекальциферола и постоянное соблюдение пациентами лечебной диеты с высоким содержанием жира, уровень кальцидиола не зависел от его поступления с пищей (Рисунок 41).

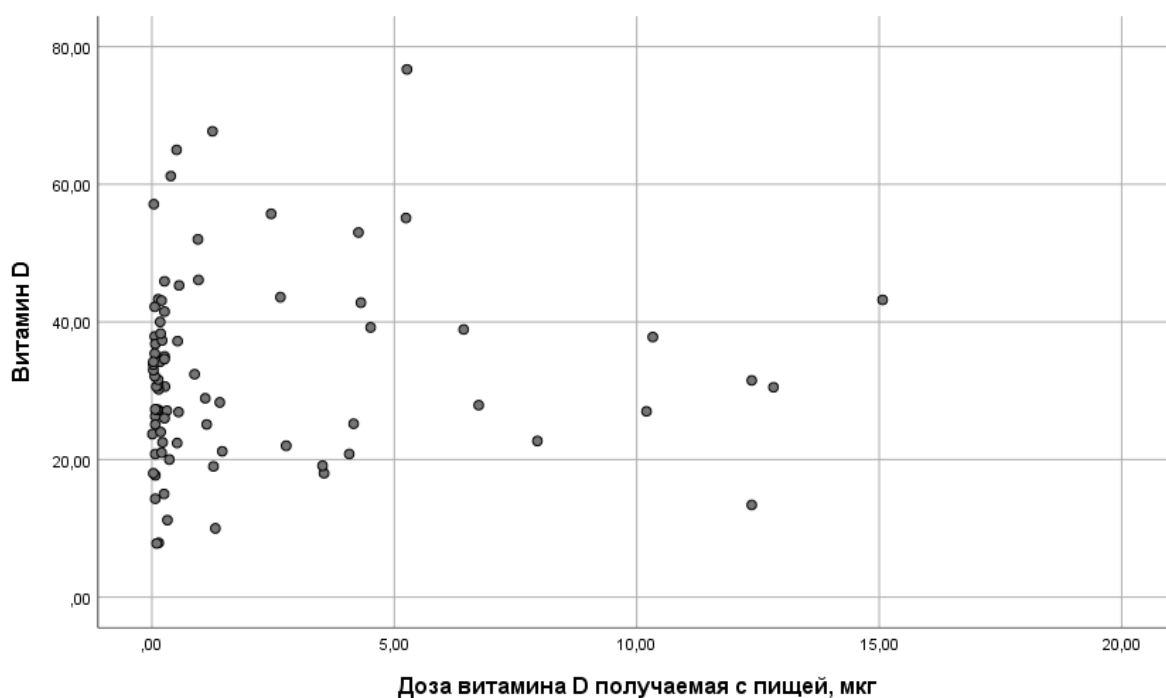


Рисунок 41. – Распределение 25(OH)D в зависимости от поступления с пищей

Примечание. Применялся метод Краскала – Уоллеса, $p > 0,05$

Продолжительность инсоляции не являлась значимым протективным фактором в отношении обеспеченности витамином D у детей с МВ, тем более что территория РФ (севернее 420 с.ш.) является зоной риска для формирования гиповитаминоза D, что подтверждается результатами исследований в других странах, расположенных в более благоприятных широтах [82, 123, 194, 199, 366].

При оценке влияния профилактической дозы холекальциферола на уровень витамина D были получены данные о различном приросте 25(OH)D у пациентов с МВ. Так, необходимо отметить, что детям с младшего возраста в летний период была необходима профилактическая доза холекальциферола не менее 1500 МЕ в

сутки, при наличии факторов риска, т.е. в зимний период не менее – 2000 МЕ в сутки. Пациенты с МВ 4-10 лет в летний сезон нуждались в приеме 2000 МЕ, в холодное время года не менее 2500 МЕ, подростки как самая уязвимая в отношении низкой обеспеченности витамином D возрастная категория летом компенсировали уровень кальцидиола на фоне потребления 3000 МЕ холекальциферола, зимой с профилактической целью они должны принимать не менее 4000 МЕ витамина D в сутки. В действующих национальных рекомендациях не уточнена персонализированная доза холекальциферола для профилактики недостаточности витамина D у пациентов с МВ [18, 25, 35, 41], что делает актуальным использование полученных результатов в практических рекомендациях.

Таким образом, проведенное исследование убедительно показало отличия содержания кальцидиола в зависимости от возраста пациентов с МВ, сезона года и величины принимаемой профилактической дозы холекальциферола.

8.4.2 Роль полиморфизмов гена *VDR* в обеспеченности витамином D и формировании фенотипов при муковисцидозе

Ген рецептора витамина D (*VDR*) на сегодняшний день является одним из наиболее широко изученных маркеров остеопороза. В свою очередь МВ представляет собой идеальную модель изучения хронического микробного воспаления, на примере которого можно анализировать некальциемические эффекты *VDR* [82, 123, 194, 199, 366].

Результаты проведенного исследования подтверждают влияние генотипов полиморфизмов *TaqI*, *FokI* и *BsmI* на формирование низкой обеспеченности витамином D у пациентов РФ, что согласуется с данными других исследований [194, 199, 366]. Полученная информация о генетических факторах риска гиповитаминоза D может быть использована при назначении и коррекции дозы холекальциферола в случае неэффективности применения профилактических и терапевтических доз в составе базисной терапии.

Известно, что изменения в гене рецептора витамина D (*VDR*) связаны с многими воспалительными заболеваниями [278-281, 395, 402, 403, 405]. Интерес в контексте настоящей работы представляет исследование, изучавшее риск развития

поздних инфекций, связанных с переломами (Late Fracture-Related Infection, FRI) [398]. В этом исследовании изучались связи между генетическими вариациями в *VDR* и восприимчивостью к позднему FRI в популяции китайских ханьцев. В период с января 2016 г. по декабрь 2019 г. 336 пациентов с поздним FRI и 368 здоровых людей из контрольной группы были генотипированы по шести генетическим вариациям *VDR*, включая *ApaI* (rs7975232), *BsmI* (rs1544410), *FokI* (rs2228570), *TaqI* (rs731236), *GATA* (rs4516035) и *Cdx-2* (rs11568820). Значительные ассоциации наблюдались между *ApaI* rs7975232 и восприимчивостью к FRI в рецессивной модели ($p=0,019$, OR = 0,530, 95% ДИ 0,310-0,906). Пациенты с генотипом AA имели относительно более высокий уровень серологического витамина D (20,6 против 20,3 против 17,9 нг/мл) ($P = 0,021$), чем пациенты с генотипами AC и CC. Хотя статистических различий не наблюдалось, потенциальные корреляции могут существовать между генетическим вариантом *BsmI* (rs1544410) (доминирующая модель: $p=0,079$, OR=0,634), *FokI* rs2228570 (доминирующая модель: $p=0,055$, OR = 0,699) и *TaqI* (rs4516035) (доминирующая модель: $p=0,065$, OR = 0,699). ОШ = 1,768) и риск развития ФРИ. В китайской когорте генетический вариант *ApaI* был связан со сниженным риском развития FRI, а у пациентов с генотипом AA был более высокий уровень витамина D. Необходимы дальнейшие исследования для оценки роли генетических вариаций *BsmI*, *FokI* в патогенезе поздних FRI [398]

Awasthi N. и соавт. проанализировали генетический контроль продуктов метаболизма витамина D на основе типичной микробной модели воспаления – внебольничной пневмонии (ВП) у детей [386]. Авторы показали, что генетический вариант *FokI* (полиморфизм rs2228570, гетерозиготный генотип (СТ) [OR=2,06, 95% CI=1,25-3,39, $p=0,00$] и мутантный аллель (Т) [OR=1,45, 95% CI=1,06-2,00, $p=0,02$] были связаны с риском ВП у индийских детей [386].

Настоящее исследование показало, что генотип ТТ генетического варианта с.152Т>С *FokI* гена *VDR* в 3,4 раза чаще ассоциирован с хронической *Ps. aeruginosa* инфекцией ($p=0,026$), а аллель Т в 2 раза чаще ассоциирован с хронической *Ps. aeruginosa* инфекцией ($p=0,022$). Обращает на себя внимание, что генотип ТТ

генетического варианта с.152Т>С FokI гена *VDR* в 4 раза чаще встречается у пациентов с ХИЛ, вызванной НФГОб ($p=0,009$), аллель Т среди данной категории пациентов встречается в 2 раза чаще ($p=0,010$). Таким образом, генетический вариант с.152Т>С FokI гена *VDR* связан с бактериальной колонизацией высокопатогенной микрофлорой с множественной лекарственной устойчивостью. Кроме того, было показано, что среди той же когорты детей – при наличии генотипа ТТ генетического варианта с.152Т>С FokI гена *VDR* в 3,2 раза чаще диагностируется дыхательная недостаточность, что связано с более выраженным воспалительным процессом в дыхательных путях на фоне ХИЛ, вызванной *Ps. aeruginosa* и НФГОб.

Еще одним ярким примером влияния генетических вариантов *VDR* на течение воспалительного процесса является COVID-19 [336, 383]. Так, Albu-Mohammed WHM и соавторы, изучив связь вариантов BglI rs739837 и TaqI rs731236 гена *VDR* с различными штаммами COVID-19 в когорте из 1734 выздоровевших и 1450 умерших пациентов, показали, что уровень смертности от COVID-19 ассоциирован с наличием ТС и СС TaqI rs731236 и α -штаммом, а также СС генотипом TaqI rs731236 и Delta штаммом. Кроме того, уровень смертности от COVID-19 был связан с генотипами GT и ТТ BglI rs739837 при варианте Omicron BA [383]. В исследовании Jafarpoor A и соавт. случай-контроль приняли участие 188 госпитализированных пациентов с COVID-19 и 218 пациентов с подозрением на COVID-19 в качестве контрольной группы, авторы показали 3-х кратное увеличение риска инфицирования COVID-19 для пациентов с генотипом СТ полиморфизма rs2228570 С > Т (FokI) ($p < 0,0001$; OR: 3,088; 95% CI: 1,902-5,012) [336].

В настоящей работе, как и у Jafarpoor A, была выявлена ассоциация ТТ с.152Т>С FokI гена *VDR* с инфицированием *Ps. aeruginosa* и НФГОб, в то же время с ХИЛ, вызванной *Staphylococcus aureus*, связи не найдено [336]. Эти данные еще раз подтверждают, что существует различная генетическая предрасположенность к инфицированию определенными возбудителями как внутривидовая, так и межвидовая [239, 336, 383]. Необходимо отметить, что в настоящем исследовании,

как и у рабочей группы Albu-Mohammed WHM выявлена связь тяжести течения МВ с назначением системных стероидов и ДН с минорным генотипом СС генетического варианта с.1206Т>С(А>G) TaqI гена *VDR*. Laplana M. и соавт. выявили связь вариантов *VDR* с вирусными инфекциями, авторы показали, что аллель Т FokI полиморфизма реже наблюдается среди африканского населения и связано с более низкой частотой РСВ-ассоциированного тяжелого поражения нижних дыхательных путей в возрасте до 1 года [312].

В отношении оценки кальциемических эффектов *VDR* был проанализирован уровень 25(ОН)D и не было выявлено ассоциаций генетических вариантов с различной обеспеченностью витамином D. В исследовании Castellani C. также не было обнаружено ассоциации *VDR* с МВ [125]. Castellani C. и соавт. проведена оценка костной МПКТ у 82 пациентов (39 мужчин, 43 женщины) с МВ, которые затем были разделены на три подгруппы в соответствии с наименьшим Т-баллом МПКТ в поясничном отделе позвоночника или бедренной кости. В первую группу вошли больные МВ с остеопорозом, во вторую — с остеопеническим МВ, в третью — пациенты с МВ с нормальной МПКТ. Все пациенты трех групп были генотипированы по полиморфным маркерам четырех исследуемых генов-кандидатов, имеющих вероятную связь с остеопорозом: *VDR*, рецептор эстрогена альфа (*ESR1*), рецептор кальцитонина (*CALCR*) и ген коллагена I типа альфа 1 (*COL1A1*). Между тремя группами не было обнаружено статистических различий ни по возрасту, полу, состоянию поджелудочной железы и переломам позвонков, ни по каким-либо биохимическим маркерам. Вес, индекс массы тела (ИМТ) и ОФВ1 были значительно хуже в двух группах с самым низким Т-показателем. Мутации *CFTR* R1162X и F508del чаще встречались у пациентов с более низкой МПКТ ($p=0,044$ и $p=0,071$). Не было существенной разницы в распределении пяти маркерных генотипов среди 3 групп, определенных в соответствии с нескорректированной или скорректированной (ИМТ и ОФВ1) Т-оценкой МПК. Не было обнаружено значимой корреляции между полиморфизмами генов *VDR*, *CALCR*, *COL1A1* и сниженными значениями МПКТ. Индивидуальный гаплотип *ESR1* PvuII-XbaI C-A связан с повышенными уровнями кальция, тогда как

гаплотип ТА связан с более низкими значениями ($p = 0,00251$). Авторы делают вывод об отсутствии доказательств того, что изучаемые гены, за возможным исключением вариантов гена *ESR1*, могут модифицировать фенотип кости при МВ [125, 126].

В экспериментальном исследовании на крысах экспрессия VDR в тканях печени с фиброзом отрицательно коррелирует с α -актином гладких мышц (α -SMA), Col-1 и стадиями фиброза печени, в свою очередь прием кальцитриола, агониста VDR, эффективно снижал степень фиброза печени [356]. В настоящем исследовании выявлена ассоциация минорного генотипа AA полиморфизма BsmII (с.1174+283G>A) гена VDR с 4-х кратным увеличением риска реализации цирроза печени с портальной гипертензией ($p=0,051$).

В настоящем исследовании установлено, что дети с генотипом TT генетического варианта с.152T>C FokI гена VDR в 6 раз чаще, а с аллелем T в 2,7 раза чаще реализовали мекониевый илеус, с тем же генотипом ассоциировано инфицирование *Ps. aeruginosa* и НФГОб. По сути, наличие генотипа TT с.152T>C FokI с рождения ассоциировано с реализацией негативного сценария течения МВ, идущего по пути манифестации мекониевого илеуса, который еще более усугубляет проблемы с питанием, нутритивным статусом ребенка, усиливает электролитный дисбаланс, вследствие функционирования колоностомы, помимо этого данная когорта пациентов, попадая в отделения реанимации, имеет 3-х кратное повышение риска инфицирования *Ps. aeruginosa* и 4-х кратное – для инфицирования НФГОб.

Таким образом, показан вклад всех изучаемых генетических вариантов: с.1206T>C(A>G) TaqI, с.152T>C FokI, BsmII (с.1174+283G>A) гена VDR в формирование клинических проявлений, осложнений и ответа на терапию при муковисцидозе (Таблица 172).

Влияние изучаемых генетических вариантов гена VDR на нарушения обмена витамина D при МВ описано не было.

Наиболее неблагоприятным в отношении клинического течения МВ является генотип TT генетического варианта с.1206T>C(A>G) TaqI гена VDR и влияет на

реализацию одного из тяжелых осложнений МВ – мекониевого илеуса при рождении, а в последующем увеличивает риск инфицирования *Ps. aeruginosa* и НФГОБ.

На функции легких негативно отражается наличие генотипа ТТ генетического варианта с.152Т>С FokI гена *VDR*.

Показано, что наличие генотипа АА генетического варианта BsmII (с.1174+283G>A) отрицательно отражается как на клиническом течении МВ, влияя на реализацию одного из тяжелейших осложнений МВ в старшем возрасте – цирроза печени с портальной гипертензией.

Таблица 172. – Ассоциации муковисцидоза с генетическими вариантами гена *VDR*

Генетический вариант <i>VDR</i>	Сравнение генотип/аллель	OR (95% CI)	Клинические ассоциации
с.1206T>C(A>G) TaqI	CC vs TT +TC	4,327 (1,288<OR<15,249)	Увеличение риска реализации снижения функции легких для генотипа TT
	CC vs TC+TT	29,143 (4,527-186,612)	Увеличение риска назначения системных ГКС для генотипа CC
	C vs T	7,548 (1,978-28,810)	Увеличение риска назначения системных ГКС для аллеля C
с.152T>C FokI	TT vs TC+CC	6,375 (1,643-24,732)	Увеличение риска реализации мекониевого илеуса для генотипа TT
	C vs T	2,109 (1,028-4,328)	Увеличение риска реализации мекониевого илеуса для аллеля T
	TT vs CC	3,432 (1,321-8,912)	Увеличение риска инфицирования <i>Ps. aeruginosa</i> для генотипа TT
	C vs T	2,114 (1,152-3,878)	Увеличение риска инфицирования <i>Ps. aeruginosa</i> для аллеля T
	TT vs CC	4,056 (1,565-10,508)	Увеличение риска реализации инфицирования НФГОБ для генотипа TT
	C vs T	2,298 (1,257-4,202)	Увеличение риска реализации инфицирования НФГОБ для аллеля T
BsmII (с.1174+283G>A)	AA vs GG	4,300 (1,096-16,876)	Увеличение риска реализации CFLD для генотипа AA
	A vs G	2,615 (1,167-5,860)	Увеличение риска реализации CFLD для аллеля A

Заключение

Описано влияние исследованных полиморфизмов (FokI, TaqI, BsmII) на обеспеченность витамином D и ассоциации с клиническим течением МВ, чаще с тяжелым течением МВ и формированием осложнений был ассоциирован FokI полиморфизм гена *VDR*.

8.5 Обеспеченность витамином D детей при бронхиальной астме с учетом экзогенных и эндогенных факторов

8.5.1 Обеспеченность витамином D детей при бронхиальной астме с учетом экзогенных факторов

Установлена высокая частота недостаточности витамина D у пациентов с БА. Уровень 25(OH)D у 74% больных с бронхиальной астмой не достигает нормы.

Анализируемые исследования, вне зависимости от континентов, регионов и широт их расположения демонстрируют тотальную низкую обеспеченность витамином D при БА [109, 187, 188, 555]. В настоящем исследовании частота дефицита, недостаточности, а также нормального содержания 25(OH)D среди больных с БА трех регионов не имела значимых отличий.

С возрастом уровень кальцидиола становится ниже во все сезоны кроме летнего. Самые низкие показатели зарегистрированы в зимнее время у подростков, что подтверждается данными исследований, проводящихся во всем мире [187, 188, 584].

Летом обеспеченность витамином D улучшается, однако даже в период максимальной инсоляции более 20% больных бронхиальной астмой имеют дефицит и недостаточность кальциферола. Уровень инсоляции даже в летний период года не является фактором, определяющим статус витамина D у пациентов с БА.

Поскольку исследование показало, что в различных регионах уровень кальцидиола не зависит от ПСС, было предположено, что если не ПСС, то потребление витамина D с пищей и рацион питания может оказывать позитивное влияние на статус 25(OH)D. Проведенный анализ показал, что поступление витамина D с пищей не влияет на уровень 25(OH)D. Следует отметить, что в РФ не используются продукты, обогащенные витамином D, как в других странах с одной стороны, а с другой стороны пищевой рацион на большей части территории РФ обеднен витамином D. Вероятно, что рацион питания не обеспечивает адекватное поступление витамина D, что обусловлено его несбалансированностью по микронутритивному составу, недостаточному потреблению продуктов - источников витамина D. В то же время, даже для стран Средиземноморского бассейна, с иным рационом питания также показана высокая частота низкой обеспеченности 25(OH)D среди пациентов с БА [241, 391, 422, 584].

В настоящее время в мире активно проводятся крупные интервенционные

клинические исследования, посвященные изучению эффективности саплементации различными дозами витамина D и различной кратностью его дотации, которые демонстрируют противоречивые результаты, во многом зависящие от величины анализируемой когорты [230, 299, 329, 392, 513, 584]. В проведенном исследовании саплементация холекальциферолом в профилактической дозе 1000 МЕ эффективно улучшала уровень кальцидиола у пациентов всех возрастов в летний период, в холодное время года детям младшего возраста требуется не менее 1500 МЕ, по мере взросления ребенка летом необходим прием 1500 МЕ, зимой, осенью и весной – 2000 МЕ.

Таким образом, проведенное исследование показало отличия содержания кальцидиола в зависимости от возраста пациентов с БА, сезона года и величины принимаемой профилактической дозы холекальциферола.

8.5.2 Роль полиморфизмов гена *VDR* в обеспеченности витамином D и формировании фенотипов при бронхиальной астме

Генетическая предрасположенность к течению БА включает гены, участвующие как в ее патогенезе, так и во взаимодействии с окружающей средой [125, 190, 491]. Причем в ряде исследований было установлено, что гены экспрессируются по-разному в ответ на прием витамина D, а значит, различия экспрессии генов могут отражать биологические различия в чувствительности к витамину D [175, 258, 334, 511]. Полученные результаты диктуют необходимость продолжения исследований, направленных на изучение генетической регуляции воспаления на примере различных моделей.

В проведенном исследовании показано, что пациент с генотипом AA полиморфизма BsmI гена *VDR* имел лучшие показатели 25(OH)D без саплементации в летнее ($p=0,046$) и зимнее ($p=0,014$) время года, а на фоне приема холекальциферола пациенты с минорными генотипами (CC полиморфизма TaqI, TT полиморфизма FokI, AA полиморфизма BsmI,) изучаемых полиморфизмов гена *VDR*, напротив, реализуют низкую обеспеченность витамином D. Дети с генотипом AA полиморфизма BsmI являются группой риска по развитию дефицита витамина

D в зимнее и летнее время года и требуют индивидуального подхода в восполнении дефицита витамина.

Zhen Ruan и соавторы (17,971 пациентов с астмой и 17,500 контроль), показали ассоциации с генетическими вариантами *VDR* BsmI (rs1544410) и *VDR* TaqI (rs731236) [502]. Narmada Ashok и соавторы исследовали связь полиморфизмов гена *VDR* и астмы у детей от 0 до 18 лет (2491 случай и 3682 детей контрольной группы со средним возрастом 9,58 лет и 10,16 лет соответственно), показали протективный эффект для ApaI полиморфизма в гомозиготной форме (OR 0,83 (0,70, 0,98), минорного аллеля TaqI в гомозиготной форме (OR 0,73 (0,58, 0,92) у детей с бронхиальной астмой, однако минорный аллель ApaI (OR 1,21 (1,07,1,37), гетерозиготный (OR 1,35 (1,07,1,71) и гомозиготный минорный (OR 1,95 (1,59,2,39) генотип BsmI, а также мажорные аллели FokI (OR1,34 (1,17, 1,52) и TaqI (OR 1,22 (1,08, 1,38) увеличивают вероятность развития астмы [83]. Alana Alcântara Galvão и рабочая группа, обследовав 968 детей в возрасте 11-17 лет выявили, что аллель A rs10875694 полиморфизма гена *VDR* был положительно связан с атопией (OR 1,35; 95% CI 1,01-1,81), аллель C rs9279 полиморфизма гена *VDR* был отрицательно связан с риском астмы (OR 0,66; 95% CI 0,45–0,97), недостаточностью витамина D (OR 0,78; 95% CI 0,70–0,96) и более высокой экспрессией *VDR*. Два полиморфных варианта *VDR* были связаны с тяжестью астмы: аллель A rs2189480 (OR 0,34; 95% CI 0,13–0,89) и аллель G rs4328262 (OR 3,18; 95% CI 1,09–9,28) (Таблица 173) [206].

Таблица 173. – Ассоциации бронхиальной астмы с обеспеченностью витамином D и генетическими вариантами гена *VDR*

25(ОН)D/ген/полиморфизм	Ассоциации	Ссылки	
↓ уровень 25(ОН)D	Снижение функции легких Учащение обострений Увеличение потребности в КДБА	[265]	
↑ уровень 25(ОН)D	Уменьшение массы гладкомышечных клеток дыхательных путей	[265]	
<i>Аллергическое воспаление на примере астмы</i>			
Полиморфизм	Н-число исследований, случай/контроль	Сравнение генотип/аллель	OR (95% CI)
Fok (rs731236) [502]	N=55, 17971/17500 N=7, 576/515	CC+CT vs TT	0.74 (0.57–0.96)
		CC vs TC+TT	0.76 (0.42–1.38)
		C vs T	0.79 (0.59–1.07)
		CC vs TT	0.64 (0.30–1.40)
		CT vs TT	0.79 (0.60–1.04)
Taq (rs731236) [502]	N=5, 427/455	TT+CT vs CC	0.86 (0.55–1.35)
		TT vs CC+CT	0.45 (0.29–0.71)
		T vs C	0.78 (0.64–0.96)
		TT vs CC	0.52 (0.32–0.85)
		CT vs CC	0.96 (0.55–1.66)
Apa (rs7975232) [502]		CC+CA vs AA	1.21 (0.60–2.41)
		CC vs AC+AA	0.87 (0.59–1.30)
		C vs A	1.11 (0.67–1.84)
		CC vs AA	0.93 (0.40–2.14)
		CA vs A	1.31 (0.65–2.61)
Apa (rs7975232) [83]	N=11, 2150/1878	A	0,81 (0,71,0,91)
Apa (rs7975232) [83]	N=11, 2150/1878	C	1,21 (1,07,1.37)
Apa (rs7975232) [83]	N=11, 2150/1878	AA	0,83 (0,70, 0,98)
BsmI (rs1544410) [83]	N=6, 493/566	GG+GA vs AA	1.40 (0.59–3.36)
		GG vs GA+AA	0.82 (0.56–1.21)
		G vs A	1.20 (0.59–2.47)
		GG vs AA	0.56 (0.32–0.97)
		GA vs AA	1.52 (0.61–3.77)
BsmI (rs1544410) [502]		G vs A	2.09 (1.23–3.56)
		GG+GA vs AA	1.51 (0.99–2.31)
rs2189480, Бразилия [206]	63/792	A	0,34 (0,13–0,89)
rs4328262 [206]		G	3,18 (1.09–9.28)
ApaI (rs7975232), TaqI (rs731236), BsmI (rs1544410) FokI (rs2228570) [391]	328 Тайвань/381 Монголия	rs2228570	(OR, 3,763)

Таким образом, в многочисленных исследованиях было показано, что генетические варианты *VDR* влияют на уровень витамина D в сыворотке и ассоциированы с атопией и астмой [8, 83, 206, 265, 391, 417, 436, 502].

В настоящем исследовании у детей с БА выявлено, что сочетанное течение астмы и ринита в 4,2 раза чаще ($p=0,021$) имели дети с генотипами AA и GA полиморфизма *BsmI* (с.1174+283G>A), в 2,7 раза чаще пациенты с генотипами TT и CT генетического варианта с.1206T>C(A>G) *TaqI* и генотипами TT и TC генетического варианта с.152T>C *FokI* гена. Сочетание БА с АР и АД в 13 раз чаще реализовали дети с генотипом TT генетического варианта с.1206T>C(A>G) *TaqI* ($p=0,046$) и в 18 раз чаще пациенты с генотипами AA и GA полиморфизма *BsmI* (с.1174+283G>A) ($p=0,017$) гена *VDR*. Показано 6-кратное увеличение риска реализации низкой обеспеченности витамином D и выраженного его дефицита при наличии генотипов TT и TC генетического варианта с.152T>C *FokI* гена *VDR* ($p=0,045$), а также 11 кратное увеличение риска низкой обеспеченности и 8-кратное выраженного дефицита ($p=0,008$) при наличии генотипов AA и GA полиморфизма *BsmI* (с.1174+283G>A) гена *VDR* ($p=0,019$) (Таблица 174).

Таблица 174. – Ассоциации бронхиальной астмы с генетическими

Генетический вариант <i>VDR</i>	Сравнение генотип/аллель	OR (95% CI)	Клинические ассоциации
с.1206T>C(A>G) <i>TaqI</i>	TC+TT vs CC	2,727 (1,003-7,415)	Увеличение риска реализации сочетания БА и АР для генотипов TT и TC
	C vs T	2,765 (1,443-5,296)	Увеличение риска реализации сочетания БА и АР для аллеля T
	TT vs CC+TC	13,00 (1,201-140,74)	Увеличение риска реализации сочетания астмы, ринита и дерматита для генотипа TT
	TC+TT vs CC	0,119 (0,014-0,983)	Снижение риска реализации тяжести течения астмы (легкая vs среднетяжелая) для генотипа CC
	TC+TT vs CC	0,165 (0,034-0,800)	Снижение риска реализации тяжести течения астмы (легкая vs среднетяжелая и тяжелая) для генотипа CC

вариантами гена *VDR*

	C vs T	0,540 (0,310-0,940)	Снижение риска реализации тяжести течения астмы (легкая vs среднетяжелая и тяжелая) для аллеля С
	TT vs CC+TC	2,727 (1,003-7,415)	Увеличение риска реализации неконтролируемого течения астмы для генотипа TT
	TT vs CC+TC	9,959 (1,204-82,362)	Увеличение риска реализации назначения ГИБП для генотипа TT
c.152T>C FokI	TC+TT vs CC	7,040 (1,532-32,344)	Увеличение риска реализации сочетания БА и АР для генотипа CC
	TC+TT vs CC	13,500 (1,197-152,21)	Увеличение риска реализации сочетания астмы, дерматита и ринита для генотипа CC
	TC+TT vs CC	6,100 (1,232-30,214)	Увеличение риска реализации низкой обеспеченности 25(OH)D для генотипов TT и TC
	C vs T	3,640 (1,033-12,825)	Увеличение риска реализации низкой обеспеченности 25(OH)D для аллеля Т
	TC+TT vs CC	5,920 (1,635-21,436)	Увеличение риска реализации выраженного дефицита 25(OH)D для генотипов TT и TC
	C vs T	2,722 (1,388-5,341)	Увеличение риска реализации выраженного дефицита 25(OH)D для аллеля Т
BsmII (c.1174+283G>A)	AA и GA vs GG	4,240 (1,362-13,196)	Увеличение риска реализации сочетания БА и АР для генотипов AA и GA
	A vs G	3,330 (1,226-9,043)	Увеличение риска реализации сочетания БА и АР для аллеля А
	AA и GA vs GG	18,000 (2,037-159,096)	Увеличение риска реализации сочетания астмы, дерматита и ринита для генотипов AA и GA
	A vs G	8,182 (1,495-44,773)	Увеличение риска реализации сочетания астмы, дерматита и ринита для аллеля А
	AA и GA vs GG	11,892 (1,427-99,098)	Увеличение риска реализации низкой обеспеченности 25(OH)D для генотипов AA и GA
	A vs G	8,639 (1,124-66,432)	Увеличение риска реализации низкой обеспеченности 25(OH)D для аллеля А
	AA vs GG	8,250 (1,485-45,818)	Увеличение риска реализации выраженного дефицита 25(OH)D для генотипа AA

	A vs G	2,317 (1,192-4,503)	Увеличение риска реализации выраженного дефицита 25(ОН)D для аллеля А
--	--------	---------------------	---

Настоящее исследование подтверждает участие всех исследуемых генетических вариантов гена *VDR* в патогенезе, реализации клинического фенотипа и ответа на терапию при бронхиальной астме. Чаще показаны ассоциации бронхиальной астмы с полиморфизмом TaqI гена *VDR*. Пациенты с минорными генотипами полиморфизмов гена *VDR* не отвечали на саплементацию холекальциферолом.

8.6 Обеспеченность витамином D детей при ювенильном идиопатическом артрите с учетом экзогенных и эндогенных факторов

В проведенном исследовании частота гиповитаминоза D у детей и подростков с ЮИА составила 73,4%, а в группе здоровых детей – 51,5% ($p < 0,001$), при этом частота тяжелого дефицита – 12,3% и 1,6% ($p < 0,001$) соответственно. Указанные различия обусловлены рядом причин: в связи с наличием хронического заболевания и ограниченной подвижности дети с ЮИА мало времени проводят вне помещений и мало двигаются, семьи с больными ЮИА стремятся проживать в больших городах, где более доступна высококвалифицированная медицинская помощь, но менее чистая атмосфера, пациенты нередко имеют повышенный индекс массы тела, длительно получают лекарства, влияющие на метаболизм витамина D.

Во всех возрастных группах у больных с ЮИА уровень кальцидиола значимо ниже, чем у здоровых детей, независимо от географического расположения города. В группе детей раннего возраста также отмечается низкое содержание 25(ОН)D. Описана отрицательная корреляционная связь между возрастом и 25(ОН)D, которая среди пациентов с ЮИА была низкой $r = -0,18$, $p = 0,03$, а в группе здоровых – умеренной $r = -0,25$, $p < 0,0001$. Также не установлено различий между содержанием кальцидиола в возрастных группах, что обусловлено тяжелым аутовоспалительным процессом, который нивелирует возрастные особенности обеспеченности витамином D.

Ранее также было показано, что пациенты с ЮИА имеют более низкие уровни кальцидиола в сыворотке по сравнению с общей популяцией, кроме того, описана отрицательная связь уровней кальцидиола с активностью заболевания [84, 89, 102, 165, 196, 211, 219, 290, 322, 331, 343, 424], что подтверждают результаты, полученные при исследовании пациентов трех регионов РФ.

Нормальное содержание кальцидиола выявлено в общей группе пациентов летом, с понижением в другие сезоны года. Зимой и весной у детей с ЮИА отмечались самые низкие показатели. Структура обеспеченности витамином D у пациентов с ЮИА во всех центрах была одинаковой, то есть географическое расположение не влияло на развитие гиповитаминоза D. Известно также, что дети нуждаются в менее интенсивной солнечной экспозиции чем взрослые, в связи с более высоким значением соотношения площади поверхности тела к объему и более высокой интенсивности синтеза витамина D [132-134], что может нивелировать роль географического расположения и ПСС.

При обследовании детей в возрасте от 7 до 14 лет в Центральном и Северо-западном регионах России дефицит витамина D был выявлен у 52% детей [7]. Результаты проведенного ранее небольшого исследования детей с ЮИА (n=23), проживающих в различных регионах России, показало еще менее удовлетворительные: уровни 25(OH)D у всех обследованных, которые не соответствовали норме (средний уровень 25(OH)D составил 14,98 (0,91) нг/л), из них дефицит витамина D отмечался у 21 (91,3%) ребенка [44].

В мета-обзоре, включившем результаты 19 исследований до 2011 г., также отмечена высокая частота недостаточности витамина D у больных ЮИА, при этом наиболее низкие средние уровни 25(OH)D и 1,25(OH)₂D были у пациентов с системной формой заболевания [399]. Метаанализ Finch et al., обобщивший результаты 38 исследований пациентов с ювенильным ревматоидным артритом и ювенильным хроническим артритом позволил установить, что в 32 (84,2%) исследованиях средний уровень 25(OH)D у детей был субоптимальным (<75 нмоль/л) [196]. При этом статус витамина D изменялся в соответствии с

расположением территорий, где выполнялись исследования. Средний уровень витамина D у пациентов снижался по мере удаления от экватора.

Показано, что выше 37° северной широты отмечается значительное снижение (до 80-100% в зависимости от параллели) УФО фотонов, достигающих земной поверхности в зимние месяцы с ноября по февраль [261], а на территориях между 42° и 53° северной широты интенсивность УФО не обеспечивает синтез витамина D в коже с октября по апрель [262]. Вместе с тем, высказано мнение, что на территориях выше 33° интенсивность УФО недостаточна для синтеза витамина D в течение всего года [264]. Действительно, в Центральной Европе и Северной Америке с учетом географического положения территории и длительности пребывания вне помещений синтез витамина D составляет в среднем 500-600 МЕ/сут летом и практически не осуществляется в зимнее время [542].

Даже в южных странах с октября по март конверсия 7-дегидрохолестерола под воздействием солнечного света вообще не происходит [487, 542]. Самый высокий уровень конверсии отмечается в июне-июле с 11:00 до 14:00. Показано, что и в Италии дети неспособны синтезировать витамин D поздней осенью, зимой и ранней весной даже при адекватной инсоляции [343]. В этот период статус витамина D поддерживается за счет эндогенного накопления в предыдущих сезонах и экзогенной сапплементации.

Поскольку вся территория России расположена выше 41° северной широты, а ее значительная часть севернее 50°, она является зоной субтотальной УФО-недостаточности. Вероятно, поэтому, хотя регионы, в которых проводились исследования, расположены в разных широтах с разницей в 10°, значительных различий обеспеченности больных витамином D мы не выявили. Возможно, аутоиммунный воспалительный процесс и тяжесть течения заболевания нивелировали эти факторы.

Очевидно, что в климатогеографических условиях России невозможно компенсировать дефицит витамина D без соответствующей диетической компоненты и приема специальных препаратов витамина D. В исследовании было показано, что поступление витамина с пищей не влияло на уровень кальцидиола.

Витамин D в определенном смысле является уникальным, поскольку имеется два источника его появления в организме человека - экзогенный и эндогенный. D₂ (эргокальциферол) и D₃ (холекальциферол) могут поступать в организм с пищей, главным образом с жиром морской рыбы, печенью и жиром морских животных, яичным желтком [264, 542]. Однако установлено, что взрослый житель Центральной Европы, в среднем, получает с пищей лишь 80-120 МЕ витамина D в день [261].

Традиционная для России диета детей содержит продукты с очень небольшим количеством витамина D, поэтому не может считаться значимым его источником. Исключение составляют лишь северные регионы, где едят много жирной рыбы, икры, жира морских животных, однако пациенты из этих регионов не были включены в исследование. Обследованные нами дети с ЮИА получали с пищей лишь 6-13% физиологической нормы потребления витамина D в сутки, и корреляция между поступлением витамина D с пищей и концентрацией витамина 25(OH) D (нг/мл) связи не выявлено.

Проведенное исследование показало, что у пациентов, получавших дотацию холекальциферола, уровень кальцидиола был значимо выше. Полученные данные наглядно показали, что профилактические дозы холекальциферола не позволяют обеспечить потребности детей в витамине D. Доза от 1000 до 2000 МЕ не восполняла недостаточность витамина во все сезоны, кроме летнего.

Ранее было показано, что эффективность витамина D и его метаболитов в качестве дополнительного лечения РА неоднородна в ходе клинических испытаний. Gorinath и соавт. выявили, что ежедневный прием 500 МЕ витамина D₃ вместе с модифицирующими болезнь противоревматическими препаратами (DMARD) и кальцием приводит к более сильному обезболиванию, чем у пациентов, не получающих витамина D₃ [219]. В целом, существуют убедительные доказательства того, что увеличение потребления витамина D для поддержания оптимального уровня 25(OH)D 40–60 нг/мл (100–150 нмоль/л) в сыворотке крови в предпочтительном диапазоне может снизить риск РА. Однако до сих пор

недостаточно доказательств, чтобы обосновать, может ли добавление витамина D в какой-либо форме улучшить исходы РА.

В контрольной группе без дотации рациона препаратами витамина D уровень кальцидиола сыворотки был выше, а при приеме холекальциферола статистически значимо повышался. При использовании холекальциферола в дозе 500-1000 МЕ/сутки, частота дефицита витамина D у больных ЮИА была в 3,5 раза выше, чем в контрольной группе; при применении дозы более 1000 МЕ/сут разница в частоте дефицита была не значима, однако недостаточность витамина D выявлялась у больных с артритом в 3 раза чаще, чем у здоровых лиц. Очевидно, что пациентам с ЮРА для достижения уровня 25(ОН)D 30 нг/мл и выше требуются более высокие лечебные и профилактические дозы холекальциферола по сравнению со здоровыми детьми.

В настоящее время единая точка зрения относительно коррекции обеспеченности витамином D не сформирована. Отмечено, что прием препаратов витамина D в дозе 1000 МЕ/сут приводит к медленному повышению уровня 25(ОН)D на 15-25 pmol/L в течение недель/месяцев [132-134]. Рекомендации разных авторов, представленные в недавнем обзоре Saggese и соавторов [452] предлагают назначать от 2000-5000 МЕ холекальциферола в сутки до 50000-60000 МЕ в неделю для коррекции дефицита у детей и подростков. Рекомендованная продолжительность лечения также варьирует в широких пределах от 6-8 до 12-16 недель.

Также установлено, что пациентам, получающим интенсивную терапию, обычной дневной дозы недостаточно, она должна быть увеличена для быстрого улучшения статуса витамина D [72].

Таким образом, проведенное исследование показало, что профилактическая доза должна быть более 2000 МЕ для восполнения уровня витамина во все сезоны, кроме летнего. Требуются дальнейшие исследования для уточнения дозировки холекальциферола.

Результаты настоящего исследования не выявили различий частоты дефицита, недостаточности и нормальной обеспеченности витамином D больных ЮИА

получавших и не получавших сульфасалазин или метотрексат, что не позволяет оценивать их возможное влияние на метаболизм витамина D. Мы не выявили ассоциации статуса витамина D с системной ГК-терапией. Вероятно, это обусловлено тем, что в настоящее время используют преимущественно низкие дозы глюкокортикоидов, и в случае их недостаточной эффективности подключают ГИБП. По данным литературы влияния биологической терапии (голимумаб, адалимумаб, ритуксимаб) на уровни витамина D у взрослых с РА не отмечено [531], что совпадает с полученными в настоящем исследовании данными.

Таким образом, в проведенном исследовании установлено, что во всех возрастных интервалах у больных с ЮИА уровень кальцидиола значимо ниже, чем у здоровых детей и не зависел от возраста и от географического расположения. Вероятно, аутовоспалительный процесс при ЮИА наряду с гормональной и иммуносупрессивной терапией, нивелирует закономерности, которые были выявлены при изучении других заболеваний, сопровождающихся микробным воспалением (МВ) или аллергическим (БА).

Роль полиморфизмов гена *VDR* в формировании фенотипов при ювенильном идиопатическом артрите и обеспеченности витамином D

В отношении ЮИА проведенные исследования представляют разноречивые результаты ассоциаций гена *VDR* с особенностями его течения [44, 343]. В проведенном исследовании описан вклад полиморфных вариантов гена *VDR* в формирование генетического риска реализации основных фенотипических проявлений ЮИА – вариантов манифестации и течения заболевания, активности воспалительного процесса. Метаанализ, проведенный в 2015 году показал риск развития ЮИА для следующих генотипов и аллелей полиморфизмов гена *VDR*: *FokI* FF (OR = 1,762); *TaqI* Аллель T (OR = 1,397), TT (OR = 1,643), TT vs tt (OR = 1,899) по TT vs Tt (OR = 1,450), протективная роль: *BsmI* аллель B (OR = 0.779), Bb vs bb [319]. В дальнейшем для полиморфизма *FokI* аллель F (OR = 1.402) были получены аналогичные результаты [289, 490]. Исследования, проведенное в Тунисе в 2014 году ассоциаций с заболеванием не подтвердило [385]. Группа исследователей из Белоруссии в когорте из 43 детей с ЮИА, 44 пациентов с артритами, не

ассоциированными с аутоиммунной патологией, и 51 условно здорового ребенка показала, что частота встречаемости генотипа AA BsmI значимо выше по сравнению с контролем (16,2% и 3,9% соответственно, $p < 0,05$), наличие генотипа AA повышает риск развития ЮИА в 1,84 раза, присутствие в генотипе аллеля A увеличивает вероятность реализации ЮИА в 1,34 раза [34].

В настоящем исследовании при анализе вариантов течения ЮИА, активности воспалительного процесса, было показано отсутствие ассоциаций с олигоартикулярным вариантом ЮИА. В то же время, по мере увеличения количества пораженных суставов был доказан вклад изучаемых генетических вариантов гена *VDR*: например, наличие генотипа TT с.152T>C FokI гена *VDR* встречается среди пациентов с полиартикулярным вариантом ЮИА в 4,3 раза чаще (OR=4,333; $p=0,030$).

В то же время, минорные генотипы всех трех генетических вариантов гена *VDR* были связаны с увеличением риска манифестации системного начала ЮИА: генотип TT генетического варианта с.1206T>C(A>G) TaqI гена *VDR* в 4,2 раза чаще встречался при системном начале ЮИА (OR=4,267; $p=0,038$), генотип TT генетического варианта с.152T>C FokI гена *VDR* в 7,7 раз чаще (OR=7,714; $p=0,015$), генотип AA полиморфизма BsmI (с.1174+283G>A) в 17 раз чаще (OR=17,000; $p=0,009$).

В исследовании Marini F., и соавт. не было обнаружено существенных различий в отношении распределения генотипов *VDR* между различными подтипами ЮИА, активного и неактивного заболевания [343]. В настоящем исследовании показано, что для пациентов с низкой активностью ЮИА не характерны ассоциации с генетическими вариантами гена *VDR*, однако при высокой активности ЮИА генотип TT с.1206T>C(A>G) TaqI гена *VDR* встречается в 5,2 раза чаще (OR=5,203; $p=0,028$), генотип TT с.152T>C FokI гена *VDR* в 6,2 раза чаще (OR=6,286 $p=0,019$), генотип AA BsmI (с.1174+283G>A) в 18,4 раза чаще (OR=18,429; $p=0,009$).

В исследовании Marini F. и соавт. распределение генотипов FokI не отличалось между пациентами с ЮИА и здоровым контролем, а также между

активным или неактивным течением заболевания [343]. Известно, что увеит чаще наблюдается у АНА-позитивных (АНА-антиядерные антитела) больных с олигоартикулярным вариантом [196, 343, 424]. В настоящем исследовании пятикратное увеличение риска реализации увеита было связано с генотипом ТТ с.1206Т>С(А>G) TaqI (OR=5,040; p=0,040), генотипом ТТ с.152Т>С FokI (OR=5,667; p=0,049), генотипом АА полиморфизма BsmI (с.1174+283G>A) (OR=18,286; p=0,033).

Костик М.М. и соавт. [305] изучали роль полиморфизма TaqI гена *VDR* у 192 пациентов с ЮИА в отношении костного метаболизма и выявили, что генотип ТТ связан с более низкой минеральной плотностью костной ткани (МПК). В настоящем исследовании не было выявлено увеличение риска низкой обеспеченности витамином D в зависимости от генотипов генетического варианта TaqI гена *VDR*, вероятно, что данный полиморфизм в данной когорте детей не влиял на уровень кальцидиола, тем не менее, наличие минорного генотипа отражалось на активности воспаления и резистентности к базисной терапии В работе Marini F, и соавт. показано, что генотип TG полиморфизма ApaI чаще представлен у пациентов с ЮИА с нормальным уровнем 25(ОН) витамина D в сыворотке крови (60,00% против 29,89%; p = 0,048; OR 0,28) [343], кроме того генотип ApaI TG чаще регистрировался у пациентов с ЮИА и низким уровнем паратиреоидного гормона (ПТГ) в сыворотке крови (менее 15 пг/мл), чем у пациентов с нормальным уровнем ПТГ (83,33% против 32,99%; p = 0,040; OR 10,16), напротив, пациенты с генотипом ТТ FokI имели низкую МПКТ нижнего поясничного отдела позвоночника [343]. В настоящем исследовании показаны ассоциации генетических маркеров с выраженностью нарушений метаболизма витамина D, в частности, при наличии генотипов АА и GA BsmI (с.1174+283G>A) риск реализации низкой обеспеченности витамином D возрастает в 11,8 раз (OR=11,892; p=0,019), а выраженного дефицита витамина D в 9,4 раза чаще (OR=9,462; p=0,032), наличие генотипа ТТ с.152Т>С FokI гена *VDR* в 8 раз увеличивает риск реализации выраженного дефицита витамина D (OR=8,167; p=0,006). Полученные результаты низкого содержания витамина D при наличии

минорных генотипов соответствуют данным о риске развития тяжелого течения заболевания (Таблица 175).

В ряде исследований установлено, что низкая обеспеченность витамином D чаще регистрируется при использовании иммуносупрессивной терапии [64, 89, 102, 165, 196, 211, 289, 290, 305, 319, 343, 345, 385, 424, 451, 490,]. В настоящей работе эти данные подтверждены и было показано, что среди детей с ЮИА, получающих ГИБП, генотип ТТ с.1206Т>С(А>G) TaqI гена *VDR* встречается в 9,9 раз чаще (OR=9,900; p=0,003), генотип ТТ с.152Т>С FokI гена *VDR* - в 3,9 раза чаще (OR=3,980; p=0,047), генотип АА BsmI (с.1174+283G>A) в 15,6 раза чаще (OR=15,636; p=0,001) (Таблица 175).

Таблица 175. – Ассоциации ювенильного идиопатического артрита с генетическими вариантами гена *VDR*

Генетический вариант <i>VDR</i>	Сравнение генотип/аллель	OR (95% CI)	Клинические ассоциации
c.1206T>C(A>G) TaqI	TT vs TC+CC	4,267 (1,033-17,615)	Увеличение риска реализации системного варианта ЮИА для генотипа TT
	CC vs TC+ TT	6,400 (1,676-60,576)	Увеличение риска реализации полиартикулярного варианта ЮИА для пациентов с генотипом CC
	C vs T	2,216 (1,088-4,515)	Увеличение риска реализации полиартикулярного варианта ЮИА для пациентов с аллелем C
	TT vs TC+CC	5,203 (1,369-13,395)	Увеличение риска реализации высокой степени активности ЮИА для генотипа TT
	TT vs TC+CC	5,040 (1,360-18,682)	Увеличение риска реализации увеита на фоне ЮИА для генотипа TT
	CC vs TT+TC	4,500 (1,434-14,117)	Увеличение риска реализации низкой обеспеченности 25(OH)D на фоне ЮИА для генотипа CC
	C vs T	2,696 (1,081-6,727)	Увеличение риска реализации низкой обеспеченности 25(OH)D на фоне ЮИА для аллеля C
	CC vs TC+TT	9,333 (1,365-63,834)	Увеличение риска реализации выраженного дефицита 25(OH)D на фоне ЮИА для генотипа CC
	C vs T	2,735 (1,117-6,697)	Увеличение риска реализации выраженного дефицита 25(OH)D на фоне ЮИА для пациентов с аллелем C
	TT vs TC+CC	9,900 (2,240-43,748)	Увеличение риска потребности в ГИБП на фоне ЮИА для генотипа TT
	T vs C	3,776 (1,189-11,987)	Увеличение риска потребности в ГИБП на фоне ЮИА для аллеля T
c.152T>C FokI	TT vs TC+CC	7,714 (1,567-37,979)	Увеличение риска реализации системного варианта ЮИА для генотипа TT
	T vs C	4,190 (1,366-12,858)	Увеличение риска реализации системного варианта ЮИА для аллеля T
	TT vs TC+CC	4,333 (1,153-16,284)	Увеличение риска реализации полиартикулярного варианта ЮИА для генотипа TT
	TT vs TC+CC	6,286 (1,439-27,448)	Увеличение риска реализации высокой степени активности ЮИА для генотипа TT
	T vs C	4,099 (1,452-11,575)	Увеличение риска реализации высокой степени активности ЮИА

			для аллеля Т
	TT vs TC+CC	5,667 (1,222-26,281)	Увеличение риска реализации увеита на фоне ЮИА для генотипа ТТ
	T vs C	2,642 (1,160-6,014)	Увеличение риска реализации увеита на фоне ЮИА для аллеля Т
	TT vs TC+CC	8,167 (1,986-33,582)	Увеличение риска реализации выраженного дефицита 25(ОН)D на фоне ЮИА для генотипа ТТ
	T vs C	3,034 (95% CI: 1,216-7,569)	Увеличение риска реализации выраженного дефицита 25(ОН)D на фоне ЮИА для аллеля Т
	TT vs TC+CC	3,980 (1,079-14,244)	Увеличение риска потребности в ГИБП на фоне ЮИА для генотипа ТТ
	T vs C	2,560 (1,228-5,339)	Увеличение риска потребности в ГИБП на фоне ЮИА для аллеля Т
BsmII (с.1174+283G>A)	AA vs GA+GG	17,000 (1,739-166,169)	Увеличение риска реализации системного варианта ЮИА для генотипа AA
	AA vs GA+GG	18,429 (12,672-203,153)	Увеличение риска реализации высокой степени активности ЮИА для генотипа AA
	A vs G	2,761 (1,025-7,436)	Увеличение риска реализации высокой степени активности ЮИА для аллеля А
	AA vs GA+GG	18,286 (1,763-189,636)	Увеличение риска реализации увеита для генотипа AA
	AA+GA vs GG	5,167 (1,460-18,279)	Увеличение риска реализации низкой обеспеченности 25(ОН)D для генотипов AA и GA
	AA vs GA+GG	9,462 (1,904-98,974)	Увеличение риска реализации выраженного дефицита 25(ОН)D для генотипа AA
	A vs G	2,050 (1,080-5,786)	Увеличение риска реализации выраженного дефицита 25(ОН)D для аллеля А
	AA vs GA+GG	15,636 (1,585-154,289)	Увеличение риска потребности в ГИБП на фоне ЮИА для генотипа AA
	A vs G	4,000 (1,679-9,530)	Увеличение риска потребности в ГИБП на фоне ЮИА для аллеля А

В исследовании установлено, что пациенты с генотипами CC и TC полиморфизма TaqI, а также генотипами AA и GA полиморфизма BsmII гена *VDR* чаще имеют недостаточность и дефицит витамина D, пациенты с генотипом TT полиморфного варианта с.152T>C FokI гена *VDR* – выраженный дефицит.

Пациенты с указанными генотипами являются группой риска по гиповитаминозу и требуют индивидуального подхода к назначению саплементации.

Ранее в работе Marini F, и соавт. Показано влияние генотип TG полиморфизма ApaI у пациентов с ЮИА на нормальное содержание 25(OH) витамина D в сыворотке крови (60,00% против 29,89%; $p = 0,048$; OR 0,28) [343] и связь генотипа TT FokI с низкой МПКТ поясничного отдела позвоночника [343]. Настоящее исследование показало связь TT FokI гена *VDR* с выраженным дефицитом кальцидиола. В испанском исследовании показано, что при генотипе CC TaqI ниже уровень кальцидиола (28,80 (9,88) лет) по сравнению с TC (44,29 (15.51) лет) и TT генотип (43.90 (11,75) лет) ($p=0,04$) [211], что совпадает с полученными в настоящем исследовании результатами.

Таким образом, в проведенном исследовании показан вклад генетических факторов в реализацию основных фенотипических проявлений ЮИА – вариантов манифестации и течения заболевания, активности воспалительного процесса, выраженности недостаточности и дефицита витамина D и ответа на терапию для всех изучаемых генетических вариантов ((с.1206Т>С(А>G) TaqI, (с.152Т>С) FokI, (с.1174+283G>А) BsmII) гена *VDR*. Наиболее неблагоприятным в отношении клинического течения ЮИА, ответа на терапию и нарушений метаболизма 25(OH)D является наличие минорных генотипов: CC с.1206Т>С(А>G) TaqI, TT с.152Т>С FokI, AA BsmII (с.1174+283G>А) гена *VDR*.

9. Модели формирования гиповитаминоза D с алгоритмом мониторинга и коррекции

Модель гиповитаминоза D у здоровых детей

Здоровые дети имели достаточную обеспеченность витамином D лишь в младшем возрасте, с 4-х до 7 лет развивалась недостаточность, с 8-10 лет и старше – дефицит. Исследование подтвердило влияние возраста на уровень кальцидиола. Установлено, что зимний и весенний периоды являются фактором риска гиповитаминоза во всех возрастных группах здоровых детей 3-х регионов. Зависимости от места проживания и ППС в течение года не установлено.

Отсутствие приема витамина D негативно влияло на содержание

кальцидиола. Доза 1000 МЕ не обеспечивала достижение уровня 30 нг/мл 25(OH)D в зимний и весенний сезон года. В зимне-весенний период использование 2000 МЕ холекальциферола у детей во всех возрастных группах позволяло сохранять оптимальный уровень 25(OH)D. Неудовлетворительный ответ на саплементацию витамином D имеют пациенты с генотипами CC TaqI полиморфизма, TT FokI полиморфизма, AA BsmI полиморфизма гена *VDR*.

В результате анализа всех вышеперечисленных данных, на основе изученных молекулярных механизмов, экологических и эндогенных факторов, была создана модель развития дефицита витамина D у здоровых детей (Рисунок 42) и алгоритм диагностики и подбора профилактических доз холекальциферола (Рисунок 43).

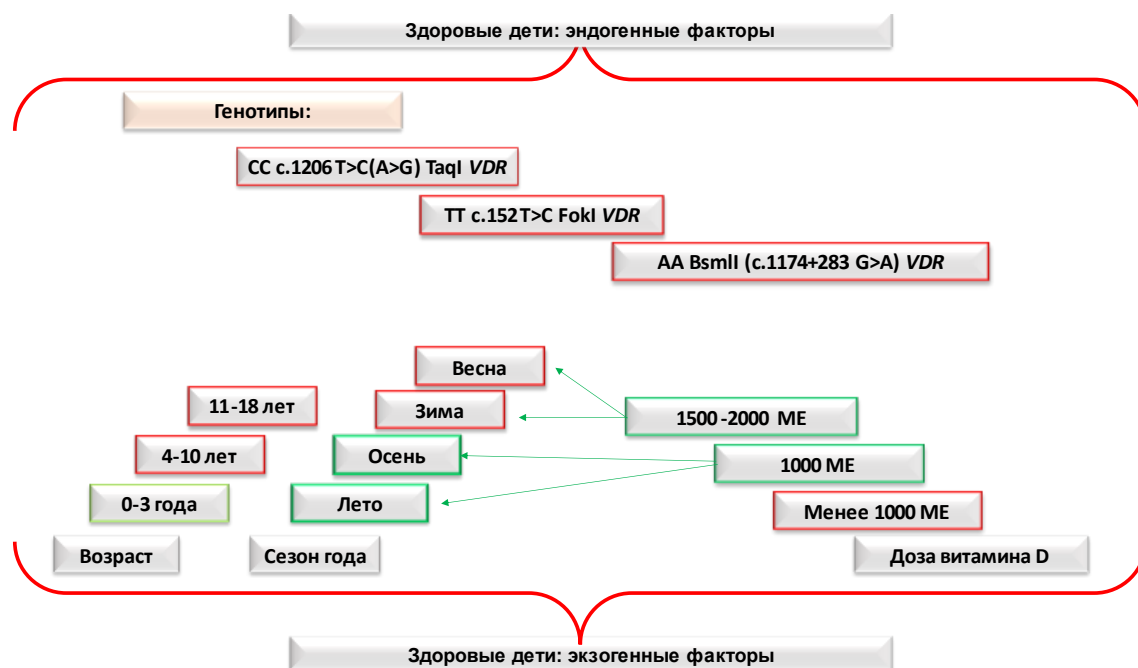


Рисунок 42. – Модель гиповитаминоза D у здоровых детей

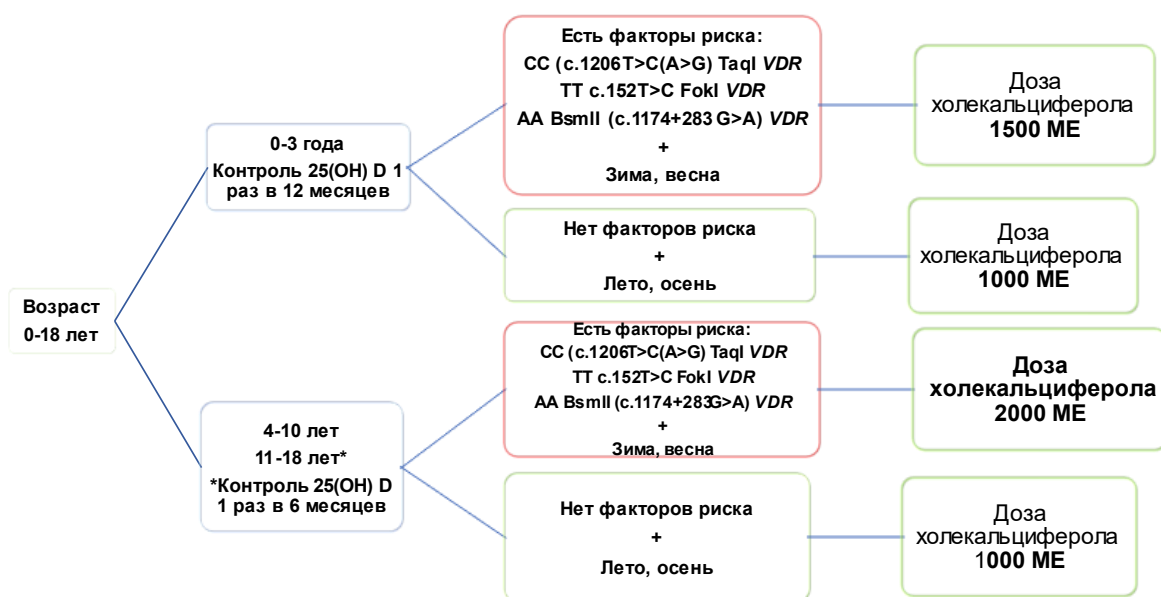


Рисунок 43. – Алгоритм подбора профилактической дозы и коррекции низкой обеспеченности витамина D у здоровых детей

9.1 Модель гиповитаминоза D при муковисцидозе: алгоритм мониторинга и коррекции

В результате анализа всех вышеперечисленных данных, на основе изученных молекулярных механизмов, экологических и внутренних факторов, была создана модель развития дефицита витамина D при муковисцидозе (Рисунок 44) и алгоритм диагностики и подбора профилактических доз холекальциферола (Рисунок 45). В модели отражены установленные в исследовании факторы риска: возраст, сезон года (зима, весна, осень), отсутствие приема или низкая профилактическая доза холекальциферола, гаплотипы и полиморфизмы гена *VDR*.



Рисунок 44. – Модель гиповитаминоза D при муковисцидозе

Примечание: зеленый контур – ассоциация фактора с нормальным уровнем 25(OH)D, красный контур – ассоциация фактора с низким уровнем 25(OH)D (<30нг/мл).

Алгоритм диагностики и подбора профилактической дозы представлен на Рисунке 45 с учетом наличия факторов риска в каждой возрастной группе. Кроме рекомендуемых подходов, принятых в РФ в соответствии с Национальной программой, в ходе проведенного исследования были сделаны дополнительные рекомендации. Было показано, что доза холекальциферола 1500 в осенне-зимний период не обеспечивала оптимальный уровень кальцидиола. Только повышение дозы холекальциферола доза 2500-4000 МЕ обеспечивала уровень кальцидиола выше 30 нг/мл в данные сезоны года.

Детям с муковисцидозом 0–3 лет без факторов риска рекомендуется профилактическая доза холекальциферола 1500 МЕ в сутки и обследование в зимний период, при наличии факторов риска – 2000 МЕ в сутки и обследование 2 раза в год. Для детей средней возрастной группы рекомендуемые дозы при отсутствии и наличии факторов риска составляют 2000 МЕ и 2500 МЕ соответственно (обследование 4 раза в год), для подростков – 3000 МЕ и 4000 МЕ в сутки соответственно (обследование 4

раза в год). Данные дозы в исследовании обеспечивали нормальный уровень витамина D. В связи с этим они могут считаться профилактическими при МВ.

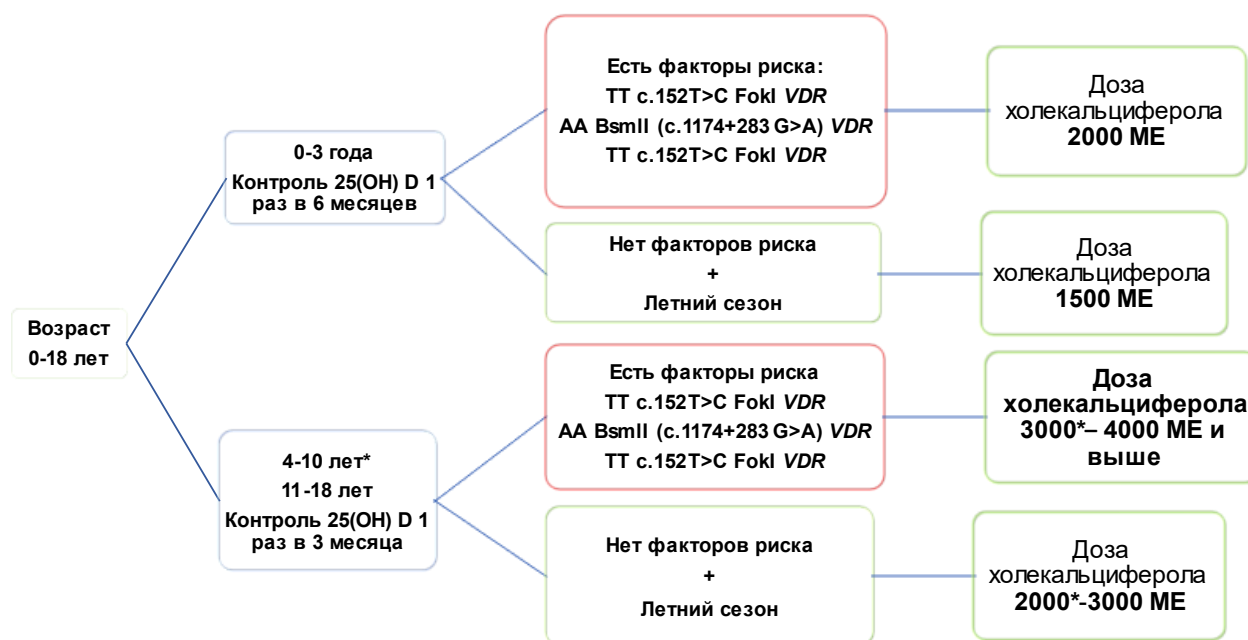


Рисунок 45. – Алгоритм подбора профилактической дозы и коррекции низкой обеспеченности витамина D при муковисцидозе

Факторами, оказывающими существенное влияние на обеспеченность витамином D детей с муковисцидозом в Российской Федерации, являются возраст (> 3 лет), сезон года (весна, зима), профилактическая доза холекальциферола (менее 1500 ME для пациентов с МВ), выявленные гаплотипы и генотипы полиморфных вариантов гена *VDR*. При этом статус витамина D при МВ не зависит от пола, климатогеографических особенностей региона проживания, поступления витамина D с пищей, ПСС в течение года.

Персонализированный подход к подбору профилактической дозы витамина D, указанной в алгоритме, поможет обеспечить адекватный уровень кальцидиола и профилактировать недостаточность витамина D независимо от региона проживания и питания ребенка.

9.2 Модель гиповитаминоза D при бронхиальной астме: алгоритм мониторинга и коррекции

Исследование показало, что гиповитаминоз D у пациентов с БА определяется возрастом, сезоном года, саплементацией холекальциферолом и не зависит от пола, места проживания и поступления витамина D с пищей.

Генотип AA полиморфизма (с.1174+283G>A) Pct I (BsmI) гена *VDR* является протективным в плане развития недостаточности витамина D в летнее ($p=0,046$) и зимнее ($p=0,014$) время года (Рисунок 46) на фоне саплементации, а без приема холекальциферола пациенты с генотипом AA, напротив, реализуют низкую обеспеченность витамином D. Дети с генотипом GA являются группой риска по развитию дефицита витамина D в зимнее и летнее время года и требуют индивидуального подхода в восполнении дефицита витамина.

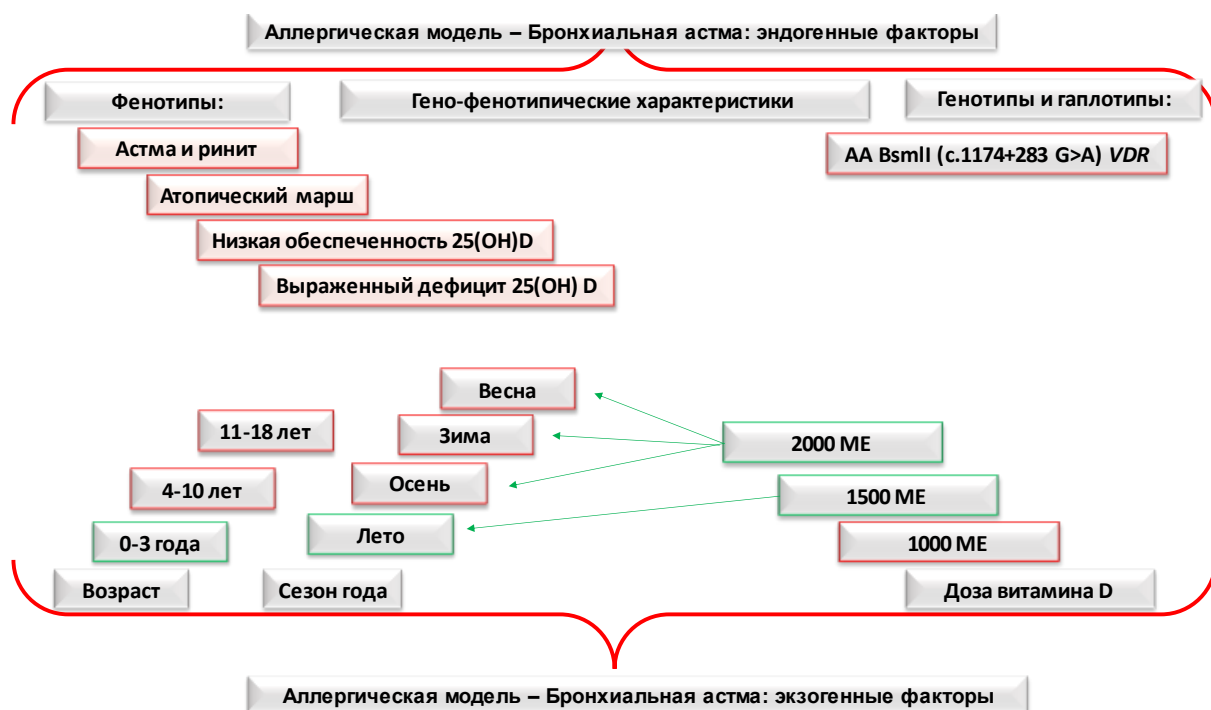


Рисунок 46. – Модель развития дефицита витамина D при бронхиальной астме

Примечание: зеленый цвет заливки – нормальный уровень 25(OH)D, красный цвет заливки – низкая обеспеченность 25(OH)D.

В летнее время года всем детям с бронхиальной астмой профилактической дозой является 1000 ME.

0–3 лет при отсутствии факторов риска рекомендуется профилактическая доза холекальциферола 1000 ME в сутки во все сезоны года, при наличии факторов риска –

1500 МЕ в сутки. Для детей средней возрастной группы (4-10 лет) рекомендуемые профилактические дозы холекальциферола при отсутствии и наличии факторов риска составляют 1500 МЕ и 2000 МЕ, соответственно. Для подростков – 1500 МЕ и 2000 МЕ в сутки, соответственно (Рисунок 47).

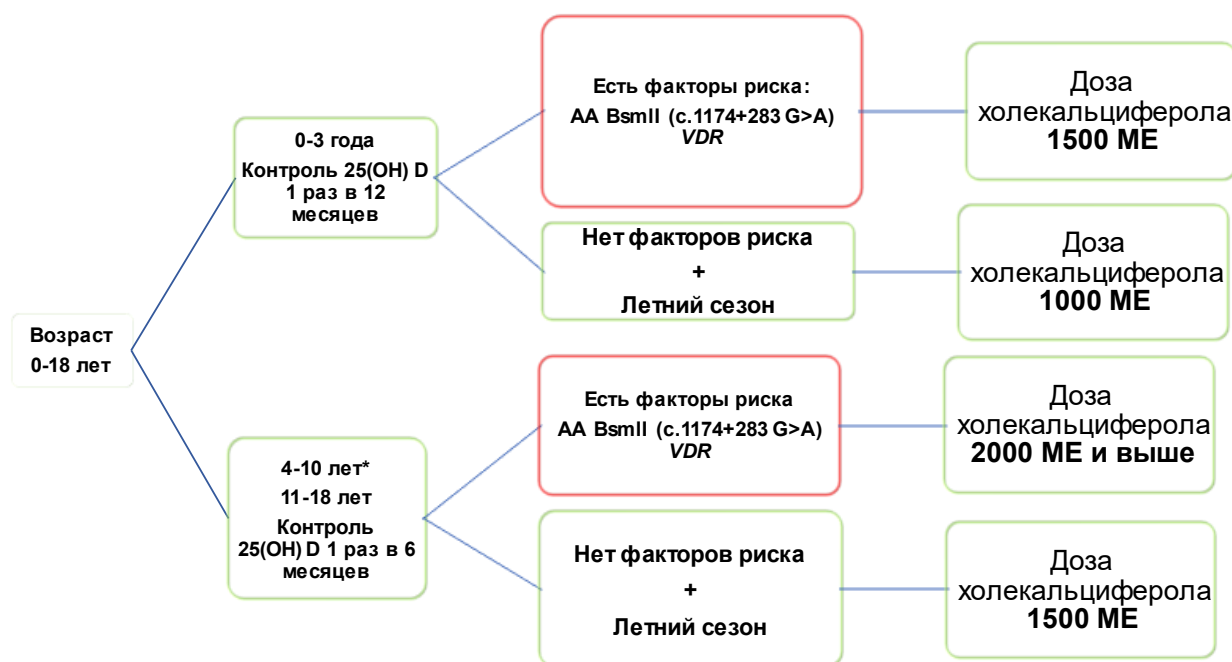


Рисунок 47. – Алгоритм подбора профилактической дозы и коррекции низкой обеспеченности витамина D при бронхиальной астме

9.3 Модель гиповитаминоза D при ювенильном идиопатическом артрите: алгоритм мониторинга и коррекции

Частота гиповитаминоза D у детей и подростков с ЮИА составила 73,4%, что отличало эту группу пациентов от пациентов с другими заболеваниями, при этом частота тяжелого дефицита – 12,3%. Во всех возрастных группах у больных с ЮИА уровень кальцидиола значимо ниже, чем у здоровых детей, в том числе, в группе детей младшего возраста. Содержание кальцидиола в общей группе пациентов достигало нормальных начений только летом, на выявлено зависимости от региона проживания, потребления витамина D с пищей. Доза от 1000 до 2000 МЕ не восполняла недостаточность витамина во все сезоны, кроме летнего (Рисунок 48).

Пациенты с генотипом CC и TC полиморфизма TaqI, а также AA и GA полиморфизма BsmII гена *VDR* чаще имеют недостаточность и дефицит витамина D, пациенты с генотипом TT полиморфного варианта с.152T>C FokI гена *VDR* – выраженный дефицит. Дети с указанными генотипами являются группой риска по гиповитаминозу и требуют индивидуального подхода.

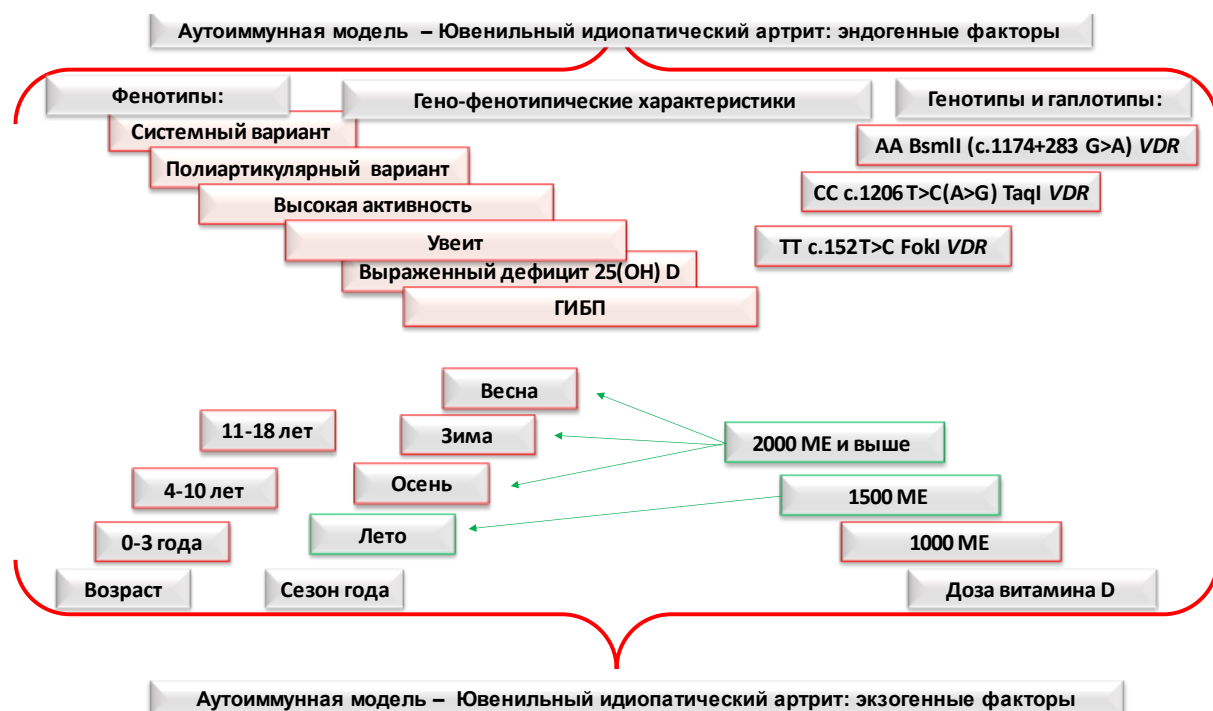


Рисунок 48. – Модель развития дефицита витамина D при ювенильном идиопатическом артрите

Примечание: зеленый цвет заливки – нормальный уровень 25(OH)D, красный цвет заливки – низкая обеспеченность 25(OH)D (<30нг/мл).

Детям с ЮИА в летнее время года профилактическая доза холекальциферола должна составлять 1500 ME. В течение остальных сезонов года профилактическая доза витамина D должна быть не менее 2000 ME и контролироваться по уровню 25(OH)D не реже 1 раза в 3 месяца (Рисунок 49).

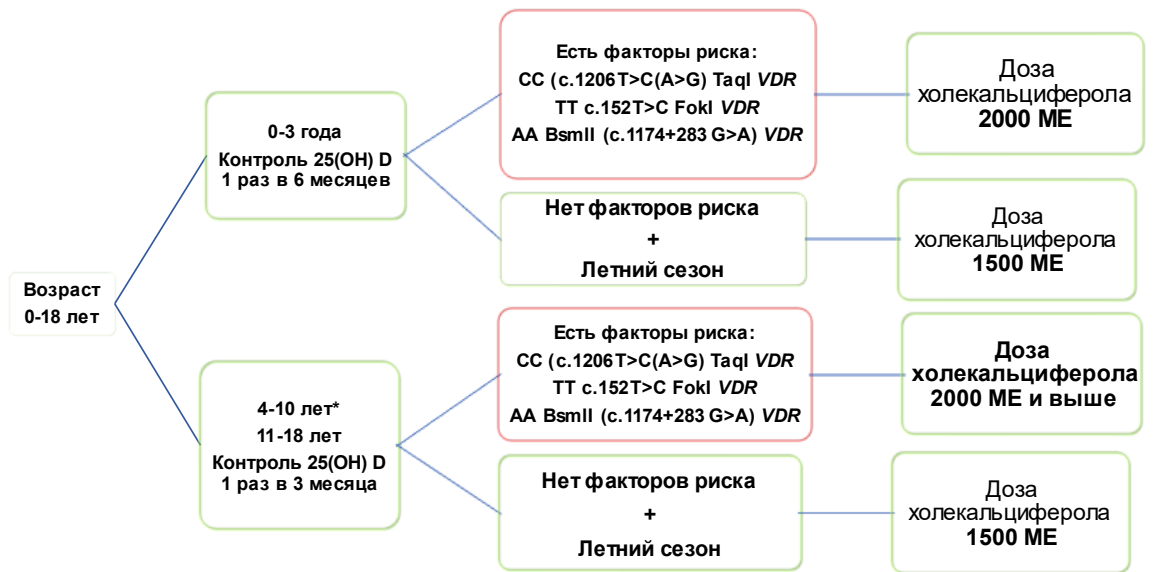


Рисунок 49. – Алгоритм подбора профилактической дозы и коррекции низкой обеспеченности витамина D при ювенильном идиопатическом артрите

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в ходе исследования была подтверждена гипотеза о том, что хронические воспалительные заболевания детского возраста, входящие в аутоиммунную, микробную, лимфопролиферативную, метаболическую и аллергическую модели воспаления имеют особенности цитокиновой продукции, а общие осложнения (нарушение функции почек, артериальная гипертензия, граммотрицательная бактериальная инфекция) характеризуются максимально выраженной продукцией провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-4, TNF- α) и противовоспалительного IL-1Ra. Метаболическую модель воспаления отличает повышение синтеза TNF- α , IL-1 β и IL-10, аллергическую - IL-1 β и IL-4 (Рисунок 50).

Установлено, что тяжелые клинические проявления, осложнения и неудовлетворительный ответ на лечение изучаемых хронических воспалительных заболеваний и их моделей регулируется геномными механизмами, в том числе, генами цитокинов (*IL1B* C(+3953)T, *IL1RN* VNTR и *TNFA* G-308A) и геном *VDR*.

Высокая частота гиповитаминоза D характерна для здоровых детей и пациентов с хроническими заболеваниями. Установлен вклад эпигенетических (экзогенных: сезон года, возраст, саплементация холекальциферолом) и эндогенных (возраст, заболевание)) факторов на обеспеченность детей витамином D.

Клинические проявления, осложнения МВ, БА и ЮИА, обеспеченность витамином D и ответ на саплементацию холекальциферолом определяются полиморфизмами гена *VDR* (с.152Т>С FokI, с.1206Т>С(А>G) TaqI, (с.1174+283G>А) BsmII), что диктует целесообразность выделения групп риска и применения персонализированного алгоритма профилактики снижения уровня кальцидиола. Предложены алгоритмы профилактики гиповитаминоза D для здоровых детей и пациентов с МВ, БА и ЮИА.



Рисунок 50. – Гипотеза влияния эпигенетических и генетических факторов на течение хронического воспаления

Перспективы дальнейшей разработки темы исследования

Заключаются в необходимости изучения цитокиновой продукции и обеспеченности витамином D, генетической и эпигенетической регуляции данных процессов на примере заболеваний, при которых зарегистрированы и показаны для назначения генно-инженерные биологические препараты и таргетные препараты с целью уточнения механизмов эффективности терапии и неэффективности первой и второй линий терапии, а также разработки алгоритмов персонализированного подбора и назначения терапии препаратами данных групп. Используемый подход для оценки влияния эпигенетических и генетических факторов на обеспеченность витамином D может использоваться при изучении других заболеваний, для детализации генетического вклада полиморфизмов гена *VDR* в формирование обеспеченности витамином D и разработки персонализированных алгоритмов саплементации холекальциферолом. Исследования необходимо продолжить для

обоснования терапевтических доз холекальциферола на фоне МВ, БА и ЮИА, а также других хронических заболеваний.

Выводы:

1. Фенотипы девяти хронических воспалительных заболеваний в детском возрасте характеризуются различным уровнем цитокинов. Тяжесть заболевания, активность процесса и формирование осложнений определяют провоспалительные цитокины IL-1 β , TNF- α , а при бронхиальной астме и СД 1 типа – также IL-4, при формировании метаболического синдрома и ОГЗ – TNF- α . Нарушение функции почек, артериальная гипертензия, грамотрицательная бактериальная инфекция характеризуются гиперпродукцией IL-1 β , TNF- α , а также INF- γ при нарушении функции почек.
2. Аутоиммунная, микробная и лимфопролиферативная модели воспаления характеризуются повышенным содержанием трех провоспалительных медиаторов - IL-1 β , TNF- α и IL-4, аллергическая модель воспаления реализуется с повышением продукции двух цитокинов – IL-1 β и IL-4. Для лимфопролиферативной и микробной моделей характерно увеличение концентрации противовоспалительного цитокина – IL-10. Повышенное содержание IL1Ra наблюдается при аутоиммунной и метаболической моделях воспаления.
3. Хронический пиелонефрит в 10 раз чаще, хроническая *Ps. aeruginosa* инфекция легких при муковисцидозе в 4 раза чаще, фебрильная нейтропения на фоне онкогематологических заболеваний в 13 раз чаще, заболевания, составляющие микробную модель воспаления (OR=2,44; p=0,036), нарушение функции почек в 7 раз чаще, артериальная гипертензия и грамотрицательная бактериальная инфекция в 8 раз чаще ассоциированы с минорным генотипом A2A2 генетического варианта *IL1RN VNTR*. Развитие нейтропенической лихорадки при онкогематологических заболеваниях и ХП в 2 раза чаще ассоциировано с генотипами AA и GA гена *TNFA G-308A*.
4. Частота низкой обеспеченности витамином D среди детей Московского региона составила 81,3%. Среди детей старше 4-х летнего возраста недостаточность

витамина D наблюдается в течение всего года, зимой усугубляясь до дефицита. Определены категории детей, имеющие низкую обеспеченность витамином D с учетом классов и отдельных заболеваний согласно классификации МКБ 10: церебральный паралич (100,0%), воспалительные заболевания кишечника (96,6%), дети, имевшие в анамнезе заболевания перинатального периода (95,3%), новообразования (95,1%), хроническая болезнь почек (93,5%), ювенильный идиопатический артрит (87,9%), недоношенные дети (84,0%), сахарный диабет 1 типа (70,8%), которая усугубляется с возрастом и в зимний сезон года.

5. Установлено влияние сезона года (зимний период), продолжительности солнечного сияния, профилактической дозы холекальциферола (≤ 1000 ME), возраста пациента (старше 4-х лет) на низкую обеспеченность витамином D детей с бронхиальной астмой, муковисцидозом и ювенильным идиопатическим артритом. Дефицит витамина D чаще регистрировался при МВ и ЮИА в течение всего года, на фоне БА в течение всех сезонов года кроме летнего. Низкая эффективность саплементации холекальциферолом ассоциирована с полиморфными вариантами гена *VDR*: при МВ - у носителей генотипа *CC TaqI* ($p=0,004$), ЮИА - при генотипе *TT FokI*, ($p=0,045$). Увеличение эффективности приема витамина D на фоне БА связано с генотипами *GA* ($p=0,023$), *GG* ($p=0,032$) *BsmII* и генотипом *TG* ($p=0,034$) *ApaI* полиморфизма гена *VDR*.

6. Развитие мекониевого илеуса ($OR=6,375$; $p=0,011$), хронической *Ps. aeruginosa* инфекцией ($OR=3,432$; $p=0,026$), ХИЛ, вызванной НФГОБ ($OR=4,056$; $p=0,009$), снижение функции легких ($OR=3,253$; $p=0,049$) выше при МВ среди пациентов с генотипом *TT FokI* гена *VDR*. Установлена связь цирроза печени с портальной гипертензией с генотипом *AA BsmII* гена *VDR* ($OR=4,300$; $p=0,051$)

7. Риск реализации «атопического марша» многократно увеличивается у детей с генотипом *TT TaqI* ($OR=13,000$; $p=0,046$), генотипами *AA* и *GA BsmII* гена *VDR* ($OR=18,000$; $p=0,017$). Низкая обеспеченность витамином D ассоциирована с генотипом *TT FokI* ($OR=6,100$; $p=0,045$), генотипом *AA BsmII* ($OR=11,892$; $p=0,019$), выраженный дефицит кальцидиола ассоциирован с генотипом *TT FokI* ($OR=5,920$; $p=0,011$), генотипом *AA BsmII* гена *VDR* ($OR=8,250$; $p=0,008$).

8. Повышенный риск реализации системного начала ЮИА, полиартикулярного варианта заболевания, высокой степени активности, формирования увеита, необходимости назначения ГИБП ($p < 0,05$) имеют пациенты с генотипами ТТ ТаqI, ТТ FokI, АА BsmI полиморфизмов гена *VDR*.

9. Разработаны алгоритмы персонализированного подбора дозы холекальциферола с учетом экзогенных, эндогенных и генетических факторов при муковисцидозе, бронхиальной астме и ювенильном идиопатическом артрите.

Практические рекомендации:

1. При сахарном диабете 1 типа, целиакии, хроническом аутоиммунном тиреоидите, муковисцидозе, хроническом пиелонефрите, Т-клеточном остром лимфолейкозе целесообразно определение вариантов генов *IL1B* C(+3953)T, *IL1RN* VNTR, *TNFA* G-308A, для уточнения прогноза неблагоприятных исходов (формирование нарушений функции почек, артериальной гипертензии, граммотрицательной инфекции) и оптимизировать лечебную тактику.

2. Пациентам с МВ, БА и ЮИА при неудовлетворительном ответе на саплементацию холекальциферолом показано определение генотипов полиморфизмов с.1206T>C(A>G) ТаqI, с.152T>C FokI, BsmI (с.1174+283G>A) гена *VDR*.

3. Определение исходного уровня кальцидиола показано всем проживающим на территории РФ, как практически здоровым, так и лицам с отклонениями в состоянии здоровья, начиная с первого года жизни и до 18 лет. Среди практически здоровых людей кальцидиол должен определяться раз в год в зимний сезон года после 3-х лет, при выявлении гиповитаминоза: в зависимости от исходного уровня 25(OH)D от 2 до 4 раз в год.

4. В практической работе детских амбулаторно-поликлинических учреждений врачам первичного звена здравоохранения и узким специалистам рекомендуется проведение профилактики гиповитаминоза D в группах здоровых детей старше 3-х лет и подростков круглогодично в дозе 1000 МЕ, в зимне-весеннее время года 1500 МЕ.

5. В практической работе врачей – педиатров необходимо учитывать особенности назначения профилактической дозы холекальциферола при хронических заболеваниях, сопровождающихся хроническим микробным воспалением и мальабсорбцией (МВ) и аутоиммунным воспалением (ЮИА), и аллергическим (БА). При данных заболеваниях профилактическая доза холекальциферола отличается от рекомендуемых здоровым детям.

5.1. Детям с муковисцидозом 0–3 лет при наличии факторов риска рекомендуется профилактическая доза холекальциферола 1500 МЕ в сутки и обследование в зимний период, при наличии факторов риска – 2000 МЕ в сутки и обследование 2 раза в год. Для детей средней возрастной группы рекомендуемые дозы при отсутствии и наличии факторов риска составляют 2000 МЕ и 2500 МЕ соответственно (обследование 4 раза в год), для подростков – 3000 МЕ и 4000 МЕ в сутки соответственно (обследование 4 раза в год) (Рисунок 45).

5.2. В летнее время года всем детям с бронхиальной астмой профилактической дозой является 1000 МЕ. В возрасте 0–3 лет при отсутствии факторов риска рекомендуется профилактическая доза холекальциферола 1000 МЕ в сутки во все сезоны года, при наличии факторов риска – 1500 МЕ в сутки. Для детей средней возрастной группы (4-10 лет) рекомендуемые профилактические дозы холекальциферола при отсутствии и наличии факторов риска составляют 1500 МЕ и 2000 МЕ, соответственно. Для подростков – 1500 МЕ и 2000 МЕ в сутки, соответственно (Рисунок 47).

5.3. Детям с ЮИА в летнее время года профилактическая доза холекальциферола должна составлять 1500 МЕ. В течение остальных сезонов года профилактическая доза витамина D должна быть не менее 2000 МЕ и контролироваться по уровню 25(OH)D не реже 1 раза в 3 месяца (Рисунок 49).

5.4. В случае рефрактерного к профилактической саплементации гиповитаминоза D на фоне муковисцидоза, бронхиальной астмы и ювенильного идиопатического артрита показано определение генетических вариантов *VDR* с целью прогнозирования риска «*non-responder*» к витамину D и индивидуального назначения профилактических доз холекальциферола.

Список условных сокращений и обозначений:

АГ – артериальная гипертензия

АМП –антимикробные пептиды

БА – бронхиальная астма

БК - болезнь Крона

БГД – безглютеновая диета

ВЗК - воспалительные заболевания кишечника

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГКС – глюкокортикостероиды

ГИБП – генно-инженерные биологические препараты

ДИ – доверительный интервал

ДН – дыхательная недостаточность

ДБСТ – диффузные болезни соединительной ткани,

ЖЕЛ – жизненная емкость легких

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИМТ – индекс массы тела

ИМС – инфекции мочевой системы

КДБА – короткодействующие бета-агонисты

ЛЭК – локальный этический комитет

МБТ - *Mycobacterium tuberculosis*

МВ – муковисцидоз

МКБ-Х – медицинская классификация болезней Х пересмотра

НФГОБ – неферментирующие грамотрицательные бактерии

НФП – нарушение функции почек

ОГЗ – онкогематологические заболевания

ОЖ – ожирение

ОРВИ - острые респираторные вирусные инфекции

ОФВ1 –объем форсированного выдоха за 1 сек.

ПМР – пузырно-мочеточниковый рефлюкс

ПСС – продолжительность солнечного сияния

РА – ревматоидный артрит,
РС – рассеянный склероз
РФ – Российская Федерация
СД 1 типа – сахарный диабет 1 типа
СКВ – системная красная волчанка,
СМПК – снижение минеральной плотности кости
ССН - сердечно-сосудистая недостаточность
ССС – сердечно-сосудистая система
ТБ – туберкулез
Т-ОЛЛ – Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз
ХАИТ – хронический аутоиммунный тиреодит
ХБП – хроническая болезнь почек
ХИЛ – хроническая инфекция легких
ХП – хронический пиелонефрит
Ц – целиакия
ЦП – церебральный паралич
ЮИА – ювенильный идиопатический артрит
ЯК - язвенный колит
25(ОН)D–25-гидроксикальциферол
DMARD – модифицирующие болезнь противоревматические препараты
CFLD – cystic fibrosis-associated liver disease (муковисцидоз-ассоциированные заболевания печени)
CFTR – ген муковисцидозного трансмембранного регулятора
VDR – ген рецептора витамина D
VDBP – белок, связывающий витамин D
IL-1 β – интерлейкин 1 β
IL-10 – интерлейкин 10
IL-4 – интерлейкин 4
IL1Ra – антагонист рецептора интерлейкина 1
INF- γ – интерферон γ

TNF- α – фактор некроза опухоли α

OR - отношение шансов (odds ratio)

SNP – single nucleotide polymorphism

Таблица 29. – Цитокиновый статус у здоровых детей в зависимости от пола и возраста, n, %, Me (Q1–Q3)

Группы обследованных		Показатели					
		IL-1 β пг/мл	IL 1 RA пг/мл	IL-10 пг/мл	IL-4 пг/мл	INF- γ пг/мл	TNF- α пг/мл
7-11 лет	Мальчики n=35	3,40 (1,24-8,92)	430,40 (100,40-650,20)*	12,50 (4,50-16,80)	6,30 (0,50-12,40)	55,80 (15,25-57,30)	45,50 (22,80-59,20)
	Девочки n=45	6,80 (2,50-17,90)*	1100,20 (370,5-1370,20)	8,50 (2,50-12,50)*	6,55 (0,45-13,50)	35,40 (7,25-55,50)*	35,50 (12,40-30,20)*
12-14 лет	Мальчики n=27	5,80 (1,80-15,50)	550,45 (230,80-750,50)*	6,55 (1,50-11,41) [#]	4,55 (0,23-10,70) [#]	33,80 (8,67-54,21) [#]	36,19 (11,41-50,60) [#]
	Девочки n=36	6,70 (1,70-15,10)	1060,20 (460,50-1350,3)	9,50 (3,50-15,60)	4,60 (0,36-10,80) [#]	34,40 (9,21-55,28) [#]	32,20 (11,49-53,20)
15-18 лет	Мальчики n=28	7,80 (4,50-19,30) [#]	500,20 (130,60-680,20)*	3,50 (0,25-7,50) [#]	4,20 (0,10-8,40)	57,30 (18,50-62,30)	42,20 (19,33-51,25)
	Девочки n=41	4,20 (2,40-9,60)	1020,45 (370,2-1250,40)	12,50 (4,50-16,70)*	4,25 (0,15-9,37) [#]	35,80 (10,25-51,10)*	35,60 (13,30-50,18)

Примечание * - статистическая значимость показателей между мальчиками и девочками $p < 0,05$

Список литературы:

1. Бегляров, Р.О. Про- и противовоспалительные цитокины у детей с различными клиническими формами хронического гломерулонефрита. / Р.О. Бегляров. // Казанский медицинский журнал. – 2017. – Т. 98. – №6. – С. 943 – 948.
2. Бабенко, А.Ю., Лаевская М.Ю. Остеопороз. Гендерные особенности профилактики и лечения. / Бабенко, А.Ю., Лаевская М.Ю. // РМЖ. 2017. – Т. 22. – №5. – С. 1646 – 1650.
3. Вербовой, А.Ф. Содержание витамина D3 и показатели метаболизма костной ткани у мужчин с сахарным диабетом 2 типа. / А.Ф. Вербовой, Л.А. Шаронова, Н.И. Вербовая, Д.В. Акимова. // Остеопороз и остеопатии. – 2014. – Т. 17. – №1. – С. 8 – 10.
4. Витамин D - смена парадигмы / под ред. акад. РАН Е. И. Гусева, проф. И.Н. Захаровой. - М.: ГЭОТАР-Медиа, – 2017. – С. 576.
5. Витебская, А.В. Витамин D и показатели кальций-фосфорного обмена у детей, проживающих в средней полосе России, в период максимальной инсоляции. / А.В. Витебская, Г.Е. Смирнова, А.В. Ильин. // Остеопороз и остеопатии. – 2010. – №2. – С. 2 – 5.
6. Геппе, Н.А. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». / Н.А. Геппе, Н.Г. Колосова, Е.Г. Кондюрина и др., ред. М. – 2017. – С. 161.
7. Громова, О.А. Полногеномный анализ сайтов связывания рецептора витамина D указывает на широкий спектр потенциальных применений витамина D в терапии. / О.А. Громова, И.Ю. Торшин, В.Б. Спиричев. // Медицинский совет. – 2016. – №1. – С. 12 – 21.
8. Досимов, Ж.Б. Полиморфизм рецептора витамина D и бронхиальная астма. / Ж.Б. Досимов, А.Ж. Досимов, Н.А. Губай, Б.А. Курманалин. // Эффективная фармакотерапия. – 2020. – Т. 16. – №10. – С. 16 – 18.
9. Долбня, С.В. Особенности обеспеченности витамином D детей с муковисцидозом, проживающих на юге России в летнее время. / С.В.

- Долбня, А.А., Дятлова, Л. Я. Климов и др. // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2020. – Т. 15. – №2. – С. 215 – 219.
10. Захарова, И.Н. Результаты многоцентрового когортного исследования «РОДНИЧОК» по изучению недостаточности витамина D у детей раннего возраста в России. / И.Н. Захарова, С.В. Мальцев, Т.Э. Боровик, и др. // Педиатрия. – 2015. – Т. 94. – №1. – С. 62 – 67.
11. Захарова, И.Н. Дифференцированный подход к коррекции низкого статуса витамина D у девочек-подростков г. Москвы. / И.Н. Захарова, Е.А. Соловьева, Т.М. Творогова, Н.Г. Сугян. // Медицинский совет. – 2021. – №17. – С. 256 – 263.
12. Захарова, И.Н. Недостаточность витамина D у подростков: результаты круглогодичного скрининга в Москве. / И.Н. Захарова, Т.М. Творогова, О.А. Громова, и др. // Педиатрическая фармакология. – 2015. – №5. – С. 528 – 531.
13. Ильенкова, Н.А. Обеспеченность витамином D детей с муковисцидозом в Российской Федерации в зимнее время года. / Н.А. Ильенкова, Л.Я. Климов, Е.К. Жекайте и др. // Сибирское медицинское обозрение. – 2019. – №2. – С. 29 – 36.
14. Карзакова, Л.М. Особенности цитокинового статуса при различных вариантах гломерулонефрита. / Л.М. Карзакова, О.И. Автономова, И.М. Степанова и др. // Клин.лаб. диагностика. – 2015. – №6. – С. 33 – 36.
15. Каронова, Т.Л. Уровень обеспеченности витамином D у жителей Северо-Западного региона РФ и значение дефицита витамина D для здоровья. / Т.Л. Каронова, Е.П. Михеева, И.Л. Никитина, и др. // Остеопороз и остеопатии. – 2016. – №2. – С. 45 – 46.
16. Климов, Л.Я. Статус витамина D у детей Юга России в осенне-зимнем периоде года. / Л.Я. Климов, И.Н. Захарова, В.А. Курьянинова, и др. // Медицинский совет. – 2015. – Т. 14. – №3. – С. 17 – 26.
17. Клинические рекомендации «Инфекция мочевыводящих путей». – 2021. – С. 33.

18. Клинические рекомендации «Кистозный фиброз (муковисцидоз)». – 2021. – С. 225.
19. Клинические рекомендации «Ожирение у детей и подростков». – 2021. – С. 38.
20. Клинические рекомендации «Тиреоидиты у детей». – 2021. – С. 49.
21. Клинические рекомендации «Юношеский артрит у детей». – 2017. – С. 33.
22. Клинические рекомендации Целиакия. – 2021. – С. 38.
23. Клинические рекомендации. Сахарный диабет. – 2021. – С. 88.
24. Клинические рекомендации. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков. – 2021. – С. 122.
25. Кондратьева, Е.И. Национальный консенсус (2-е издание). Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия. / Е.И. Кондратьева, Н.Ю. Каширская, Н.И. Капранов. // М.: ООО «Компания БОРГЕС». – 2018, – С. 356.
26. Кондратьева, Е.И. Национальный консенсус. Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия. / Е.И. Кондратьева, Н.Ю. Каширская, Н.И. Капранов. // М.: ООО «Компания БОРГЕС». – 2016, – С. 205.
27. Конради, А. О. Эпигенетические механизмы в становлении и прогрессировании артериальной гипертензии и ее осложнений. / А. О. Конради. // Артериальная гипертензия. – 2015. – Т. 21. – №6. – С. 559 – 566.
28. Клинические рекомендации «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам». – 2018. – С. 58.
29. Козлов, А.И. Полиморфизм гена рецептора витамина D (*VDR*) в выборках населения Европейской России и Приуралья. / А.И. Козлов, Г.Г. Вершубская, М.А. Негашева // Пермский медицинский журнал. – 2016. – №5. – С. 60 – 66.
30. Лесняк, О.М. Актуальные вопросы диагностики и лечения остеопороза у мужчин в амбулаторной практике. / О.М. Лесняк. // Russian Family Doctor. – 2017. –Т. 21. – №1. – С.39 – 44.

31. Мальцев, С.В. Современные аспекты применения витамина D в клинической практике. / С.В. Мальцев. // РМЖ. Мать и дитя. – 2022. – Т. 5. – №3. – С. 244 – 252.
32. Мальцев, С.В. Современные данные о витамине D — метаболизм, роль в организме, особенности применения в практике врача. / С.В. Мальцев. // Практическая медицина. – 2020. – Т. 18. – №4. – С. 8 – 22.
33. Мальцев, С.В. Обеспеченность витамином D детей раннего возраста из группы медико-социального риска. / С.В.Мальцев, А.М. Закирова, Г.Ш. Мансурова // Практическая медицина. – 2016. –№1. – С.29–37.
34. Мысливец, М.Г. Роль полиморфизма гена рецептора витамина D в патогенезе ювенильного ревматоидного артрита. / М.Г.Мысливец, Н.С. Парамонова, Т.Л. Степура // Медицинские новости. – 2017. – №9. – С.72-74
35. Мельниченко, Г.А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. / Г.А. Мельниченко, Ж.Е. Белая, Л.Я. Рожинская, Н.В. Торопцова, Л.И. Алексеева, Е.В. Бирюкова и соавт. / Проблемы эндокринологии. –2017. – Т. 63. – №6. – С. 392-426.
36. Мельниченко, Г.А. Профилактика и лечение дефицита витамина D: выбор оптимального подхода. / Г.А. Мельниченко, Л.С. Намазова-Баранова, О.А. Громова, и др. // Вопросы современной педиатрии. – 2021. – Т. 20. – №4. – С. 338 – 345.
37. Мальцев, С.В. Витамин D: новое время, новый взгляд. / С.В. Мальцев, Г.Ш. Мансурова // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99. – №4. – С. 195-200.
38. Методические рекомендации «Таргетная терапия кистозного фиброза (муковисцидоза)» – 2022, – С. 78.
39. Мозжухина, М.В. Обеспеченность витамином D детей первых трех лет жизни, проживающих в Москве. Профилактика и коррекция его недостаточности. / М.В. Мозжухина, И.Н. Захарова. // Медицинский совет. – 2019. – №11. – С. 42 – 49.

40. Морозов, А.М. Актуальные маркеры воспаления в клинической практике. / А.М. Морозов, Т.В. Сороковикова, С.В. Жуков, и др. // Современные проблемы науки и образования. – 2022. – №3. – С. 23 – 34.
41. Национальная программа Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции / Союз педиатров России [и др.]. — М.: ПедиатрЪ, 2018. — 96 с.
42. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи пациентам с врожденными и (или) наследственными заболеваниями» *Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21.04.2022 № 274н*
43. Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов». Клинические рекомендации «Дефицит витамина D». 2021. (Электронный ресурс.) URL: https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/kr_deficit_vitamina_d_2021.pdf (дата обращения: 09.05.2023)
44. Подчерняева, Н.С. Обеспеченность витамином D детей с ревматическими заболеваниями. / Н.С. Подчерняева, Н.А. Геппе, А.А. Ивина, О.В. Шпитонкова. // Вопросы практической педиатрии. – 2018. – Т. 13. – №5. – С.18 – 23.
45. Пузырёв, В.П. Генетический взгляд на феномен сочетанных заболеваний человека. / В.П. Пузырёв, М.Б. Фрейдин. // Acta Naturae. – 2009. – Т. 1. – №3. – С. 57 – 63.
46. Петрушкина, А.А. Эпидемиология дефицита витамина D в Российской Федерации. / А.А. Петрушкина, Е.А. Пигарова, Л.Я. Рожинская. // Остеопороз и остеопатии. – 2018. – Т. 21. – №3. – С. 15 – 20.
47. Пигарова, Е.А. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. / Е.А. Пигарова, Л.Я. Рожинская, Ж.Е. Белая, и др. // Проблемы Эндокринологии. – 2016. – Т. 62. – №4. – С. 60 – 84.

48. Пузырёв, В.П. Генетика синтропии «атопический марш». / В.П. Пузырёв, Е.Ю. Брагина, М.Б. Фрейдин. // Сибирский научный медицинский журнал. – 2020. – Т. 40. – №5. – С. 4 – 17.
49. Радаева, О.А. Изменение содержания цитокинов семейства IL1 в крови больных эссенциальной гипертензией после COVID-19 / О.А. Радаева, А.С. Симбирцев, Ю.А. Костина, и др. // Вестник РГМУ. – 2021. – №3. – С. 25 – 31.
50. Ризванова, Ф.Ф. Генетическая диагностика: полиморфизм генов цитокинов / Ф.Ф. Ризванова, О.И. Пикуза, Р.А. Файзуллина, и др. // Практическая медицина. – 2010. – Т.6, – №45. – С. 41–43
51. Суплотова, Л.А. Статус витамина D у жителей Тюменского региона. / Л.А. Суплотова, В.А. Авдеева, Л.Я. Рожинская. // Ожирение и метаболизм. – 2019. – Т.16, – №2. – С. 69–74
52. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза МЗ РФ. Проблемы эндокринологии. – 2018. – Т. 63, – №6. – С. 41–43.
53. Юденкова, О.А. Обеспеченность витамином D детей, перенесших онкологическое заболевание / О.А. Юденкова, Н.Ю. Крутикова, А.Ф. Карелин, Е.В. Жуковская // Педиатрический вестник Южного Урала. – 2019. – №2. – С. 51-57.
54. Юдина, Т.В. Сааркопсель Л.М., Крючкова Е.Н. и др. Способ диагностики нарушения цитокинового баланса организма человека. Патент на изобретение №2463609. Бюлл. №28 от 10.10.2012.
55. Ablamunits, V. Synergistic reversal of type 1 diabetes in NOD mice with anti-CD3 and interleukin-1 blockade: evidence of improved immune regulation / V. Ablamunits, O. Henegariu, J.B. Hansen et al. // Diabetes. – 2012. – Vol.61. – № 1. – P. 145–154.
56. Adams, J.S. Vitamin d-directed rheostatic regulation of monocyte antibacterial responses / J.S. Adams, S. Ren, P.T. Liu, et al. // J. Immunol. – 2009. – Vol.182. – №5. – P. 4289–4295.

57. Adegoke, S.A. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and inflammatory cytokines in paediatric sickle cell disease / S.A. Adegoke, O.S. Smith, A.D. Adekile, M.S. Figueiredo // *Cytokine*. – 2017. – Vol. 96. – № 8. – P. 87 – 93.
58. Adib-Conquy, M. Neutrophils in cystic fibrosis display a distinct gene expression pattern / M. Adib-Conquy, T. Pedron, A.F. Petit-Bertron, et al. // *Mol. Med.* – 2008. – Vol.14. – №1. P. 36 – 44.
59. Abouzeid, M. Genetic Determinants of Vitamin D-Related Disorders; Focus on Vitamin D Receptor / M. Abouzeid, Karazniewicz-Lada M., Glowka F. // *Curr. Drug. Metab.* – 2018. – Vol. 19. – №12. P. 1042–1052.
60. Agrawal, T. Calcitriol decreases expression of importin α 3 and attenuates RelA translocation in human bronchial smooth muscle cells / T. Agrawal, GK Gupta, DK J Agrawal. // *Clin Immunol.* – 2012. – Vol.32. – №5. P. 1093 – 1103.
61. Ahmed, A.E. Vitamin D receptor rs7975232, rs731236 and rs1544410 single nucleotide polymorphisms, and 25-hydroxyvitamin D levels in Egyptian children with type 1 diabetes mellitus: effect of vitamin D co-therapy./A.E. Ahmed, H.M. Sakhr, M.H. Hassan, M.I. El-Amir, H.H. Ameen // *Diabetes Metab Syndr Obes.* – 2019. – Vol.12. – №5. – P. 703 – 716.
62. Aibana, O. Vitamin D status and risk of incident tuberculosis disease: A nested case-control study, systematic review, and individual-participant data meta-analysis / O. Aibana, J.B. Bellido-Blasco, R. Bhosale, et al. // *PLoS* – 2019. – Vol.16. – №7. – P. 668 – 681.
63. Attur, M. Interleukin 1 receptor antagonist (*IL1RN*) gene variants predict radiographic severity of knee osteoarthritis and risk of incident disease. / M. Attur, H. Zhou, J. Samuels, et al. // *Ann Rheum Dis.* 2020 Mar;79(3):400-407. – 2020. – Vol.79. – №3. – P. 400 – 407.
64. Al Haj-Mahmoud, S.A. Vitamin d deficiency and rs731236 (Taq1) vitamin D receptor gene polymorphism as possible risk factors for rheumatoid arthritis and osteoarthritis. / S.A. Al Haj-Mahmoud, M. Fayiz-Atoum, H.M. Al-Houran, S.

- Bateineh, S. Abderrahman, F. Alzoughool // *Acta Med. Mediterr.* – 2018. – Vol.34. – №4. – P. 209 – 213.
65. Alathari, B.E. Vitamin D pathway-related gene polymorphisms and their association with metabolic diseases: A literature review / B.E. Alathari, A.A. Sabta, C.A. Kalpana, K.S. Vimalaswaran // *J. Diabetes Metab. Disord.* – 2020. – Vol.19. – №2. – P. 1701 – 1729.
66. Albarrak, M. Diagnosis and management of community-acquired urinary tract infection in infants and children: Clinical guidelines endorsed by the Saudi Pediatric Infectious Diseases Society (SPIDS). / M. Albarrak, O. Alzomor, R. Almaghrabi, et al. // *Int. J. Pediatr. Adolesc. Med.* – 2021. – Vol.8. – №2. – P. 57 – 67.
67. Al-Daghri, N.M., Association of VDR-gene variants with factors related to the metabolic syndrome, type 2 diabetes and vitamin D deficiency / N.M. Al-Daghri, O.S. Al-Attas, K.M. Alkharfy et al. // *Gene.* – 2014. – Vol.542. – №2. – P. 129 – 133.
68. Al-Daghri, Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with obesity and inflammosomal activity / N.M. Al-Daghri, F.R. Guerini, O.S. Al-Attas, et al. // *PLoS One.* – 2017. – Vol.12. – №9. – P. e102141.
69. Al-Hazmi, A.S. Vitamin D receptor gene polymorphisms as a risk factor for obesity in Saudi men. *Electron Physician* / A.S. Al-Hazmi, M.M. Al-Mehmadi, S.M. Al-Bogami, et al. // – 2017. – Vol.9. – №10. – P. 5427-5433.
70. Ambite, I. Molecular Basis of Acute Cystitis Reveals Susceptibility Genes and Immunotherapeutic Targets / I. Ambite, M. Puthia, K. Nagy, et al. // *PLoS Pathog.* – 2016. – Vol.12. – №10. – P. e1005848.
71. Ambite, I. Molecular determinants of disease severity in urinary tract infection / I. Ambite, D. Butler, MLY Wan, T. Rosenblad, T.H. Tran, S.M. Chao, C. Svanborg // *Nat. Rev. Urol.* – 2021. – Vol.15. – №7. – P. 1-19.
72. Amrein, K. Effect of high-dose vitamin D3 on hospital length of stay in critically ill patients with vitamin D deficiency: The VITdAL-ICU randomized clinical trial

- / K. Amrein, C. Schnedl, A. Holl, et al. // JAMA – 2014. – Vol.312. – №7. – P. 1520–1530.
73. Andersson, P. Molecular mechanisms of IL-33-mediated stromal interactions in cancer metastasis / P. Andersson, Y. Yang, K. Hosaka, et al. // JCI Insight. – 2018. – Vol.20. – №3. – P. 469–478.
74. Andrukhova, O. Vitamin D is a regulator of endothelial nitric oxide synthase and arterial stiffness in mice / O. Andrukhova, S. Slavic, U. Zeitz, et al. // Mol. Endocrinol. – 2014. – Vol.28. – №4. – P. 53–64.
75. Angel, B. The association of VDR polymorphisms and type 2 diabetes in older people living in community in Santiago / B. Angel, L. de Chile Lera, C. Márquez, C. Albala // Nutr. Diabetes. – 2015. – Vol.8. – №1. – P. 31-36.
76. Anquetil, F., Alpha cells, the main source of IL-1 β in human pancreas / F. Anquetil, S. Sabouri, C. Thivolet et al. // J. Autoimmun. – 2017. – Vol.81. – №7. – P. 68-73.
77. Apte, R.N., Is interleukin-1 a good or bad 'guy' in tumor immunobiology and immunotherapy? / R.N.Apte, E.Voronov // Immunol. Rev. – 2008. – Vol.7. – №4. – P. 222-241.
78. Arif, S. Assessing effector T cells in type 1 diabetes / S. Arif, I. Pujol-Autonell, M. Eichmann // Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes. – 2020. – Vol.27. – №4. – P. 240-247.
79. Arikoglu, T. The association of vitamin D, cathelicidin, and vitamin D binding protein with acute asthma attacks in children / T. Arikoglu, S. Kuyucu, E. Karaismailoglu, S.B. Batmaz, S. Balci // Allergy Asthma Proc. – 2015. – Vol.36. – №1. – P. 51–58.
80. Atteveld, J.E. Vitamin D supplementation for children with cancer: A systematic review and consensus recommendations. / J.E. Atteveld, I.E. Verhagen, van den Heuvel-Eibrink MM, van Santen HM, van der Sluis IM, Di Iorgi N, Simmons JH, Ward LM, Neggers SJCMM. // Cancer Med.– 2021. – Vol.13. – №10. – P. 4177–4194.

81. Arshi, S. The effects of vitamin D supplementation on airway functions in mild to moderate persistent asthma / S Arshi, M Fallahpour, M Nabavi, et al.// Ann Allergy Asthma Immunol. – 2014. – Vol.34. - №11. P.404–409.
82. Aziz, D.A. Vitamin D status and pulmonary exacerbations in children and adolescents with cystic fibrosis: Experience from a tertiary care center. / D.A. Aziz, S.K. Fatima, H. Iftikhar, et al. // Lung India. – 2021. – Vol.38. – №4. – P. 326–329.
83. Ashok, N. Association of vitamin D gene polymorphisms in children with asthma / N. Ashok, R. Kirubakaran, R. Saraswathy. // A systematic review. Heliyon. – 2020. – Vol. – №9. – P. 12–16.
84. Aslam, M.M. Vitamin D as a Principal Factor in Mediating Rheumatoid Arthritis-Derived Immune Response / M.M. Aslam, P. John, A. Bhatti, S. Jahangir, M.I. Kamboh. // Biomed. Res. Int. – 2019. – Vol.1 – №2. – P. 10–13.
85. Ataie-Jafari, A. A randomized placebo-controlled trial of alphacalcidol on the preservation of beta cell function in children with recent onset type 1 diabetes. / A. Ataie-Jafari, S.C. Loke, A.B. Rahmat, et. al.// Clin. Nutr. – 2013. – Vol.32 – №2. – P. 911–917.
86. Atlasy, N. Single cell transcriptomic analysis of the immune cell compartment in the human small intestine and in Celiac disease. / N. Atlasy, A. Bujko, E.S. Bækkevold, et. al. // Nat Commun. – 2022. – Vol.13 – №10. – P. 11–18.
87. Averna, M. Revisiting the Role of Leukocytes in Cystic Fibrosis. / M. Averna, P. Melotti, C. Sorio. // Cells. – 2021. – Vol.10 – №12. – P. 4–6.
88. Awasthi, N. Role of *VDR* gene polymorphisms with community acquired pneumonia in North Indian children: a case-control study. / N. Awasthi, S. Awasthi, S. Pandey. // Int J Mol Epidemiol Genet. – 2021. – Vol.12 – №2. – P. 1–8.
89. Bagheri-Hosseiniabadi, Z. Vitamin D receptor (*VDR*) gene polymorphism and risk of rheumatoid arthritis (RA): systematic review and meta-analysis. / Z. Bagheri-Hosseiniabadi, D. Imani, H. Yousefi, M. Abbasifard. // Clin Rheumatol. – 2020. – Vol.39 – №12. – P. 3555–3569.

90. Bahrami, A. Genetic and epigenetic factors influencing vitamin D status. / A. Bahrami, H.R. Sadeghnia, S.A. Tabatabaeizadeh, et. Al. // *J Cell Physiol.* – 2020. – Vol.233 – №5. – P. 4033–4043.
91. Bain, C.C. Origin, Differentiation, and Function of Intestinal Macrophages. / C.C. Bain, A. Schridde. // *Front Immunol.* – 2018. – Vol.2733 – №9. – P. 43–49.
92. Baiz, N. EDEN Mother-Child Cohort Study Group Cord serum 25-hydroxyvitamin D and risk of early childhood transient wheezing and atopic dermatitis. / N. Baiz, P. Dargent-Molina, J.D. Wark, J.C. Souberbielle, I. Annesi-Maesano. // *J Allergy Clin Immunol.* – 2014. – Vol.133 – №4. – P. 147–153.
93. Balazs, A. Mucus obstruction and inflammation in early cystic fibrosis lung disease: emerging role of the IL-1 signaling pathway. / A. Balazs, M.A. Mall. // *Pediatr Pulmonol.* – 2019. – Vol.54 – №3. – P. 5–12.
94. Banerjee, A. Vitamin D and glucocorticoids differentially modulate chemokine expression in human airway smooth muscle cells / A. Banerjee, G. Damera, R. Bhandare, et al. // *Br. J. Pharmacol.* – 2008. – Vol.155. – №1. – P. 84–92.
95. Bardoń, A. Cystic fibrosis. Carbohydrate metabolism in CF and in animal models for CF. *Acta Paediatr Scand Suppl.* – 1987. – Vol.332. – №1. – P. 1–30.
96. Beard, J.A. Vitamin D and the anti-viral state. / J.A. Beard, A. Bearden, R. Striker. // *J. Clin. Virol.* – 2011. – Vol.50. – №1. – P. 194–200.
97. Bendardaf, R. Incidence and Clinicopathological Features of Breast Cancer in the Northern Emirates: Experience from Sharjah Breast Care Center. / R. Bendardaf, F. Saheb Sharif-Askari, N. Saheb Sharif-Askari, et. al. // *Int J Womens Health.* – 2020. – Vol.12. – №10. – P. 893–899.
98. Benn, B.S. Active intestinal calcium transport in the absence of transient receptor potential vanilloid type 6 and calbindin-D9k. / B.S. Benn, D. Ajibade, A. Porta, et. al. // *Endocrinology.* – 2008. – Vol.149. – №6. – P. 3196–3205.
99. Berchtold, L. Cytokines and pancreatic β -cell apoptosis. / L. Berchtold, M. Prause, J. Størling, T. Mandrup-Poulsen // *Adv Clin Chem.* – 2016. – Vol.75. – №4. – P. 99–158.

100. Bergamaschi, G. Pathogenesis, diagnosis and treatment of anaemia in immune-mediated gastrointestinal disorders. / G. Bergamaschi, A. Di Sabatino, G.R. Corazza. // *Br. J. Haematol.* – 2018. – Vol.182. – №6. – P. 319–329.
101. Berlanga-Taylor, AJ. An integrated approach to defining genetic and environmental determinants for major clinical outcomes involving vitamin D. / A.J. Berlanga-Taylor, J.C. Knight. // *Mol Diagn Ther.* – 2014. – Vol.18. – №3. – P. 261–272.
102. Bernardes, M. AB0272 Bsmi and Foki VDR Gene Polymorphisms Influence Disease Activity in Established Rheumatoid Arthritis Patients. / M. Bernardes, J.C. Machado, D. Gonçalves, et al. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2014. – Vol.73. – №2. – P. 894.
103. Bienertova-Vasku, J. Allelic variants in vitamin D receptor gene are associated with adiposity measures in the central-European population. / J. Bienertova-Vasku, F. Zlamal, A. Pohorala, et. al. // *BMC Med Genet.* – 2017. – Vol.18. – №1. – P. 90.
104. Bikle, D.D. Vitamin D Binding Protein, Total and Free Vitamin D Levels in Different Physiological and Pathophysiological Conditions. / D.D. Bikle, J. Schwartz. // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* – 2019. – Vol.1. – №10. – P. 317.
105. Binh, T.Q. Correlations between genetic variance and adiposity measures, and gene x gene interactions for obesity in postmenopausal Vietnamese women. / T.Q. Binh, Y. Nakahori, V.T. Hien, et. al. // *J Genet.* – 2011. – №90. – P. 1–9.
106. Bird, S. Evolution of interleukin-1beta. / S. Bird, J. Zou, T. Wang, et. al. // *Cytokine Growth Factor Rev.* – 2002. – Vol.13. – №6. – P. 483–502.
107. Bornfeldt, K.E. Insulin resistance, hyperglycemia, and atherosclerosis. / K.E. Bornfeldt, I. Tabas. // *Cell Metab.* – 2011. – Vol.14. – №5. – P. 575–585.
108. Bosse, Y. 1alpha,25-dihydroxy-vitamin D3 stimulation of bronchial smooth muscle cells induces autocrine, contractility, and remodeling processes. / Y. Bosse, K. Maghni, T.J. Hudson. // *Physiological genomics.* – 2007. – №29. – P. 161–168.

109. Brehm, J.M. Serum vitamin D levels and severe asthma exacerbations in the Childhood Asthma Management Program study. / J.M. Brehm, B. Schuemann, A.L. Fuhlbrigge. // *J Allergy Clin Immunol.* – 2010. – №126. – P. 52–58.
110. Brennan, S. Alveolar macrophages and CC chemokines are increased in children with cystic fibrosis. / S. Brennan, P.D. Sly, C.L. Gangell, et. al. // *Eur Respir J.* 2009 Sep; 34(3):655-61. – 2009. – Vol.34. – №3. – P. 655–661.
111. Briukhovetska, D. Interleukins in cancer: from biology to therapy. / D. Briukhovetska, J. Dörr, S. Endres, et. al. // *Nat Rev Cancer.* – 2021. – Vol.21. – №8. – P. 481–499.
112. Brouwer-Brolsma, E.M. Relative importance of summer sun exposure, vitamin D intake, and genes to vitamin D status in Dutch older adults: The B-PROOF study. / E.M. Brouwer-Brolsma, AMM. Vaes, N.L. van der Zwaluw, et al. // *J Steroid Biochem Mol Biol.* – 2016. – Vol.164. – №10. – P. 168–176.
113. Broz, P. Inflammasomes: mechanism of assembly, regulation and signalling. / P. Broz, V.M. Dixit. // *Nat Rev Immunol.* – 2016. – Vol.16. – №7. – P. 407–420.
114. Bruni, D. The immune contexture and Immunoscore in cancer prognosis and therapeutic efficacy. / D. Bruni, H.K. Angell, J. Galon. // *Nat Rev Cancer.* – 2020. – Vol.20. – №11. – P. 662–680.
115. Butler, DSC. Neuroepithelial control of mucosal inflammation in acute cystitis. / DSC. Butler, I. Ambite, K. et. al. // *Sci Rep.* – 2018. – Vol.8. – №1. – P. 110–115.
116. Camargo, C.A. Cord-blood 25-hydroxyvitamin D levels and risk of respiratory infection, wheezing, and asthma. / C.A. Camargo, T. Ingham, K. Wickens. // *Jr. Pediatrics.* – 2011. – №127. – P. 180–187.
117. Campbell, J.N. A molecular census of arcuate hypothalamus and median eminence cell types. / J.N. Campbell, E.Z. Macosko, H. Fenselau, et. al. // *Nat Neurosci.* – 2017. – Vol.20. – №3. – P. 484–496.

118. Cannell, J.J. Epidemic influenza and vitamin D. / J.J. Cannell, R. Vieth, J.C. Umhau, et. al. // *Epidemiol. Infect.* – 2006. – №134. – P. 1129–1140.
119. Cantin, A.M. Inflammation in cystic fibrosis lung disease: pathogenesis and therapy. / A.M. Cantin, D. Hartl, M.W. Konstan, J.F. Chmiel. // *J Cyst Fibros.* – 2015. – Vol.14. – №4. – P. 419–430.
120. Cantorna, M.T. Vitamin D and 1,25(OH)₂D regulation of T cells. / M.T. Cantorna, L. Snyder, Y.D. Lin, L. Yang. // *Nutrients.* – 2015. – №7. – P. 3011–3021.
121. Cantorna, M.T. Vitamin D, invariant natural killer T-cells and experimental autoimmune disease. / M.T. Cantorna, J. Zhao, L. Yang. // *Proc. Nutr. Soc.* – 2012. – №71. – P. 62–66.
122. Cardoso-Silva, D. Intestinal Barrier Function in Gluten-Related Disorders. / D. Cardoso-Silva, D. Delbue, A. Itzlinger, et. al. // *Nutrients.* – 2019. – №11. – P. 2325.
123. Castellani C, Malerba G, Sangalli A, Delmarco A, Petrelli E, Rossini M, Assael BM, Mottes M. The genetic background of osteoporosis in cystic fibrosis: association analysis with polymorphic markers in four candidate genes. *J Cyst Fibros.*– 2006. – Vol. 5. – №4. – P. 229–235.
124. Carlberg, C. Primary vitamin D target genes allow a categorization of possible benefits of vitamin D₃ supplementation. / C. Carlberg, S. Seuter, de Mello, et. al. // *PLoS ONE.* – 2013. – №8. – P. 71042.
125. Cassim, R. The role of circulating 25 hydroxyvitamin D in asthma: a systematic review. / R. Cassim, M.A. Russell, C.J. Lodge, et. al. // *Allergy.* – 2015. – №70. – P. 339–354.
126. Castellani, C. ECFS best practice guidelines: The 2018 revision. / C. Castellani, A.J.A. Duff, S.C. Bell, et al. // *J. Cyst. Fibros.* – 2018. – №17. – P. 153–178.
127. Castillo, J.R. Asthma exacerbations: Pathogenesis, prevention, and treatment. / J.R. Castillo, S.P. Peters, W.W. Busse. // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2017. – №5. – P. 918–927.

128. Cena, H. COVID-19 Pandemic as Risk Factors for Excessive Weight Gain in Pediatrics: The Role of Changes in Nutrition Behavior. / H. Cena, L. Fiechtner, A. Vincenti, et. al. // A Narrative Review. *Nutrients*. – 2021. – Vol.13. – №12. – P. 4255.
129. Chakaroun, R.M. Gut Microbiome, Intestinal Permeability, and Tissue Bacteria in Metabolic Disease: Perpetrators or Bystanders? / R.M. Chakaroun, L. Massier, P. Kovacs. // *Nutrients*. – 2020. – №12. – P. 1082.
130. Chambers, E.S. The impact of vitamin D on regulatory T cells. / E.S. Chambers, C.M. Hawrylowicz. // *Curr Allergy Asthma Rep*. – 2011. – Vol.11. – №1. – P. 29–36.
131. Chang, A.C. The effects of cytotoxic necrotizing factor 1 expression in the uptake of *Escherichia coli* K1 by macrophages and the onset of meningitis in newborn mice. / A.C. Chang, S. Krishnan, N.V. Prasadarao. // *Virulence*. – 2016. – Vol.7. – №7. – P. 806–818.
132. Charoenngam, N. Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. / N. Charoenngam, M.F. Holick. // *Nutrients*. – 2020. – Vol.12. – №7. – P. 2097.
133. Charoenngam, N. The ongoing D-lemma of vitamin D supplementation for nonskeletal health and bone health. / N. Charoenngam, A. Shirvani, M.F. Holick. // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes*. – 2019. – №26. – P. 301–305.
134. Charoenngam, N. Vitamin D for skeletal and non-skeletal health: What we should know. / N. Charoenngam, A. Shirvani, M.F. Holick. // *J. Clin. Orthop. Trauma*. – 2019. – №10. – P. 1082–1093.
135. Chaves, F.M. Tumor Necrosis Factor α and Interleukin-1 β Acutely Inhibit AgRP Neurons in the Arcuate Nucleus of the Hypothalamus. / F.M. Chaves, N.S. Mansano, R. Frazão, J Jr. Donato. // *Int J Mol Sci*. – 2020. – Vol.21. – №23. – P. 8928.
136. Chawes, B.L. Cord blood 25(OH)-vitamin D deficiency and childhood asthma, allergy and eczema: the COPSAC2000 birth cohort study. / B.L. Chawes, K. Bønnelykke, P.F. Jensen, et. al. // *PLoS One*. – 2014. – №9. – P. 99856.

137. Chawes, B.L. Effect of vitamin D3 supplementation during pregnancy on risk of persistent wheeze in the offspring: a randomized clinical trial. / B.L. Chawes, K. Bonnelykke, J. Stokholm, et al. // JAMA. – 2016. – №315. – P. 353–361.
138. Chen, S. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation. / S. Chen, G.P. Sims, X.X. Chen, et al. J. Immunol. – 2007. – №179. – P. 1634–1647.
139. Christakos, S. Vitamin D endocrine system and the intestine. / S. Christakos, L. Lieben, R. Masuyama, G. Carmeliet. // Bonekey Rep. – 2014. – №3. – P. 496.
140. Christakos, S. Vitamin D biology revealed through the study of knockout and transgenic mouse models. / S. Christakos, T. Seth, J. Hirsch, et al. // Annu Rev Nutr. – 2013. – №33. – P. 71–85.
141. Clarke, E.A. Assessing arthritis in the context of cystic fibrosis. / E.A. Clarke, P. Watson, J.E. Freeston, et al. // Pediatr Pulmonol. – 2019. – Vol.54. – №6. – P. 770–777.
142. Clazure, M. Intracellular chloride concentration changes modulate IL-1beta expression and secretion in human bronchial epithelial cultured cells. / M. Clazure, A.G. Valdivieso, M.M. Massip-Copiz, et al. // J Cell Biochem. – 2017. – Vol.118. – №8. – P. 2131–2140.
143. Coburn, B. Lung microbiota across age and disease stage in cystic fibrosis. / B. Coburn, P.W. Wang, J. Diaz Caballero, et al. // Sci Rep. – 2015. – №5. – P. 10241.
144. Cocco, E. Vitamin D responsive elements within the HLA-DRB1 promoter region in Sardinian multiple sclerosis associated alleles. / E. Cocco, A. Meloni, M.R. Murru, et al. // PLoS ONE. – 2012. – №7. – P. 41678.
145. Colotta, F. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability. / F. Colotta, P. Allavena, A. Sica, C. Garlanda, A. Mantovani. // Carcinogenesis. – 2009. – Vol.30. – №7. – P. 1073–1081.

146. Colston, K. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ and malignant melanoma: the presence of receptors and inhibition of cell growth in culture. / K. Colston, M.J. Colston, D. Feldman. // *Endocrinology*. – 1981. – Vol.108. – №3. – P. 1083 – 1086.
147. Coussens, L.M. Inflammation and cancer. / L.M. Coussens, Z. Werb. // *Nature*. – 2002. – Vol.420. – №6917. – P. 860 – 867.
148. Cui, M. Villin promoter-mediated transgenic expression of transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 6 (TRPV6) increases intestinal calcium absorption in wild-type and vitamin D receptor knockout mice. / M. Cui, Q. Li, R. Johnson, J.C. Fleet. // *J Bone Miner Res*. – 2012. – Vol.27. – №10. – P. 2097 – 2107.
149. Cui, C. Vitamin D receptor activation regulates microglia polarization and oxidative stress in spontaneously hypertensive rats and angiotensin II-exposed microglial cells: Role of renin-angiotensin system. / C. Cui, P. Xu, G. Li, et al. // *Redox Biol*. – 2019. – №26. – P. 101295.
150. Culhane, S. Malnutrition in cystic fibrosis: a review. / S. Culhane, C. George, B. Pearo, E. Spoede. // *Nutr Clin Pract*. – 2013. – Vol.28. – №6. – P. 676 – 683.
151. Caforou, M. Transcriptomics for child and adolescent tuberculosis. / M. Caforou, C. Broderick, O. Vito, et al. // *Immunol Rev*. – 2022. – Vol.309. – №1. – P. 97 – 122.
152. da Silva, S.J.R. Two Years into the COVID-19 Pandemic: Lessons Learned. / S.J.R. da Silva, J.C.F. do Nascimento, R.P. Germano Mendes, et al. // *ACS Infect Dis*. – 2022. – Vol.8. – №9. – P. 1758 – 1814.
153. Dahl, B. Plasma concentration of Gc-globulin is associated with organ dysfunction and sepsis after injury. / B. Dahl, F.V. Schiodt, P. Ott, et al. // *Crit. Care Med*. – 2003. – №31. – P. 152 – 156.
154. Daley, P. Adjunctive vitamin D for treatment of active tuberculosis in India: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. / P. Daley, V. Jagannathan, K.R. John, et al. // *Lancet Infect. Dis*. – 2015. – №15. – P. 528 – 534.

155. Damera, G. Vitamin D inhibits growth of human airway smooth muscle cells through growth factor-induced phosphorylation of retinoblastoma protein and checkpoint kinase 1 / G. Damera, H.W. Fogle, P. Lim, et al. // *Jr. Br J Pharmacol.* – 2009. – Vol.158. – №6. – P. 1429 – 1441.
156. Dankers, W. Vitamin D in Autoimmunity: Molecular Mechanisms and Therapeutic Potential. / W. Dankers, E.M. Colin, J.P. van Hamburg, E. Lubberts. // *Front Immunol.* – 2016. – №7. – P. 697.
157. Das, S. Chromosome 17q21 genes ORMDL3 and GSDMB in asthma and immune diseases. / S. Das. // *Adv. Immunol.* – 2017. – №135. – P. 1 – 52.
158. Das, S. GSDMB induces an asthma phenotype characterized by increased airway responsiveness and remodeling without lung inflammation. / S. Das, M. Miller, A.K. Beppu, et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2016. – №113. – P. 13132 – 13137.
159. de Haan, K. Vitamin D deficiency as a risk factor for infection, sepsis and mortality in the critically ill: Systematic review and meta-analysis. / K. de Haan, A.B.J. Groeneveld, H.R.H. de Geus, M. Egal, A. Struijs. // *Crit. Care.* – 2014. – №18. – P. 660.
160. Delbue, D. Celiac Disease Monocytes Induce a Barrier Defect in Intestinal Epithelial Cells. / D. Delbue, D. Cardoso-Silva, F. Branchi, et al. // *Int J Mol Sci.* – 2019. – Vol.20. – №22. – P. 5597.
161. Deng, Qi-Fei. Vitamin D and urinary tract infection: a systematic review and meta-analysis. / Qi-Fei. Deng, H. Chu, W. Zhu, et al. // *Ann Clin Lab Sci.* – 2019. – №49. – P. 134 – 142.
162. Denlinger, L.C. Exacerbation-prone asthma. / L.C. Denlinger, P. Heymann, R. Lutter, J.E. Gern. // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* – 2020. – №8. – P. 474 – 482.
163. Di Palmo, E. The Predictive Role of Biomarkers and Genetics in Childhood Asthma Exacerbations. / E. Di Palmo, E. Cantarelli, A. Catelli, et al. // *Int J Mol Sci.* – 2021. – Vol.22. – №9. – P. 4651.

164. Di Rosa, M. Vitamin D3: a helpful immuno-modulator. / M. Di Rosa, M. Malaguarnera, F. Nicoletti, L. Malaguarnera. // *Immunology*. – 2011. – Vol.134. – №2. – P. 123 – 139.
165. Di Spigna, G. Vitamin D receptor polymorphisms as tool for early screening of severe bone loss in women patients with rheumatoid arthritis. / G. Di Spigna, A. Del Puente, B. Covelli, et al. // *Eur. Rev. Med. Pharmacol.* – 2016. – №20. – P. 4664 – 4669.
166. Di Ceglie, I. S100A8/A9 is not essential for the development of inflammation and joint pathology in interleukin-1 receptor antagonist knockout mice. / I. Di Ceglie, van Lent PLEM, E.J.W. Geven, et al. // *Arthritis Res Ther.* – 2021. – Vol.23. – №1. – P. 216.
167. Dietz, W. Obesity and its Implications for COVID-19 Mortality. / W. Dietz, C. Santos-Burgoa. // *Obesity*. – 2020. – №28. – P. 1005.
168. Dinarello, C.A. Why not treat human cancer with interleukin-1 blockade? / C.A. Dinarello. // *Cancer Metastasis Rev.* – 2010. – Vol.29. – №2. – P. 317 – 329.
169. Dinarello, C.A. Biologic basis for interleukin-1 in disease. / C.A. Dinarello. // *Blood*. – 1996. – Vol.87. – №6. – P. 2095 – 2147.
170. Dinarello, C.A. Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family. / C.A. Dinarello. // *Annu Rev Immunol.* – 2009. – №27. – P. 519 – 550.
171. Dinarello, C.A. The IL-1 family of cytokines and receptors in rheumatic diseases. / C.A. Dinarello. // *Nat Rev Rheumatol.* – 2019. – Vol.15. – №10. – P. 612 – 632.
172. Ditsch, N. The association between vitamin D receptor expression and prolonged overall survival in breast cancer. / N. Ditsch, B. Toth, D. Mayr, et al. // *J Histochem Cytochem.* – 2012. – Vol.60. – №2. – P. 121 – 129.
173. Dmitrieva-Posocco, O. Cell-Type-Specific Responses to Interleukin-1 Control Microbial Invasion and Tumor-Elicited Inflammation in Colorectal Cancer. / O. Dmitrieva-Posocco, A. Dzutsev, D.F. Posocco, et al. // *Immunity*. – 2019. – Vol.50. – №1. – P. 166 – 180.

174. Dorjgochoo, T. Genetic variants in vitamin D metabolism-related genes and body mass index: analysis of genome-wide scan data of approximately 7000 Chinese women. / T. Dorjgochoo, J. Shi, Y.T. Gao, et al. // *Int J Obes (Lond)*. – 2012. – Vol.36. – №9. – P. 1252 – 1255.
175. Du, R. Genome-wide association study reveals class I MHC–restricted T cell–associated molecule gene (CRTAM) variants interact with vitamin D levels to affect asthma exacerbations. / R. Du, A.A. Litonjua, K.G. Tantisira, et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2012. – №129. – P. 368 – 373.
176. Duan, S. Vitamin D status and the risk of multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. / S. Duan, Z. Lv, X. Fan, et al. // *Neurosci Lett.* – 2014. – №570. – P. 108 – 113.
177. Dudenkov, D.V. Serum 25-Hydroxyvitamin D Values and Risk of All-Cause and Cause-Specific Mortality: A Population-Based Cohort Study. / D.V. Dudenkov, K.C. Mara, T.M. Petterson, J.A. Maxson, T.D. Thacher. // *Mayo Clin. Proc.* – 2018. – №93. – P. 721 – 730.
178. Duell, B.L. Innate transcriptional networks activated in bladder in response to uropathogenic *Escherichia coli* drive diverse biological pathways and rapid synthesis of IL-10 for defense against bacterial urinary tract infection. / B.L. Duell, A.J. Carey, C.K. Tan, et al. // *J Immunol.* – 2012. – Vol.188. – №2. – P. 781 – 792.
179. Dunn, G.P. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. / G.P. Dunn, A.T. Bruce, H. Ikeda, L.J. Old, R.D. Schreiber. // *Nat Immunol.* – 2002. – Vol.3. – №11. – P. 991 – 998.
180. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The three Es of cancer immunoediting. *Annu Rev Immunol.* – 2004. – №22. – P. 329 – 360.
181. Eckard, A.R. Vitamin D supplementation decreases immune activation and exhaustion in HIV-1-infected youth. / A.R. Eckard, M.A. O’Riordan, J.C. Rosebush, et al. // *Antivir. Ther.* – 2018. – №23. – P. 315 – 324.

182. Edelson, J.D. Vitamin D stimulates DNA synthesis in alveolar type-II cells. / J.D. Edelson, S. Chan, D. Jassal, M. Post, A.K. Tanswell. // *Biochim Biophys Acta*. – 1994. – №1221. – P. 159 – 166.
183. Eggesbo, L.M. Single-cell TCR sequencing of gut intraepithelial gammadelta T cells reveals a vast and diverse repertoire in celiac disease. / L.M. Eggesbo, et al. // *Mucosal Immunol*. – 2020. – №13. – P. 313 – 321.
184. EHarouni, D. Pharmacogenetic Study of VDR fok1 and TYMS Polymorphisms and Their Association with Glucocorticoid-Induced Osteonecrosis in Egyptian Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. / D. EHarouni, D. Yassin, N. Ali, et al. // *A Front Oncol*. – 2018. – №8. – P. 541.
185. Elinav, E. Inflammation-induced cancer: crosstalk between tumours, immune cells and microorganisms. / E. Elinav, R. Nowarski, C.A. Thaiss, et al. // *Nat Rev Cancer*. – 2013. – Vol.13. – №11. – P. 759 – 771.
186. El-Omar, E.M. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. / E.M. El-Omar, M. Carrington, W.H. Chow, et al. // *Nature*. – 2000. – Vol.404. – №6776. – P. 398 – 402.
187. Al-Zayadneh, E. Vitamin D deficiency in Jordanian children with bronchial asthma: a cross sectional study / E. Al-Zayadneh, N.A. Alnawaiseh, S. Ajarmeh, et al. // *Research Square*. – 2020. – №1. – P. 18.
188. Esfandiar, N. Vitamin D deficiency and its impact on asthma severity in asthmatic children. / N. Esfandiar, F. Alaei, S. Fallah, et al. // *Ital J Pediatr*. – 2016. – №42. – P. 108.
189. Espinosa-Cotton, M. Interleukin-1 alpha increases anti-tumor efficacy of cetuximab in head and neck squamous cell carcinoma. / M. Espinosa-Cotton, et al. // *J. Immunother. Cancer*. – 2019. – №7. – P. 79.
190. Everman, J.L. Functional genomics of CDHR3 confirms its role in HRV-C infection and childhood asthma exacerbations. / J.L. Everman. // *J Allergy Clin. Immunol*. – 2019. – №144. – P. 10.

191. Fainardi, V. An Overview of the Obese-Asthma Phenotype in Children. / V. Fainardi, L. Passadore, M. Labate, G. Pisi, S. Esposito. // *Int J Environ Res Public Health*. – 2022. – Vol.19. – №2. – P. 636.
192. Fakhoury, H.M.A. Vitamin D and intestinal homeostasis: Barrier, microbiota, and immune modulation. / H.M.A. Fakhoury, P.R. Kvietys, W. AlKattan, et al. // *Steroid Biochem. Mol. Biol.* – 2020. – №200. – P. 105663.
193. Farzan, N. Pharmacogenomics of inhaled corticosteroids and leukotriene modifiers: A systematic review. / N. Farzan, S.J.H. Vijverberg, H.G. Arets, J.A.M. Raaijmakers, A.H. Maitland-van der Zee. // *Clin. Exp. Allergy*. – 2017. – №47. – P. 271 – 293.
194. Farahbakhsh, N. Vitamin D deficiency in patients with cystic fibrosis: a systematic review and meta-analysis. / N. Farahbakhsh, S. Fatahi, A. Shirvani, et al. // *J Health Popul Nutr*. – 2024. – №1. – P. 11.
195. Filus, A. Relationship between vitamin D receptor BsmI and FokI polymorphisms and anthropometric and biochemical parameters describing metabolic syndrome. / A. Filus, A. Trzmiel, J. Kuliczowska-Plaksej, et al. // *Aging Male*. – 2008. – №11. – P. 134 – 139.
196. Finch, S.L. Vitamin D and juvenile idiopathic arthritis. / S.L. Finch, A.M. Rosenberg, H. Vatanparast. // *Pediatr. Rheumatol. Online J*. – 2018. – Vol.16. – №1. – P. 34.
197. FitzGerald, J.M. The burden of exacerbations in mild asthma: A systematic review. / J.M. FitzGerald, P.J. Barnes, B.E. Chipps, et al. // *ERJ Open Res*. – 2020. – №6. – P. 101.
198. Fletcher, J. The Role of Vitamin D in Inflammatory Bowel Disease: Mechanism to Management. / J. Fletcher, S.C. Cooper, S. Ghosh, M. Hewison. // *Nutrients*. – 2019. – №11. – P. 1019.
199. Fonseca, O. Cystic Fibrosis Bone Disease: The Interplay between CFTR Dysfunction and Chronic Inflammation. / O. Fonseca, M.S. Gomes, M.A. Amorim, A.C. Gomes. // *Biomolecules*. – 2023. – Vol.13. – №3. – P. 425.

200. Floyd, K. The global tuberculosis epidemic and progress in care, prevention, and research: An overview in year 3 of the End TB era. / K. Floyd, P. Glaziou, A. Zumla, M. Raviglione. // *Lancet Respir. Med.* – 2018. – №6. – P. 299 – 314.
201. Forno, E. Transcriptome-wide and differential expression network analyses of childhood asthma in nasal epithelium. / E. Forno, R. Zhang, Y. Jiang, et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2020. – №146. – P. 671 – 675.
202. Fouad, M.N. COVID-19 is Out of Proportion in African Americans. This Will Come as No Surprise. / M.N. Fouad, J. Ruffin, S.M. Vickers. // *Am. J. Med.* – 2020. – №6. – P. 30411 – 30413.
203. Frimpong, A. Cytokines as Potential Biomarkers for Differential Diagnosis of Sepsis and Other Non-Septic Disease Conditions. / A. Frimpong, E.D.A. Owusu, J.A. Amponsah, et al. // *Front Cell Infect Microbiol.* – 2022. – №12. – P. 901433.
204. Gabbay, M.A.L. Effect of Cholecalciferol as Adjunctive Therapy with Insulin on Protective Immunologic Profile and Decline of Residual β -Cell Function in New-Onset Type 1 Diabetes Mellitus. / M.A.L. Gabbay, M.N. Sato, C. Finazzo, et al. // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* – 2012. – №166. – P. 601 – 607.
205. Gado, K.H. Clinical significance of vitamin D deficiency and receptor gene polymorphism in systemic lupus erythematosus patients. / K.H. Gado, T.H. Gado, R.M.A. Samie, et al. // *Egypt. Rheumatol.* – 2017. – №39. – P. 159 – 164.
206. Galvao, A.A. Genetic polymorphisms in vitamin D pathway influence 25(OH)D levels and are associated with atopy and asthma. / A.A. Galvão, F. de Araújo Sena, Andrade EMM. Belitardo, et al. // *Allergy Asthma Clin Immunol.* – 2020. – №16. – P. 62.
207. Galvez, J. Role of Th17 Cells in the Pathogenesis of Human IBD. / J. Gálvez. // *ISRN Inflamm.* – 2014. – №10. – P. 928461.
208. Ganmaa, D. High-Dose Vitamin D(3) during Tuberculosis Treatment in Mongolia. A Randomized Controlled Trial. / D. Ganmaa, B. Munkhzul, W. Fawzi, et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2017. – №196. – P. 628 – 637.

209. Gao, X.R. Meta-Analysis of the Association between Vitamin D Receptor Polymorphisms and the Risk of Autoimmune Thyroid Disease. / X.R. Gao, Y.G. Yu. // *Int. J. Endocrinol.* – 2018. – №208. – P. 2846943.
210. Garavito, G. Association of polymorphic variants of PTPN22, TNF and VDR genes in children with lupus nephritis: A study in Colombian family triads. / G. Garavito, E. Egea, L. Fang, et al. // *Biomedica.* – 2017. – Vol.37. – №2. – P. 260 – 266.
211. Garcia-Lozano, J.R. Association BlackwellScience, Ltd of vitamin D receptor genotypes with early onset rheumatoid arthritis. / J.R. Garcia-Lozano, M.F. Gonzalez-Escribano, A. Valenzuela, A. Garcia, A. Núñez-Roldán. // *Eur. J. Immunogenet.* – 2001. – №28. – P. 89 – 93.
212. Geldmeyer-Hilt, K. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ impairs NF-kappaB activation in human naive B cells. / K. Geldmeyer-Hilt, G. Heine, B. Hartmann, et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2011. – №407. – P. 699 – 702.
213. Gelfond, D. Gastrointestinal complications of cystic fibrosis. / D. Gelfond, D. Borowitz. // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2013. – Vol.11. – №4. – P. 333 – 342.
214. Ghasemi, N. Multiple Sclerosis: Pathogenesis, Symptoms, Diagnoses and Cell-Based Therapy. / N. Ghasemi, S. Razavi, E. Nikzad. // *Cell J.* – 2017. – №19. – P. 1 – 10.
215. Gibson, C.C. Dietary Vitamin D and Its Metabolites Non-Genomically Stabilize the Endothelium. / C.C. Gibson, C.T. Davis, W. Zhu, et al. // *PLoS ONE* – 2015. – №10. – P. e0140370.
216. Gibson-Corley, K.N. Pancreatic pathophysiology in cystic fibrosis / K.N. Gibson-Corley, D.K. Meyerholz, J.F. Engelhardt // *J. Pathol.* – 2016. – Vol.238. – №2. – P. 311 – 320.
217. Gillette, D.D. Analysis of human bronchial epithelial cell proinflammatory response to Burkholderia cenocepacia infection: inability to secrete il-1 β . / D.D. Gillette, P.A. Shah, T. Cremer, et al. // *J Biol Chem.* – 2013. – Vol.288. – №6. – P. 3691 – 3695.

218. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2021. Available from: www.ginasthma.org
219. Gopinath, K. Supplementation of 1,25 dihydroxy vitamin D3 in patients with treatment naive early rheumatoid arthritis: A randomised controlled trial. / K. Gopinath, D. Danda. // *Int. J. Rheum. Dis.* – 2011. – №14. – P. 332 – 339.
220. Gottschlich, A. Therapeutic strategies for targeting IL-1 in cancer. / A. Gottschlich, S. Endres, S. Kobold. // *Cancers.* – 2021. – №13. – P. 477.
221. Gou, X. The association between vitamin D status and tuberculosis in children: A meta-analysis. / X. Gou, L. Pan, F. Tang, H. Gao, D. Xiao. // *Medicine (Baltimore).* – 2018. – Vol. 97. – №35. – P. e12179.
222. Grant, W.B. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. / W.B. Grant, H. Lahore, S.L. McDonnell, et al. // *Nutrients.* – 2020. – №12. – P. 988.
223. Gray, R.D. Delayed neutrophil apoptosis enhances NET formation in cystic fibrosis. / R.D. Gray, G. Hardisty, K.H. Regan, et al. // *Thorax.* – 2018. – Vol.73. – №2. – P. 134 – 144.
224. Rinonapoli, G. Osteoporosis in Men: A Review of an Underestimated Bone Condition. / G. Rinonapoli, C. Ruggiero, L. Meccariello, M. Bisaccia, P. Ceccarini, A. Caraffa // *Int J Mol Sci.* – 2021. – Vol. 22. – №4. – P. 2105.
225. Gregori, S. A 1alpha,25-dihydroxyvitamin D(3) analog enhances regulatory T-cells and arrests autoimmune diabetes in NOD mice. / S. Gregori, N. Giarratana, S. Smioldo, M. Uskokovic, L. Adorini. // *Diabetes.* – 2002. – №51. – P. 1367 – 1374.
226. Gregoriou, E. The Effects of Vitamin D Supplementation in Newly Diagnosed Type 1 Diabetes Patients: Systematic Review of Randomized Controlled Trials. Rev. / E. Gregoriou, I. Mamais, I. Tzanetakou, G. Lavranos, S. Chrysostomou. // *Diabetes Stud.* – 2017. – №14. – P. 260 – 268.
227. Gregson, C.L. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. / C.L. Gregson, D.J. Armstrong, J. Bowden, et al. // *Arch Osteoporos.* – 2022. – Vol.17. – №1. – P. 58.

228. Grivennikov, S.I. Immunity, inflammation, and cancer. / S.I. Grivennikov, F.R. Greten, M. Karin. // *Cell*. – 2010. – Vol.140. – №6. – P. 883 – 899.
229. Grivennikov, S.I. Adenoma-linked barrier defects and microbial products drive IL-23/IL-17-mediated tumour growth. / S.I. Grivennikov, K. Wang, D. Mucida, et al. // *Nature*. – 2012. – Vol.491. – №7423. – P. 254 – 258.
230. Grotenboer, N.S. Decoding asthma: Translating genetic variation in IL33 and IL1RL1 into disease pathophysiology. / N.S. Grotenboer, M.E. Ketelaar, G.H. Koppelman, M.C. Nawijn. // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2013. – №131. – P. 856 – 865.
231. Gubatan, J. Vitamin D in inflammatory bowel disease: More than just a supplement. / J. Gubatan, A.C. Moss. // *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 2018. – №34. – P. 217 – 225.
232. Gunville, C.F. The role of vitamin D in prevention and treatment of infection. / C.F. Gunville, P.M. Mourani, A.A. Ginde. // *Inflamm. Allergy Drug Targets*. – 2013. – №12. – P. 239 – 245.
233. Guo, Z. Lack of association between vitamin D receptor gene FokI and BsmI polymorphisms and prostate cancer risk: an updated meta-analysis involving 21,756 subjects. / Z. Guo, J. Wen, Q. Kan, et al. // *Tumor Biology*. – 2013. – Vol.34. – №5. – P. 3189 – 3200.
234. Guo, Q. Rheumatoid arthritis: Pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. / Q. Guo, Y. Wang, D. Xu, et al. // *J. Bone Res.* – 2018. – №6. – P. 15.
235. Gupta, A. Vitamin D and asthma in children. / A. Gupta, A. Bush, C. Hawrylowicz, S. Saglani. // *Paediatr Respir Rev.* – 2012. – Vol.13. – №4. – P. 243.
236. Gupta, A. Relationship between serum vitamin D, disease severity, and airway remodeling in children with asthma. / A. Gupta, A. Sjoukes, D. Richards, et al. // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2011. – Vol.184. – №12. – P. 1342 – 1349.

237. Hala, G. Serum vitamin D level as a predictor of bronchial asthma in Egyptian children. / G. Hala, M. Eman, M. Ola, et al. // Mohamed Journal of the Arab Society for Medical Research. – 2013. – №8. – P. 67 – 73.
238. Hall, S.K. Correlation of polymorphic variation in the promoter region of the interleukin-1 beta gene with secretion of interleukin-1 beta protein. / S.K. Hall, D.G. Perregaux, C.A. Gabel, et al. // Arthritis Rheum. – 2004. – Vol.50. – №6. – P. 1976 – 1983.
239. Hashemi, S.M.A. Human gene polymorphisms and their possible impact on the clinical outcome of SARS-CoV-2 infection. / S.M.A. Hashemi, M. Thijssen, S.Y. Hosseini, et al. // Arch Virol. – 2021. – Vol.166. – №8. – P. 2089 – 2108.
240. Hampl, R. Hormones and the blood-brain barrier. / R. Hampl, M. Bičíková, L. Sosvorová. // Horm Mol Biol Clin Investig. – 2015. – Vol.21. – №3. – P. 159 – 164.
241. Han, Y.Y. Diet and asthma: an update. / Y.Y. Han, E. Forno, F. Holguin, J.C. Celedón. // Curr Opin Allergy Clin Immunol. – 2015. – №15. – P. 369 – 374.
242. Han, J.E. High Dose Vitamin D Administration in Ventilated Intensive Care Unit Patients: A Pilot Double Blind Randomized Controlled Trial. / J.E. Han, J.L. Jones, V. Tangpricha. et al. // J. Clin. Transl. Endocrinol. – 2016. – №4. – P. 59 – 65.
243. Hanahan, D. Hallmarks of cancer: the next generation. / D. Hanahan, R.A. Weinberg. // Cell. – 2011. – Vol.144. – №5. – P. 646 – 674.
244. Hasan, H.A. Association of Vitamin D receptor gene polymorphisms with metabolic syndrome and its components among adult Arabs from the United Arab Emirates. / H.A. Hasan, R.O. AbuOdeh, WAMBW. Muda, et al. // Diabetes Metab Syndr. – 2017. – Vol.11. – №2. – P. 531 – 531.
245. Hatami, G. Relationship between vitamin D and childhood asthma: a case-control study. / G. Hatami, K. Ghasemi, N. Motamed, et al. // Iran J Pediatr. – 2014. – №24. – P. 710 – 714.

246. Hatzioannou, A. An intrinsic role of IL-33 in Treg cell-mediated tumor immunoevasion. / A. Hatzioannou, et al. // *Nat. Immunol.* – 2020. – №21. – P. 75 – 85.
247. Hawrylowicz, C. A defect in corticosteroid-induced IL-10 production in T lymphocytes from corticosteroid-resistant asthmatic patients. / C. Hawrylowicz, D. Richards, T.K. Loke, C. Corrigan, T. Lee. // *J Allergy Clin Immunol.* – 2002. – Vol.109. – №2. – P. 369 – 370.
248. Hazeldine, J. Impaired neutrophil extracellular trap formation: a novel defect in the innate immune system of aged individuals. / J. Hazeldine, P. Harris, I.L. Chapple, et al. // *Aging Cell.* – 2014. – Vol.13. – №4. – P. 690 – 698.
249. He, Y. Linking gut microbiota, metabolic syndrome and economic status based on a population-level analysis. / Y. He, W. Wu, S. Wu, et al. // *Microbiome.* – 2018. – №6. – P. 172.
250. Heidari, Z. Association of IL-1 β , NLRP3, and COX-2 Gene Polymorphisms with Autoimmune Thyroid Disease Risk and Clinical Features in the Iranian Population. / Z. Heidari, S. Salimi, M. Rokni, et al. // *Biomed Res Int.* – 2021. – №8. – P. 7729238.
251. Heine, G. 1,25-dihydroxyvitamin D(3) promotes IL-10 production in human B cells. / G. Heine, U. Niesner, H.D. Chang, et al. // *Eur J Immunol.* – 2008. – Vol.38. – №8. – P. 2210 – 2218.
252. Hendrickson, W.K. Vitamin D receptor protein expression in tumor tissue and prostate cancer progression. / W.K. Hendrickson, R. Flavin, J.L. Kasperzyk, et al. // *J Clin Oncol.* – 2011. – Vol.29. – №17. – P. 2378 – 2385.
253. Herath, M. Dilemmas in the Management of Osteoporosis in Younger Adults. / M. Herath, A. Cohen, P.R. Ebeling, F. Milat. // *JBMR Plus.* – 2022. – Vol.6. – №1. – P. e10594.
254. Herr, C. The role of vitamin D in pulmonary disease: COPD, asthma, infection, and cancer. / C. Herr, T. Greulich, R.A. Koczulla, et al. // *Respir. Res.* – 2011. – №12. – P. 31.

255. Herrera-Luis, E. Role of genomics in asthma exacerbations. / E. Herrera-Luis, N. Hernandez-Pacheco, S.J. Vijverberg, C. Flores, M. Pino-Yanes. // *Curr Opin Pulm Med.* – 2019. – Vol.25. – №1. – P. 101 – 112.
256. Herzog, S. High Nuclease Activity of Long Persisting *Staphylococcus aureus* Isolates Within the Airways of Cystic Fibrosis Patients Protects Against NET-Mediated Killing. / S. Herzog, F. Dach, N. de Buhr, et al. // *Front Immunol.* – 2019. – №10. – P. 2552.
257. Hewison, M. Vitamin D-mediated hypercalcemia in lymphoma: Evidence for hormone production by tumor-adjacent macrophages. / M. Hewison, V. Kantorovich, H.R. Liker, et al. // *J. Bone Min. Res.* – 2003. – №18. – P. 579 – 582.
258. Himes, B.E. Vitamin D Modulates Expression of the Airway Smooth Muscle Transcriptome in Fatal Asthma. / B.E. Himes, C. Koziol-White, M. Johnson, et al. // *PLoS One.* – 2015. – Vol.10. – №7. – P. e0134057.
259. Hitman, G.A. Vitamin D receptor gene polymorphisms influence insulin secretion in Bangladeshi Asians. / G.A. Hitman, N. Mannan, M.F. McDermott, et al. // *Diabetes.* – 1998. – №47. – P. 688 – 690.
260. Hobaus, J. Role of calcium, vitamin D, and the extrarenal vitamin D hydroxylases in carcinogenesis. / J. Hobaus, U. Thiem, D.M. Hummel, E. Kallay. // *Anticancer Agents Med Chem.* – 2013. – Vol.13. – №1. – P. 20 – 35.
261. Holick, M.F. Vitamin D: A d-lightful solution for health. / M.F. Holick. // *J. Investig. Med.* – 2011. – №59. – P. 872 – 880.
262. Holick, M.F. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. / M.F. Holick, N.C. Binkley, H.A. Bischoff-Ferrari, et al. // *Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011. – №96. – P. 1911 – 1930.
263. Hossein-nezhad, A. Vitamin D for Health: A Global Perspective. / A. Hossein-nezhad, M.F. Holick. // *Mayo Clin. Proc.* – 2013. – №88. – P. 720 – 755.
264. Hossein-nezhad, A. Influence of Vitamin D Status and Vitamin D3 Supplementation on Genome Wide Expression of White Blood Cells: A

- Randomized Double-Blind Clinical Trial. / A. Hossein-nezhad, A. Spira, M.F. Holick. // PLoS ONE. – 2013. – №8. – P. e58725.
265. Hou, C. Correlation of vitamin D receptor with bronchial asthma in children. / C. Hou, X. Zhu, X. Chang. // Exp Ther Med. – 2018. – Vol.15. – №3. – P. 2773 – 2776.
266. Hou, Y. Screening of TNF- α gene polymorphisms in patients with extremity chronic osteomyelitis in China. / Y. Hou, L. Bai, N. Jiang, et al. // Per Med. – 2018. – Vol.15. – №5. – P. 395 – 401.
267. Huaux, F. Dysregulated proinflammatory and fibrogenic phenotype of fibroblasts in cystic fibrosis. / F. Huaux, S. Noel, B. Dhooghe, et al. // PLoS One. – 2013. – Vol.8. – №5. – P. e64341.
268. Husby, S. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. / S. Husby, S. Koletzko, I. Korponay-Szabó, et al. // J Pediatr Gastroenterol Nutr. – 2020. – Vol.70. – №1. – P. 141 – 156.
269. Ilardi, L. Overview of Important Micronutrients Supplementation in Preterm Infants after Discharge: A Call for Consensus. / L. Ilardi, A. Proto, F. Ceroni, D. Morniroli, S. Martinelli, F. Mosca // Life (Basel). – 2021 – Vol.11. – №4. – P. 331.
270. Ingham, T.R. Association of vitamin D deficiency with severity of acute respiratory infection: A case-control study in New Zealand children. / T.R. Ingham, B. Jones, C.A. Camargo, et al. // Eur. Respir. J. – 2014. – №44. – P. 439.
271. Jaacks, L.M. The obesity transition: stages of the global epidemic. / L.M. Jaacks, S. Vandevijvere, A. Pan, et al. // Lancet Diabetes Endocrinol. – 2019. – Vol.7. – №3. – P. 231 – 240.
272. Jabri, B. T Cells in Celiac Disease. / B. Jabri, L.M. Sollid. // J. Immunol. – 2017. – №198. – P. 3005 – 3014.
273. Jackson, D.J. Serum IL-6: A biomarker in childhood asthma? / D.J. Jackson, L.B. Bacharier, A. Calatroni, et al. // J. Allergy Clin. Immunol. – 2020. – №145. – P. 1701 – 1704.

274. Jackson, D.J. Ability of serum IgE concentration to predict exacerbation risk and benralizumab efficacy for patients with severe eosinophilic asthma. / D.J. Jackson, M. Humbert, I. Hirsch, P. Newbold. // *Adv. Ther.* – 2020. – №37. – P. 718 – 729.
275. Jahanjoo, F. Maternal and Neonatal Metabolic Outcomes of Vitamin D Supplementation in Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. / F. Jahanjoo, A. Farshbaf-Khalili, S.K. Shakouri, N. Dolatkhah. // *Ann Nutr Metab.* – 2018. – Vol.73. – №2. – P. 145 – 159.
276. Jakobsson, B. Minimum incidence and diagnostic rate of first urinary tract infection. / B. Jakobsson, E. Esbjörner, S. Hansson. // *Pediatrics.* – 1999. – Vol.104. – №2. – P. 222 – 226.
277. Javor, J. Association of interleukin-10 gene promoter polymorphisms with susceptibility to acute pyelonephritis in children. / J. Javor, et al. // *Folia Microbiol.* – 2014. – №59. – P. 307 – 313.
278. Jiang, N. Associations between Interleukin Gene Polymorphisms and Risks of Developing Extremity Posttraumatic Osteomyelitis in Chinese Han Population. / N. Jiang, S.Y. Li, Y.F. Ma, et al. // *Mediators Inflamm.* – 2020. – №5. – P. 3278081.
279. Fischer, P.R. Nutritional rickets - Vitamin D and beyond. / Fischer PR, Almasri NI. // *J Steroid Biochem Mol Biol.* – 2022. – Vol.219:106070.
280. Jiang, N. Association of vitamin D receptor gene TaqI, BsmI, FokI and ApaI polymorphisms and susceptibility to extremity chronic osteomyelitis in Chinese population. / N. Jiang, X.Q. Zhao, Ch. Qin, et al. // *Injury.* – 2016. – Vol.47. – №8. – P. 1655 – 1660.
281. Jiang, X. The genetics of vitamin D. / X. Jiang, D.P. Kiel, P. Kraft. *Bone.* – 2019. – №126. – P. 59 – 77.
282. Jimenez-Morales, S. Mechanisms of Immunosuppressive Tumor Evasion: Focus on Acute Lymphoblastic Leukemia. / S. Jimenez-Morales, I.S. Aranda-Uribe, C.J. Pérez-Amado, J. Ramírez-Bello, A. Hidalgo-Miranda. // *Front Immunol.* – 2021. – №12. – P. 737340.

283. Jin, C. Commensal Microbiota Promote Lung Cancer Development via $\gamma\delta$ T Cells. / C. Jin, G.K. Lagoudas, C. Zhao, et al. // *Cell*. – 2019. – Vol.176. – №5. – P. 998 – 1013.
284. Jin, P. Cytokine polymorphism and its possible impact on cancer. / P. Jin, M.C. Panelli, F.M. Marincola, E. Wang. // *Immunol Res*. – 2004. – Vol.30. – №2. – P. 181 – 190.
285. Jolliffe, D.A. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: a systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomised controlled trials / D.A. Jolliffe, C.A. Jr. Camargo, J.D. Sluyter, et al. // *Lancet Diabetes Endocrinol*. – 2021. – Vol.9. – №5. – P. 276 – 292.
286. Kaminsky, L.W. IL-1b and the Intestinal Epithelial Tight Junction Barrier. / L.W. Kaminsky, R. Al-Sadi, T.Y. Ma. // *Front. Immunol*. – 2021. – №12. – P. 767456.
287. Kammoun-Krichen, M. IL-1 β a potential factor for discriminating between thyroid carcinoma and atrophic thyroiditis. / M. Kammoun-Krichen, N. Bougacha-Elleuch, M. Mnif, et al. // *Eur Cytokine Netw*. – 2012 – Vol. 23. – №3. – P. 101 – 106.
288. Kannian, P. Elevated urinary IL-1 β levels in multidrug resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella* infections. / P. Kannian, V. Ashwini, S.B. Suchithra, K.B. // *Sindu. Inflamm Res*. – 2020 – Vol. 69. – №1. – P. 11 – 13.
289. Krasniqi, E. Association between Polymorphisms in Vitamin D Pathway-Related Genes, Vitamin D Status, Muscle Mass and Function: A Systematic Review. / E. Krasniqi, A. Boshnjaku, K.H. Wagner, et al. // *Nutrients*. – 2021. – №9. – P. 3109.
290. Kaviani, N. The Association of Vitamin D Receptor Polymorphisms of FokI and TaqI with Rheumatoid Arthritis in North-East of Iran. / N. Kaviani, Y. Yazdani, B. Hadi. // *Jorjani Biomed. J*. – 2019. – №7. – P. 20 – 29.
291. Kelsey, R. Cystic fibrosis-related diabetes: pathophysiology and therapeutic challenges. / R. Kelsey, F.N. Manderson Koivula, N.H. McClenaghan, C. Kelly. // *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. – 2019. – №12. – P. 1179551419851770.

292. Kempker, J.A. Vitamin D and sepsis: An emerging relationship. / J.A. Kempker, J.E. Han, V. Tangpricha, T.R. Ziegler, G.S. Martin. // *Dermatol. Endocrinol.* – 2012. – №4. – P. 101 – 108.
293. Ketelaar, M.E. Phenotypic and functional translation of IL33 genetics in asthma. / M.E. Ketelaar, M.A. Portelli, F.N. Dijk, et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2021. – №147. – P. 144 – 157.
294. Kew, R.R. The Vitamin D Binding Protein and Inflammatory Injury: A Mediator or Sentinel of Tissue Damage? / R.R. Kew. // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* – 2019. – №10. – P. 470.
295. Khan, M.F. Environmental Exposures and Autoimmune Diseases: Contribution of Gut Microbiome. / M.F. Khan, H. Wang. // *Front. Immunol.* – 2020. – №10. – P. 3094.
296. Khayyat-zadeh, S.S. A variant in CYP2R1 predicts circulating vitamin D levels after supplementation with high-dose of vitamin D in healthy adolescent girls. / S.S. Khayyat-zadeh, M. Mehramiz, H. Esmaeily, et al. // *J Cell Physiol.* – 2019 – Vol. 234. – №8. – P. 13977 – 13983.
297. Kállay, E. Fetahu IS, Höbaus J, Vitamin D and the epigenome. / E. Kállay, I.S. Fetahu, J. Höbaus. // *Front Physiol.* – 2014. – №5. – P. 164.
298. Kolmert, J. Urinary leukotriene E₄ and prostaglandin D₂ metabolites increase in adult and childhood severe asthma characterized by type 2 inflammation. A clinical observational study. / J. Kolmert, C. Gómez, D. Balgoma, et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2021. – №203. – P. 37 – 53.
299. Kolokotroni, O. Vitamin D levels and status amongst asthmatic and non-asthmatic adolescents in Cyprus: a comparative cross-sectional study. / O. Kolokotroni, A. Papadopoulou, N. Middleton, et al. // *BMC Public Health.* – 2015. – №15. – P. 48.
300. Bouillon, R. Vitamin D and energy homeostasis: of mice and men. / R. Bouillon, G. Carmeliet, L. Lieben, et al. // *Nat Rev Endocrinol.* – 2014. – №10. – P. 79 – 87.

301. Kongsbak, M. Vitamin D-binding protein controls T cell responses to vitamin D. / M. Kongsbak, M.R. von Essen, T.B. Levring, et al. // *BMC Immunol.* – 2014. – №15. – P. 35.
302. Kongtasai, T. Renal biomarkers in cats: A review of the current status in chronic kidney disease. / T. Kongtasai, D. Paepe, E. Meyer, et al. // *J Vet Intern Med.* – 2022 – Vol. 36. – №2. – P. 379 – 396.
303. Kosmaczewska, A. The role of Th1, Th17, and Treg cells in the pathogenesis of rheumatoid arthritis including anti-inflammatory action of Th1 cytokines. / A. Kosmaczewska, J. Swierkot, L. Ciszak, P. Wiland. // *Postepy Hig. Med. Dosw.* – 2011. – №65. – P. 397 – 403.
304. Koster, E.S. FCER2 T2206C variant associated with chronic symptoms and exacerbations in steroid-treated asthmatic children: FCER2 T2206C variant associated with chronic symptoms and exacerbations. / E.S. Koster, A.H. Maitland-van der Zee, R. Tavendale, et al. // *Allergy.* – 2011. – №66. – P. 1546 – 1552.
305. Kostik, M.M. Juvenile idiopathic arthritis patients and their skeletal status: Possible role of vitamin D receptor gene polymorphism. / M.M. Kostik, A.M. Smirnov, G.S. Demin, L.A. Scheplyagina, V.I. Larionova // *Mol. Biol. Rep.* – 2014 – Vol. 41. – №4. – P. 1937 – 1943.
306. Krashes, M.J. Rapid, reversible activation of AgRP neurons drives feeding behavior in mice. / M.J. Krashes, S. Koda, C. Ye, et al. // *J Clin Invest.* – 2011. – Vol. 121. – № 4. – P. 1424 – 1428.
307. Kresfelder, T.L. Confirmation of an association between single nucleotide polymorphisms in the VDR gene with respiratory syncytial virus related disease in South African children. / T.L. Kresfelder, R. Janssen, L. Bont, M. Pretorius, M. Venter. // *J Med Virol.* – 2011. – Vol. 83. – № 10. – P. 1834 – 1840.
308. Khan, M.A. JNK Activation Turns on LPS- and Gram-Negative Bacteria-Induced NADPH Oxidase-Dependent Suicidal NETosis. / M.A. Khan, A. Farahvash, D.N. Doua, et al. // *Sci Rep.* – 2017. – Vol. 7. – № 1. – P. 3409.

309. Kuzilková, D. Either IL-7 activation of JAK-STAT or BEZ inhibition of PI3K-AKT-mTOR pathways dominates the single-cell phosphosignature of *ex vivo* treated pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia cells. / D. Kuzilková, C. Bugarin, K. Rejlova, et al. // *Haematologica*. – 2022. – Vol. 107. – № 6. – P. 1293 – 1310.
310. Lacerda Mariano, L. The immune response to infection in the bladder. / L. Lacerda Mariano, M.A. Ingersoll. // *Nat Rev Urol*. – 2020. – Vol. 17. – № 8. – P. 439 – 458.
311. Lamkanfi, M. Mechanisms and functions of inflammasomes. / M. Lamkanfi, V.M. Dixit. // *Cell*. – 2014. – Vol. 157. – № 5. – P. 1013 – 1022.
312. Laplana, M. Vitamin D Receptor polymorphisms and risk of enveloped virus infection: A meta-analysis. / M. Laplana, J.L. Royo, J. Fibla // *Gene*. – 2018. – №12. – P. 384 – 394.
313. Lara-Reyna, S. Dysregulated signalling pathways in innate immune cells with cystic fibrosis mutations. / S. Lara-Reyna, J. Holbrook, H.H. Jarosz-Griffiths, D. Peckham, M.F. McDermott. // *Cell Mol Life Sci*. – 2020. – Vol. 77. – № 22. – P. 4485 – 4503.
314. Lara-Reyna, S. Metabolic reprogramming of cystic fibrosis macrophages via the IRE1alpha arm of the unfolded protein response results in exacerbated inflammation. / S. Lara-Reyna, T. Scambler, J. et al. // *Front Immunol*. – 2019. – Vol. 10. – P. 1789.
315. Lauria, F. Circulating miRNAs Are Associated with Inflammation Biomarkers in Children with Overweight and Obesity: Results of the I.Family Study. / F. Lauria, G. Iacomino, P. Russo, et al. // *Genes (Basel)*. – 2022. – Vol. 13. – № 4. – P. 632.
316. Leaf, D.E. Randomized controlled trial of calcitriol in severe sepsis. / D.E. Leaf, A. Raed, M.W. Donnino, A.A. Ginde, S.S. Waikar. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. – 2014. – Vol. 190. – P. 533 – 541.
317. Lebowhl, B. Coeliac disease. / B. Lebowhl, D.S. Sanders, P.H.R. Green. // *Lancet*. – 2018. – Vol. 391. – P. 70 – 81.

318. Lee, J.W. D-dimer as a marker of acute pyelonephritis in infants younger than 24 months with urinary tract infection. / J.W. Lee, S.M. Her, J.H. Kim, et al. // *Pediatr Nephrol.* – 2018. – Vol. 33. – № 4. – P. 631 – 637.
319. Lee, Y.H. Associations between vitamin D receptor polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: A meta-analysis. / Y.H. Lee, S.C. Bae, S.J. Choi, J.D. Ji, G.G. Song. // *Mol. Biol. Rep.* – 2011. – Vol. 38. – P. 3643 – 3651.
320. Lee, C. Protective effects of vitamin D against injury in intestinal epithelium. / C. Lee, E. Lau, S. Chusilp, et al. // *Pediatr. Surg. Int.* – 2019. – Vol. 35. – P. 1395 – 1401.
321. Amrein, K. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. / K. Amrein, M. Scherkl, M. Hoffmann // *Eur J Clin Nutr.* – 2019. – Vol. 74. – P. 1498 – 1513.
322. Lee, Y.H. Vitamin D level in rheumatoid arthritis and its correlation with the disease activity: A meta-analysis. / Y.H. Lee, S.C. Bae. // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2016. – Vol. 34. – P. 827 – 833.
323. Levy, H. IL1B polymorphisms modulate cystic fibrosis lung disease. / H. Levy, A. Murphy, F. Zou, et al. // *Pediatr Pulmonol.* – 2009. – Vol. 44. – № 6. – P. 580 – 593.
324. Ley, K. Neutrophils: New insights and open questions. / K. Ley, H.M. Hoffman, P. Kubes, et al. // *Sci. Immunol.* – 2018. – Vol. 30. – № 3. – P. 45 – 53.
325. Li, B. Inflammation drives renal scarring in experimental pyelonephritis. / B. Li, B. Haridas, A.R. Jackson, et al. // *Am J Physiol Renal Physiol.* – 2017. – Vol. 312. – №1. – P. 43 – 53.
326. Li, Q. Emerging trends and hot spots in autoimmune thyroiditis research from 2000 to 2022: A bibliometric analysis. / Q. Li, W. Yang, J. Li, Z. Shan. // *Front Immunol.* – 2022. – Vol. 13. – P. 953465.
327. Li, W. Polymorphism rs2239185 in vitamin D receptor gene is associated with severe community-acquired pneumonia of children in Chinese Han

- population: a case-control study. / W. Li, L. Guo, H. Li, et al. // *Eur J Pediatr.* – 2015. – Vol. 174. – P. 621 – 629.
328. Li, J. miR-122-5p downregulation attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury by targeting IL1RN. / J. Li, X. Zeng, W. Wang. // *Exp Ther Med.* – 2021. – Vol. 22. – №5. – P. 1278.
329. Li, X. Genome-wide association study of asthma identifies RAD50-IL13 and HLA-DR/DQ regions. / X. Li, T.D. Howard, S.L. Zheng, et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2010. – Vol. 125. – P. 328 – 335.
330. Li, J. Efficacy of vitamin D in treatment of inflammatory bowel disease: A meta-analysis. / J. Li, N. Chen, D. Wang, J. Zhang, X. Gong. // *Medicine.* – 2018. – Vol. 97. – P. e12662.
331. Li, S. Effector T helper cell populations are elevated in the bone marrow of rheumatoid arthritis patients and correlate with disease severity. / S. Li, H. Yin, K. Zhang, et al. // *Sci. Rep.* – 2017. – Vol. 7. – P. 4776.
332. Liang, B. Osteoporosis pathogenesis and treatment: existing and emerging avenues. / B. Liang, G. Burley, S. Lin, Y.C. Shi. // *Cell Mol Biol Lett.* – 2022. – Vol. 27. – №1. – P. 72.
333. Liew, K.Y. Rhinovirus-Induced Cytokine Alterations with Potential Implications in Asthma Exacerbations: A Systematic Review and Meta-Analysis. / K.Y. Liew, S.K. Koh, S.L. Hooi, et al. // *Front Immunol.* – 2022. – Vol. 13. – P. 782936.
334. Lima, J.J. Influence of leukotriene pathway polymorphisms on response to montelukast in asthma. / J.J. Lima, S. Zhang, A. Grant, et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 173. – P. 379 – 385.
335. Lin, J. Serum Vitamin D Level and Rheumatoid Arthritis Disease Activity: Review and Meta-Analysis. / J. Lin, J. Liu, M.L. Davies, W. Chen. // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11. – №1. – P.e0146351.
336. Jafarpour, A. *VDR* gene polymorphisms are associated with the increased susceptibility to COVID-19 among iranian population: A case-control study. /

- Jafarpoor A, Jazayeri SM, Bokharaei-Salim F, et al. // *Int J Immunogenet.* – 2022. – Vol. 49. – №4. – P. 243 – 253.
337. Litonjua, A.A. Effect of Prenatal Supplementation With Vitamin D on Asthma or Recurrent Wheezing in Offspring by Age 3 Years: The VDAART Randomized Clinical Trial. / A.A. Litonjua, V.J. Carey, N. Laranjo // *JAMA.* – 2016. – Vol. 315. – P. 362 – 370.
338. Litonjua, A.A. Six-year follow-up of a trial of antenatal vitamin D for asthma reduction. / A.A. Litonjua, V.J. Carey, N. Laranjo // *N Engl J Med.* – 2020. – Vol. – 382. P. 525 – 533.
339. Liu, C. Cytokines: From Clinical Significance to Quantification. / C. Liu, D. Chu, K. Kalantar-Zadeh, et al. // *Adv Sci (Weinh).* – 2021. – Vol. 8. – №15. – P. e2004433.
340. Liu, L. MALT1 in asthma children: A potential biomarker for monitoring exacerbation risk and Th1/Th2 imbalance-mediated inflammation. / L. Liu, Y. Gao, Y. Si, et al. // *J Clin Lab Anal.* – 2022. – Vol. 36. – №5. – P. e24379.
341. Lousa, I. The Signaling Pathway of TNF Receptors: Linking Animal Models of Renal Disease to Human CKD. / I. Lousa, F. Reis, A. Santos-Silva, L. Belo. // *Int J Mol Sci.* – 2022. – Vol. 23. – №6. – P. 3284.
342. Lu, J. Cytokines in type 1 diabetes: mechanisms of action and immunotherapeutic targets. / J. Lu, J. Liu, L. Li, Y. Lan, Y. Liang. // *Clin Transl Immunology.* – 2020. – Vol. 16. – №3. – P. e1122.
343. Marini, F. Study of vitamin D status and vitamin D receptor polymorphisms in a cohort of Italian patients with juvenile idiopathic arthritis. / F. Marini, F. Falcini, S. Stagi, S, et al. // *Sci Rep.* – 2020. – Vol. 10. – №1. – P. 17550.
344. Ma, R. Active vitamin D₃, 1,25-(OH)₂D₃, protects against macrovasculopathy in a rat model of type 2 diabetes mellitus. / R. Ma, X.L. Deng, G.L. Du, et al. // *Genet. Mol. Res.* – 2016 – №15. – P. 43–56.
345. Maalej, A. Association study of VDR gene with rheumatoid arthritis in the French population. / A. Maalej, E. Petit-Teixeira, L. Michou, et al. // *Genes Immun.* – 2005 – №6. – P. 707–711.

346. Machado, J.C. Interleukin 1B and interleukin 1RN polymorphisms are associated with increased risk of gastric carcinoma. / J.C. Machado, P. Pharoah, S. Sousa, et al. // *Gastroenterology*. – 2001 – Vol. 121 – №4. – P. 823–829.
347. Maedler, K. Low concentration of interleukin-1 β induces FLICE-inhibitory protein-mediated β -cell proliferation in human pancreatic islets. / K. Maedler, D.M. Schumann, N. Sauter, et al. // *Diabetes*. – 2006 – №55. – P. 2713–2722.
348. Maedler, K. Glucose-induced β cell production of IL-1 β contributes to glucotoxicity in human pancreatic islets. / K. Maedler, P. Sergeev, F. Ris, et al. // *J Clin Invest*. – 2002 – №110. – P. 851–860.
349. Malik, R. Association of Vitamin D Receptor Gene Polymorphism in Adults with Type 2 Diabetes in the Kashmir Valley. / R. Malik, R. Farooq, P. Mehta, et al. // *Can J Diabetes*. – 2018 – №42. – P. 251–156.
350. Mandrup-Poulsen, T. Interleukin-1 antagonists and other cytokine blockade strategies for type 1 diabetes. / T. Mandrup-Poulsen. // *Rev Diabet Stud*. – 2012 – Vol. 9. – №4. – P. 338–347.
351. Manson, J.E. Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. / J.E. Manson, N.R. Cook, I.M. Lee, et al. *N. Engl. J. Med*. – 2018 – №380. – P. 33–44.
352. Manthiram, K. The monogenic autoinflammatory diseases define new pathways in human innate immunity and inflammation. / K. Manthiram, Q. Zhou, I. Aksentjevich, D.L. Kastner. // *Nat Immunol*. – 2017 – Vol. 18. – №8. – P. 832–842.
353. Mantovani, A. Interleukin-1 and related cytokines in the regulation of inflammation and immunity. / A. Mantovani, C.A. Dinarello, M. Molgora, C. Garlanda. // *Immunity*. – 2019 – №50. – P. 778–795.
354. Mantovani, A. The chemokine system in cancer biology and therapy. / A. Mantovani, B. Savino, M. Locati, et al. // *Cytokine Growth Factor Rev*. – 2010 – Vol. 21. – №1. – P. 27–39.

355. Manuel, S.S. Nutrition, Obesity and Asthma Inception in Children. The Role of Lung Function. / S.S. Manuel, G.M. Luis. // *Nutrients*. – 2021 – Vol. 13. – №11. – P. 3837.
356. Mao, X. Vitamin D levels correlate with lymphocyte subsets in elderly patients with age-related diseases. / X. Mao, B. Hu, Z. Zhou, et al. // *Sci. Rep.* – 2018 – №8. – P. 7708.
357. Markota, A. Targeting interleukin-22 for cancer therapy. / A. Markota, S. Endres, S. Kobold. // *Hum. Vaccin. Immunother.* – 2018 – №14. – P. 2012–2015.
358. Marshall, B. Can vitamin D prevent acute respiratory infections? / B. Marshall, N. Bennett, A. Smith, R. Oh, J. Burket. // *PURL: J Fam Pract.* – 2019 – Vol. 68. – №4. – P. 230–231.
359. Martineau, A.R. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: Systematic review and meta-analysis of individual participant data. / A.R. Martineau, D.A. Jolliffe, R.L. Hooper, et al. // *BMJ*. – 2017 – №356. – P. i6583.
360. Ma, W. Associations between predicted vitamin D status, vitamin D intake, and risk of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection and coronavirus disease 2019 (COVID-19) severity. / W. Ma, L.H. Nguyen, Y. Yue, M. Ding, D.A. Drew, K. Wang et al. // *Am J Clin Nutr.* – 2022. – Vol. 115. – №4. – P.1123–1133.
361. Martineau, A.R. High-dose vitamin D(3) during intensive-phase antimicrobial treatment of pulmonary tuberculosis: A double-blind randomised controlled trial. / A.R. Martineau, P.M. Timms, G.H. Bothamley, et al. // *Lancet*. – 2011 – №377. – P. 242–250.
362. Martín-Masot, R. Multifactorial Etiology of Anemia in Celiac Disease and Effect of Gluten-Free Diet: A Comprehensive Review. *Nutrients*. / R. Martín-Masot, M.T. Nestares, J. Diaz-Castro, et al. // – 2019 – №11. – P. 2557.
363. Martucci, G. Trying to identify who may benefit most from future vitamin D intervention trials: A post hoc analysis from the VITDAL-ICU study excluding

- the early deaths. / G. Martucci, D. McNally, D. Parekh, et al. // *Crit. Care.* – 2019 – №23. – P. 200.
364. Mascaux, C. Immune evasion before tumour invasion in early lung squamous carcinogenesis. / C. Mascaux, M. Angelova, A. Vasaturo, et al. // *Nature.* – 2019 – Vol. 571. – №7766. – P. 570 – 575.
365. Matricon, J. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. / J. Matricon, N. Barnich, D. Ardid. // *Self Nonself.* – 2010 – №1. – P. 299 – 309.
366. Moustaki, M. Role of vitamin D in cystic fibrosis and non-cystic fibrosis bronchiectasis. / M. Moustaki, I. Loukou, K.N. Priftis, K. Douros. // *World J Clin Pediatr.* – 2017 – Vol. 8. – №3. – P. 132-142.
367. McElvaney, O.J. Specific inhibition of the NLRP3 inflammasome as an antiinflammatory strategy in cystic fibrosis. / O.J. McElvaney, Z. Zaslona, K. Becker-Flegler, et al. // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2019 – Vol.200. – №11. – P. 1381–1391.
368. McGonagle, D. A proposed classification of the immunological diseases. / D. McGonagle, M.F. McDermott. // *PLoS Med.* – 2006 – Vol.3. – №8.– P. e297.
369. Michalski, J.E. Genetic Risk Factors for Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Insights into Immunopathogenesis. / J.E. Michalski, D.A. Schwartz. // *J Inflamm Res.* – 2021 – №13. – P. 1305–1318.
370. McNally, J.D. Vitamin D deficiency in critically ill children: a systematic review and meta-analysis. / J.D. McNally, N. Nama, K. O'Hearn, et al. // *Crit Care.* – 2017 – Vol.21. – №1. – P. 287.
371. Meehan, E.V. Interleukin-17 Family Cytokines in Metabolic Disorders and Cancer. / E.V. Meehan, K. Wang. // *Genes (Basel).* – 2022 – Vol.13. – №9. – P. 1643.
372. Meeks, KAC. Genome-wide analyses of multiple obesity-related cytokines and hormones informs biology of cardiometabolic traits. / KAC. Meeks, A.R. Bentley, M.H. Gouveia, et al. // *Genome Med.* – 2021 – Vol.13. – №1. – P. 156.

373. Meena, N. Assessment of Vitamin D in Rheumatoid Arthritis and Its Correlation with Disease Activity. / N. Meena, S.P. Singh Chawla, R. Garg, A. Batta, S. J. Kaur. // *Nat. Sci. Biol. Med.* – 2018 – №9. – P. 54–58.
374. Mekus, F. Categories of deltaF508 homozygous cystic fibrosis twin and sibling pairs with distinct phenotypic characteristics. / F. Mekus, M. Ballmann, I. Bronsveld, et al. // *Twin Res.* – 2000 – №3. – P. 277–293.
375. Mendy, A. Factors Associated with Hospitalization and Disease Severity in a Racially and Ethnically Diverse Population of COVID-19 Patients. / A. Mendy, S. Apewokin, A.A. Wells, A.L. Morrow. // *medRxiv* 2020.
376. Merlino, L.A. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: Results from the Iowa Women's Health Study. / L.A. Merlino, J. Curtis, T.R. Mikuls, et al. // *Arthritis Rheum.* – 2004 – №50. – P. 72–77.
377. Meyer, M. Azithromycin reduces exaggerated cytokine production by M1 alveolar macrophages in cystic fibrosis. / M. Meyer, F. Huaux, X. Gavilanes, et al. // *Am J Respir Cell Mol Biol.* – 2009 – Vol.41. – №5. – P. 590–602.
378. Mily, A. Significant Effects of Oral Phenylbutyrate and Vitamin D3 Adjunctive Therapy in Pulmonary Tuberculosis: A Randomized Controlled Trial. / A. Mily, R.S. Rekha, S.M. Kamal, et al. // *PLoS ONE.* – 2015 – №10. – P. e0138340.
379. Mitsiades, N. Thyroid carcinoma cells are resistant to FAS-mediated apoptosis but sensitive to tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand. / N. Mitsiades, V. Poulaki, S. Tseleni-Balafouta, D.A. Koutras, I. Stamenkovic. // *Cancer Res.* – 2000 – Vol.60. – №15. – P. 4122–4129.
380. Mocanu, V. Current status in vitamin D and regulatory T cells--immunological implications. / V. Mocanu, T. Oboroceanu, F. Zugun-Eloae. // *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat.* – 2013 – №117. – P. 965–973.
381. Monticielo, O.A. Vitamin D and polymorphisms of VDR gene in patients with systemic lupus erythematosus. / O.A. Monticielo, T.d.M. Teixeira, J.A.B. Chies, J.C.T. Brenol, R.M. Xavier. // *Clin. Rheumatol.* – 2012 – №31. – P. 1411–1421.

382. Moran, A. Interleukin-1 antagonism in type 1 diabetes of recent onset: two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. / A. Moran, B. Bundy, D.J. Becker et al. // *Lancet*. – 2013 – №381. – P. 1905–1915.
383. Mohammed, WHM. Evaluating the Role of *BglI* rs739837 and *TaqI* rs731236 Polymorphisms in Vitamin D Receptor with SARS-CoV-2 Variants Mortality Rate. / WHM. Mohammed, E. Anvari, A. Fateh. // *Genes (Basel)*. – 2022. – Vol. 13. – №12. – P. 2346.
384. Morhardt, T.L. IL-10 produced by macrophages regulates epithelial integrity in the small intestine. / T.L. Morhardt, A. Hayashi, T. Ochi, et al. // *Sci. Rep.* – 2019 – №9. – P. 1223.
385. Mosaad, Y.M. Vitamin D receptor gene polymorphism as possible risk factor in rheumatoid arthritis and rheumatoid related osteoporosis. / Y.M. Mosaad, E.M. Hammad, Z. Fawzy, et al. // *Hum. Immunol.* – 2014 – №75. – P. 452–461.
386. Mosca, L. Role of *VDR* gene polymorphisms with community acquired pneumonia in North Indian children: a case-control study. / L. Mosca, N. Awasthi, S. Awasthi, S. Pandey. // *Int J Mol Epidemiol Genet.* – 2021 – Vol.12. – №1. – P. 1–8.
387. Muhlebach, M.S. Quantitation of inflammatory responses to bacteria in young cystic fibrosis and control patients. / M.S. Muhlebach, P.W. Stewart, M.W. Leigh, T.L. Noah. // *Am J Respir Crit Care Med.* – 1999 – Vol.160. – №1. – P. 186–191.
388. Mukhopadhyaya, P.N. Metagenomic study of single-nucleotide polymorphism within candidate genes associated with type 2 diabetes in an Indian population. / P.N. Mukhopadhyaya, A. Acharya, Y. Chavan, S.S. Purohit, A. Mutha. // *Genet Mol Res.* – 2010 – №9. – P. 2060–2068.
389. Munger, K.L. Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels and Risk of Multiple Sclerosis. / K.L. Munger, L.I. Levin, B.W. Hollis, et al. // *JAMA.* – 2006 – №296. – P. 2832–2838.

390. Munger, K.L. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. / K.L. Munger, S.M. Zhang, E. O'Reilly, et al. // *Neurology*. – 2004 – №62. – P. 60–65.
391. Munkhbayarlakh, S. Vitamin D plasma concentration and vitamin D receptor genetic variants confer risk of asthma: A comparison study of Taiwanese and Mongolian populations. / S. Munkhbayarlakh, H.F. Kao, Y.I. Hou, et al. // *World Allergy Organ J.* – 2019 – Vol.12. – №11. – P. 100076.
392. Murk, W. Attempted replication of 50 reported asthma risk genes identifies a SNP in RAD50 as associated with childhood atopic asthma. / W. Murk, K. Walsh, L.I. Hsu, et al. // *Hum. Hered.* – 2011 – №71. – P. 97–105.
393. Murray, P.J. Macrophage activation and polarization: nomenclature and experimental guidelines. / P.J. Murray, J.E. Allen, S.K. Biswas, et al. // *Immunity*. – 2014 – Vol.41. – №1. – P. 14–20.
394. Nagamatsu, K. Dysregulation of *Escherichia coli* α -hemolysin expression alters the course of acute and persistent urinary tract infection. / K. Nagamatsu, T.J. Hannan, R.L. Guest, et al. // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2015 – Vol.112. – №8. – P. 871–880.
395. Naik, A.L. Effect of DOTS Treatment on Vitamin D Levels in Pulmonary Tuberculosis. / A.L. Naik, M.G. Rajan, P.A. Manjrekar, // et al. *J. Clin. Diagn. Res.* – 2017 – №11. – P. 18–22.
396. Naing, A. PEGylated IL-10 (pegilodecakin) induces systemic immune activation, CD8(+) T cell invigoration and polyclonal T cell expansion in cancer patients. / A. Naing, et al. // *Cancer Cell.* – 2018 – №34. – P. 775–791.
397. Nanzer, A.M. Enhanced production of IL-17A in patients with severe asthma is inhibited by $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D₃ in a glucocorticoid-independent fashion. / A.M. Nanzer, E.S. Chambers, K. Ryanna, et al. // *J Allergy Clin Immunol.* – 2013 – Vol.132. – №2. – P. 297–304.
398. Nan, A.M. Vitamin D Receptor Genetic Variations May Associate with the Risk of Developing Late Fracture-Related Infection in the Chinese Han Population. / A.M. Nan, X.Q. Zhao, K. Chen, et al. // *J Immunol Res.* – 2022 – №2. – P. 9025354.

399. Nisar, M.K. What do we know about juvenile idiopathic arthritis and vitamin D? A systematic literature review and meta-analysis of current evidence. / M.K. Nisar, F. Masood, P/ Cookson, et al. // Clin Rheumatol. – 2013 – №6. – P. 729–734.
400. National Heart, L. Early High-Dose Vitamin D3 for Critically Ill, Vitamin D-Deficient Patients. / L. National Heart, A.A. Ginde, R.G. Brower, et al. // N. Engl. J. Med. – 2019 – №381. – P. 2529–2540.
401. Nemeth, Z.H. Crohn's Disease and Ulcerative Colitis Show Unique Cytokine Profiles. / Z.H. Nemeth, D.A. Bogdanovski, P. Barratt-Stopper, et al. // Cureus. – 2017 – №9. – P. e1177.
402. Nguyen, T.M. Evidence for a vitamin D paracrine system regulating maturation of developing rat lung epithelium. / T.M. Nguyen, H. Guillozo, L. Marin, et al. // Am J Physiol. – 1996 – Vol.271. – №1. – P. 392–399.
403. Nnoaham, K.E. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. / K.E. Nnoaham, A. Clarke. // Int. J. Epidemiol. – 2008 – №37. – P. 113–119.
404. Nurmatov, U. Nutrients and foods for the primary prevention of asthma and allergy: systematic review and meta-analysis. / U. Nurmatov, G. Devereux, A. Sheikh. // J Allergy Clin Immunol. – 2011 – №127. – P. 724–733.
405. Nursyam, E.W. The effect of vitamin D as supplementary treatment in patients with moderately advanced pulmonary tuberculous lesion. / E.W. Nursyam, Z. Amin, C.M. Rumende. // Acta Med. Indones. – 2006 – №38. – P. 3–5.
406. Ober, C. Effect of variation in *CHI3L1* on serum YKL-40 level, risk of asthma, and lung function. / C. Ober, Z. Tan, Y. Sun, et al. // N. Engl. J. Med. – 2008 – №358. – P. 1682–1691.
407. Ogunmwonyi, I. The genetic and epigenetic contributions to the development of nutritional rickets. / I. Ogunmwonyi, A. Adebajo, J.M. Wilkinson // Front Endocrinol (Lausanne). 2022 Dec 22;13:1059034..

408. Olofsson, L.E. Modulation of AgRP-neuronal function by SOCS3 as an initiating event in diet-induced hypothalamic leptin resistance. / L.E. Olofsson, E.K. Unger, C.C. Cheung, A.W. Xu. // Proc Natl Acad Sci U S A. – 2013 – Vol.110. – №8. – P. 697–706.
409. Olszowiec-Chlebna, M. Vitamin D inhibits pro-inflammatory cytokines in the airways of cystic fibrosis patients infected by *Pseudomonas aeruginosa*- pilot study. / M. Olszowiec-Chlebna, A. Koniarek-Maniecka, A. Brzozowska, et al. // Ital J Pediatr – 2019 – Vol.45. – №41. – P. 12–29.
410. Osman, A.E. Association of single nucleotide polymorphisms in pro-inflammatory cytokine and toll-like receptor genes with pediatric hematogenous osteomyelitis. / A.E. Osman, M. Mubasher, N.E. ElSheikh, et al. // Genet Mol Res. – 2016 – Vol.15. – №2. – P. 71–79.
411. Ota, K. 1,25-Dihydroxy-vitamin D3 regulates NK-cell cytotoxicity, cytokine secretion, and degranulation in women with recurrent pregnancy losses. / K. Ota, S. Dambaeva, M.W. Kim, et al. // Eur. J. Immunol. – 2015 – №45. – P. 3188–3199.
412. Ouyang, W. IL-10 family cytokines IL-10 and IL-22: from basic science to clinical translation. / W. Ouyang, A. O'Garra. // Immunity. – 2019 – №50. – P. 871–891.
413. Analysis of the Serum Profile of Cytokines Involved in the T-Helper Cell Type 17 Immune Response Pathway in Atopic Children with Food Allergy. / K. Packi, J. Matysiak, S. Klimczak, et al. // Int J Environ Res Public Health. – 2022 – Vol.19. – №13. – P. 7877.
414. Pagès, F. International validation of the consensus Immunoscore for the classification of colon cancer: a prognostic and accuracy study. / F. Pagès, B. Mlecnik, F. Marliot, et al. // Lancet. – 2018 – Vol.391. – №10135. – P. 2128–2139.
415. Pagni, P.P. Combination therapy with an anti-IL-1 β antibody and GAD65 DNA vaccine can reverse recent-onset diabetes in the RIP-GP mouse model. /

- P.P. Pagni, D. Bresson, T. Rodriguez-Calvo, *et al.* // *Diabetes*. – 2014 – №63. – P. 2015–2025.
416. Panuciak, K. Insights into Modern Therapeutic Approaches in Pediatric Acute Leukemias. / K. Panuciak, M. Margas, K. Makowska, M. Lejman. // *Cells*. – 2022 – Vol.11. – №1. – P. 139.
417. Papadopoulou, A. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms and vitamin D levels with asthma and atopy in Cypriot adolescents: a case–control study. / A. Papadopoulou, P. Kouis, N. Middleton, *et al.* // *Multidiscip Respir Med*. – 2015 – №26. – P. 237–240.
418. Papi, A. Asthma. / A. Papi, C. Brightling, S.E. Pedersen, H.K. Reddel. // *Lancet*. – 2018 – №391. – P. 783–800.
419. Peckham, D. The burgeoning field of innate immune-mediated disease and autoinflammation. / D. Peckham, T. Scambler, S. Savic, M.F. McDermott. // *J Pathol*. – 2017 – Vol.241. – №2. – P. 123–139.
420. Pereira-Santos, M. Polymorphism in the vitamin D receptor gene is associated with maternal vitamin D concentration and neonatal outcomes: A Brazilian cohort study. / M. Pereira-Santos, G.Q. Carvalho, I.D. Louro, *et al.* // *Am J Hum Biol*. – 2019 – №4. – P. e23250.
421. Perin, P. Polymorphisms in recent GWA identified asthma genes CA10, SGK493, and CTNNA3 are associated with disease severity and treatment response in childhood asthma. / P. Perin, U. Potočnik. // *Immunogenetics*. – 2014 – №66. – P. 143–151.
422. Peroni, D.G. Vitamin D in pediatric health and disease. / D.G. Peroni, I. Trambusti, M.E. Di Cicco, G. Nuzzi. // *Pediatr Allergy Immunol*. – 2020 – Vol.31. – №24. – P. 54–57.
423. Peters, M.C. Evidence for exacerbation-prone asthma and predictive biomarkers of exacerbation frequency. / M.C. Peters, D. Mauger, K.R. Ross, *et al.* // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. – 2020 – №202. – P. 973–982.
424. Petty, R.E. International League of Associations for Rheumatology. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile

- idiopathic arthritis: second revision / R.E. Petty, T.R. Southwood, P. Manners, et al. // *J Rheumatol.* – 2004 – Vol.31. – №2. – P. 390–392.
425. Pharoah, P.D. Association studies for finding cancer-susceptibility genetic variants. / P.D. Pharoah, A.M. Dunning, B.A. Ponder, D.F. // *Easton. Nat Rev Cancer.* – 2004 – Vol.4. – №11. – P. 850–860.
426. Pinhas-Hamiel, O. The Global Spread of Severe Obesity in Toddlers, Children, and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. / O. Pinhas-Hamiel, U. Hamiel, C.D. Bendor, et al. // *Obes Facts.* – 2022 – Vol.15. – №2. – P. 118–134.
427. Pittas, A.G. Vitamin D Supplementation and Prevention of Type 2 Diabetes. / A.G. Pittas, B. Dawson-Hughes, P. Sheehan, et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2019. – №381. – P. 520–530.
428. Pludowski, P. Clinical Practice in the Prevention, Diagnosis and Treatment of Vitamin D Deficiency: A Central and Eastern European Expert Consensus Statement. / P. Pludowski, I. Takacs, M. Boyanov, et al. // *Nutrients.* – 2022 – Vol.14. – №7. – P. 1483.
429. Polke, M. Hypoxia and the hypoxia-regulated transcription factor HIF-1 α suppress the host defence of airway epithelial cells. / M. Polke, F. Seiler, P.M. Lepper, et al. // *Innate Immun.* – 2017 – Vol.23. – №4. – P. 373–380.
430. Poon, A.H. Vitamin D deficiency and severe asthma. / A.H. Poon, B. Mahboub, Q. Hamid. // *Pharmacol. Ther.* – 2013 – №140. – P. 148–155.
431. Puceviciene, E. Vitamin D and *VDR* Gene Polymorphisms' Association with Rheumatoid Arthritis in Lithuanian Population. / E. Puceviciene, J. Gaizevska, R. Sabaliauskaite, et al. // *Medicina (Kaunas).* – 2021 – Vol.57. – №4. – P. 346.
432. Quaresma, PGF. Growth hormone/STAT5 signaling in proopiomelanocortin neurons regulates glucoprivic hyperphagia. / PGF. Quaresma, PDS. Teixeira, I.C. Furigo, et al. // *Mol Cell Endocrinol.* – 2019 – №498. – P. 110574.

433. Quraishi, S.A. Effect of Cholecalciferol Supplementation on Vitamin D Status and Cathelicidin Levels in Sepsis: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. / S.A. Quraishi, G. De Pascale, J.S. Needleman, et al. // *Crit. Care Med.* – 2015 – №43. – P. 1928–1937.
434. Rada, B. Interactions between Neutrophils and *Pseudomonas aeruginosa* in Cystic Fibrosis. / B. Rada. // *Pathogens.* – 2017 – Vol.6. – №1. – P. 345–356.
435. Ralhan, A. Current concepts and controversies in innate immunity of cystic fibrosis lung disease. / A. Ralhan, J. Laval, F. Lelis, et al. // *J Innate Immun.* – 2016 – Vol.8. – №6. – P. 531–540.
436. Ramadan, A. *VDR* gene expression in asthmatic children patients in relation to vitamin D status and supplementation / A. Ramadan, Sara F. Sallam, Mai S. Elsheikh, et al. // *Gene Reports.* – 2019. – Vol.15. – № 10. – P. e100387.
437. Ramírez-Sánchez, A.D. Single-Cell RNA Sequencing of Peripheral Blood Mononuclear Cells From Pediatric Coeliac Disease Patients Suggests Potential Pre-Seroconversion Markers. / A.D. Ramírez-Sánchez, X. Chu, R. Modderman, et al. // *Front Immunol.* – 2022 – №13. – P. 843086.
438. Rathmawati, A. Exploring the Determinants of Caries Experiences and Nutritional Status among Children with Cerebral Palsy. / A. Rathmawati, A.R. Normastura, H. Ruhaya // *Iran J Public Health.* – 2021. – Vol. 50. – №3. – P. 622-623.
439. Reddy, S. Distribution of IL-1 β immunoreactive cells in pancreatic biopsies from living volunteers with new-onset type 1 diabetes: comparison with donors without diabetes and with longer duration of disease. / S. Reddy, L. Krogvold, C. Martin, et al. // *Diabetologia.* – 2018 – №61. – P. 1362–1373.
440. Rello, J. Sepsis: A Review of Advances in Management. / J. Rello, F. Valenzuela-Sánchez, M. Ruiz-Rodriguez, S. Moyano. // *Adv. Ther.* – 2017 – №34. – P. 2393–2411.
441. Riverin, B.D. Vitamin D supplementation for childhood asthma: a systematic review and meta-analysis. / B.D. Riverin, J.L. Maguire, P. Li. // *PLoS One.* – 2015 – №10. – P. e0136841.

442. Roberts, K.B. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. Subcommittee on Urinary Tract Infection, Steering Committee on Quality Improvement and Management. / K.B. Roberts. // *Pediatrics*. – 2011 – Vol.128. – №3. – P. 595–610.
443. Roffe-Vazquez, D.N. Correlation of Vitamin D with Inflammatory Cytokines, Atherosclerotic Parameters, and Lifestyle Factors in the Setting of Heart Failure: A 12-Month Follow-Up Study. / D.N. Roffe-Vazquez, A.S. Huerta-Delgado, E.C. Castillo, et al. // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019 – №20. – P. 5811.
444. Roth, D.E. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and response to treatment of pulmonary tuberculosis. / D.E. Roth, G. Soto, F. Arenas, et al. // *J Infect Dis.* – 2004 – Vol.190. – №5. – P. 920–927.
445. Roth, S.M. Vitamin D receptor genotype is associated with fat-free mass and sarcopenia in elderly men. / S.M. Roth, J.M. Zmuda, J.A. Cauley, P.R. Shea, R.E. Ferrell. // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* – 2004 – №59. – P. 10–15.
446. Rottner, M. Exaggerated apoptosis and NF-kappaB activation in pancreatic and tracheal cystic fibrosis cells. / M. Rottner, C. Kunzelmann, M. Mergey, J.M. Freyssinet, M.C. Martinez. // *FASEB J.* – 2007 – Vol.21. – №11. – P. 2939–2948.
447. Ruan, Z. 1,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits IFN-gamma and IL-4 levels during in vitro polarization of primary murine CD4+ T cells. / Z. Ruan, Z. Shi, G. Zhang, J. Kou, et al. // *J Immunol.* – 2002 – №168. – P. 1181–1189.
448. Rübsamen, D. Inflammatory conditions induce IRES-dependent translation of cyp24a1. / D. Rübsamen, M.M. Kunze, V. Buderus, et al. // *PLoS ONE*. – 2014 – №9. – P. e85314.
449. Ruiz-Ballesteros, A.I. Association of Vitamin D Metabolism Gene Polymorphisms with Autoimmunity: Evidence in Population Genetic Studies. / A.I. Ruiz-Ballesteros, MR. Meza-Meza, B. Vizmanos-Lamotte, I. Parra-Rojas, U. de la Cruz-Mosso. // *Int J Mol Sci.* – 2020 – Vol.21. – №24. – P. 9626.

450. Ruiz-Ojeda, F.J. Genetic Factors and Molecular Mechanisms of Vitamin D and Obesity Relationship. / F.J. Ruiz-Ojeda, A. Anguita-Ruiz, R. Leis, C.M. Aguilera. // *Ann Nutr Metab.* – 2018 – Vol.73. – №2. – P. 89–99.
451. Saad, M.N. Genetic Case-Control Study for Eight Polymorphisms Associated with Rheumatoid Arthritis. / M.N. Saad, M.S. Mabrouk, A.M. Eldeib, O.G. Shaker. *PLoS ONE.* – 2015 – №10. – P. e0131960.
452. Saggese, G. Vitamin D in pediatric age: consensus of the Italian Pediatric Society and the Italian Society of Preventive and Social Pediatrics, jointly with the Italian Federation of Pediatricians. / G. Saggese, F. Vierucci, F. Prodam, et al. // *Ital J Pediatr.* – 2018 – №5. – P. 51–63.
453. Safar, H.A. Vitamin D receptor gene polymorphisms among Emirati patients with type 2 diabetes mellitus. // H.A. Safar, Sh. Chehadeh, L. Abdel-Wareth, et al. // *J Steroid Biochem Mol Biol.* – 2018 – №175. – P. 119–124.
454. Shaban, N.Z. The association between body mass index elevation and differentiation in vitamin D receptor gene expression, genetic polymorphism, and oxidative stress in adult Egyptian individuals. // N.Z. Shaban, M. Abdel-Alnaby, M.N. Atta, et al. // *Sci Rep.* – 2023 – Vol.13. – №1. – P. 17696.
455. Saheb Sharif-Askari, F. Low Vitamin D Serum Level Is Associated with HDL-C Dyslipidemia and Increased Serum Thrombomodulin Levels of Insulin-Resistant Individuals. / F. Saheb Sharif-Askari, N. Saheb Sharif-Askari, R. Halwani, et al. // *Diabetes Metab Syndr Obes.* – 2020 – Vol.12. – №12. – P. 1599–1607.
456. Saint-Criq, V. Role of CFTR in epithelial physiology. / V. Saint-Criq, M.A. Gray. // *Cell Mol Life Sci.* – 2017 – Vol.74. – №1. – P. 93–115.
457. Saki, F. Vitamin D deficiency and its associated risk factors in children and adolescents in southern Iran. / F. Saki, M.H. Dabbaghmanesh, G.R. Omrani, M. Bakhshayeshkaram. // *Public Health Nutr.* – 2015 – №2. – P. 1–6.
458. Sakamoto, Y. Relationship between vitamin D receptor gene polymorphisms (BsmI, TaqI, ApaI, and FokI) and calcium intake on bone mass in

- young Japanese women. / Y. Sakamoto, F. Oono, K. Iida. // *BMC Womens Health*. – 2021. – Vol.21. – №1. – P. 76.
459. Salahuddin, N. Vitamin D accelerates clinical recovery from tuberculosis: Results of the SUCCINCT Study [Supplementary Cholecalciferol in recovery from tuberculosis]. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of vitamin D supplementation in patients with pulmonary tuberculosis. / N. Salahuddin, F. Ali, Z. Hasan, et al. // *BMC Infect. Dis.* – 2013. – №13. – P. 22.
460. Saluzzo, F. CFTR Modulator Therapies: Potential Impact on Airway Infections in Cystic Fibrosis. / F. Saluzzo, L. Riberi, B. Messori, et al. // *Cells*. – 2022. – Vol.11. – №7. – P. 1243.
461. Santagata, S. Taxonomy of breast cancer based on normal cell phenotype predicts outcome. / S. Santagata, A. Thakkar, A. Ergonul, et al. // *J Clin Invest.* – 2014 – Vol.124. – №2. – P. 859–870.
462. Sarkar, S. Role of vitamin D in cytotoxic T lymphocyte immunity to pathogens and cancer. / S. Sarkar, M. Hewison, G.P. Studzinski, et al. // *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* – 2016. – №53. – P. 132–145.
463. Sasindran, S.J. Mycobacterium Tuberculosis Infection and Inflammation: What is Beneficial for the Host and for the Bacterium? / S.J. Sasindran, J.B. Torrelles. // *Front. Microbiol.* – 2011. – №2. – P. 2.
464. Sassi, F. Vitamin D: nutrient, hormone, and immunomodulator. / F. Sassi, C. Tamone, P. D'Amelio. // *Nutrients*. – 2018. – №10. – P. 1656.
465. Scambler, T. ENaC-mediated sodium influx exacerbates NLRP3-dependent inflammation in cystic fibrosis. / T. Scambler, H.H. Jarosz-Griffiths, S. Lara-Reyna, et al. // *Elife*. – 2019. – №6. – P. 49248.
466. Schaeffer, M. Rapid sensing of circulating ghrelin by hypothalamic appetite-modifying neurons. / M. Schaeffer, F. Langlet, C. Lafont, et al. // *Proc Natl Acad Sci U S A*. – 2013. – Vol.110. – №4. – P. 1512–1517.
467. Schäffler, H. Vitamin D administration leads to a shift of the intestinal bacterial composition in Crohn's disease patients, but not in healthy controls. / H.

- Schäffler, D.P.R. Herlemann, P. Klinitzke, et al. // *J. Dig. Dis.* – 2018. – №19. – P. 225–234.
468. Schiwon, M. Crosstalk between sentinel and helper macrophages permits neutrophil migration into infected uroepithelium. / M. Schiwon, C. Weisheit, L. Franken, et al. // *Cell.* – 2014. – Vol.156. – №3. – P. 456–468.
469. Schottenfeld, D. Chronic inflammation: a common and important factor in the pathogenesis of neoplasia. / D. Schottenfeld, J. Beebe-Dimmer. // *CA Cancer J Clin.* – 2006. – Vol.56. – №2. – P. 69–83.
470. Schumann, M. Celiac Disease: Role of the Epithelial Barrier. / M. Schumann, B. Siegmund, J.D. Schulzke, M. Fromm. // *Cell Mol. Gastroenterol. Hepatol.* – 2017. – №3. – P. 150–162.
471. Seiler, F. Regulation and function of antimicrobial peptides in immunity and diseases of the lung. / F. Seiler, P.M. Lepper, R. Bals, C. Beisswenger. // *Protein Pept Lett.* – 2014. – Vol.21. – №4. – P. 341–351.
472. Selmi, C. Heritability versus the role of the environment in autoimmunity. / C. Selmi, Q. Lu, M.C. Humble. // *J Autoimmun.* – 2012. – Vol.39. – №4. – P. 249–252.
473. Sentinelli, F. The vitamin D receptor (VDR) gene rs11568820 variant is associated with type 2 diabetes and impaired insulin secretion in Italian adult subjects, and associates with increased cardio-metabolic risk in children. / F. Sentinelli, L. Bertocchini, I. Barchetta, et al. // *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* – 2016. – Vol.26. – №5. – P. 407–413.
474. Seo, S.U. Distinct Commensals Induce Interleukin-1 β via NLRP3 Inflammasome in Inflammatory Monocytes to Promote Intestinal Inflammation in Response to Injury. / S.U. Seo, N. Kamada, R. Muñoz-Planillo, et al. // *Immunity.* – 2015. – Vol.42. – №4. – P. 744–755.
475. Sepahzad, A. Cystic Fibrosis Lung Disease Modifiers and Their Relevance in the New Era of Precision Medicine. / A. Sepahzad, D.J. Morris-Rosendahl, J.C. Davies. // *Genes (Basel).* – 2021. – Vol.12. – №4. – P. 562.

476. Sepulveda-Villegas, M. Identification and analysis of 35 genes associated with vitamin D deficiency: A systematic review to identify genetic variants. / M. Sepulveda-Villegas, L. Elizondo-Montemayor, V. Trevino. // *J Steroid Biochem Mol Biol.* – 2020. – №196. – P. 105516.
477. Shahmiri, M. Membrane Core-Specific Antimicrobial Action of Cathelicidin LL-37 Peptide Switches Between Pore and Nanofibre Formation. / M. Shahmiri, M. Enciso, C.G. Adda, et al. // *Sci. Rep.* – 2016. – №6. – P. 38184.
478. Shaikh, N. Procalcitonin, C-reactive protein, and erythrocyte sedimentation rate for the diagnosis of acute pyelonephritis in children. / N. Shaikh, J.L. Borrell, J. Evron, M.M. Leeftang. // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2020. – №10.
479. Shalini, S. Old, new and emerging functions of caspases. / S. Shalini, L. Dorstyn, S. Dawar, S. Kumar. // *Cell Death Differ.* – 2015. – Vol.22. – №4. – P. 526–539.
480. Shapouri-Moghaddam, A. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease. / A. Shapouri-Moghaddam, S. Mohammadian, H. Vazini, et al. // *J Cell Physiol.* – 2018. – Vol.233. – №9. – P. 6425–6440.
481. Sharma, S. Variants in *TGFBI*, dust mite exposure, and disease severity in children with asthma. / S. Sharma, B.A. Raby, G.M. Hunninghake, et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2009. – №179. – P. 356–362.
482. Sharma, O.P. Hypercalcemia in granulomatous disorders: A clinical review. / O.P. Sharma. // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2000. – №6. – P. 442–447.
483. Sherkatolabbasieh, H. Evaluation of the relationship between vitamin D levels and prevalence of urinary tract infections in children. / H. Sherkatolabbasieh, M. Firouzi, S. Shafizadeh, M. Nekohid. // *New Microbes New Infect.* – 2020. – №37. – P. 100728.
484. Shi, X.Y. Association of vitamin D receptor gene variants with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. / X.Y. Shi, A.P. Huang, D.W. Xie, X.L. Yu. // *BMC Med Genet.* – 2019. – Vol.20. – №1. – P. 32.

485. Shirakawa, A.K. 1,25-dihydroxyvitamin D3 induces CCR10 expression in terminally differentiating human B cells. / A.K. Shirakawa, D. Nagakubo, K. Hieshima, et al. // *J. Immunol.* – 2008. – №180. – P. 2786–2795.
486. Shirvani, A. Variable Genomic and Metabolomic Responses to Varying Doses of Vitamin D Supplementation. / A. Shirvani, T.A. Kalajian, A. Song, et al. // *Anticancer Res.* – 2020. – №40. – P. 535–543.
487. Shirvani, A. Disassociation of Vitamin D's Calcemic Activity and Non-calcemic Genomic Activity and Individual Responsiveness: A Randomized Controlled Double-Blind Clinical Trial. / A. Shirvani, T.A. Kalajian, A. Song, M.F. Holick. // *Sci. Rep.* – 2019. – №9. – P. 17685.
488. Shoenfeld, Y. Vitamin D and systemic lupus erythematosus - The hype and the hope. / Y. Shoenfeld, R. Giacomelli, S. Azrielant, et al. // *Autoimmun Rev.* – 2018. – Vol.17. – №1. – P. 19–23.
489. Smyth, M.J. Cytokines in cancer immunity and immunotherapy. / M.J. Smyth, E. Cretney, M.H. Kershaw, Y. Hayakawa. // *Immunol Rev.* – 2004. – №202. – P. 275–293.
490. Song, G.G. Vitamin D receptor FokI, BsmI, and TaqI polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis: A meta-analysis. / G.G. Song, S.C. Bae, Y.H. Lee. // *Rheumatol.* – 2016. – №75. – P. 322–329.
491. Song, Y. Effect of 1,25-(OH)2D3 (a vitamin D analogue) on passively sensitized human airway smooth muscle cells. / Y. Song, H. Qi, C. Wu. // *Respirology.* – 2007. – Vol.12. – №4. – P. 486–494.
492. Sordillo, J.E. Genome-wide expression profiles identify potential targets for gene-environment interactions in asthma severity. / J.E. Sordillo, R. Kelly, S. Bunyavanich, et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2015. – №136. – P. 885–892.
493. Sousa, F.H. Cathelicidins display conserved direct antiviral activity towards rhinovirus. / F.H. Sousa, V. Casanova, F. Findlay, et al. // *Peptides.* – 2017. – №95. – P. 76–83.

494. Souza, G.F. Defective regulation of POMC precedes hypothalamic inflammation in diet-induced obesity. / G.F. Souza, C. Solon, L.F. Nascimento, et al. // *Sci Rep.* – 2016. – №6. – P. 29290.
495. Stallings, V.A. High-dose vitamin D3 supplementation in children and young adults with HIV: A randomized, placebo-controlled trial. / V.A. Stallings, J.I. Schall, M.L. Hediger, et al. // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2015. – №34. – P. 32–40.
496. Stanke, F. An informative intragenic microsatellite marker suggests the IL-1 receptor as a genetic modifier in cystic fibrosis. / F. Stanke, A. Hector, S. Hedtfeld, et al. // *Eur Respir J.* – 2017. – Vol.50. – №6. – P. 1700426.
497. Stassi, G. Thyroid cancer resistance to chemotherapeutic drugs via autocrine production of interleukin-4 and interleukin-10. / G. Stassi, M. Todaro, M. Zerilli, et al. // *Cancer Res.* – 2003. – №63. – P. 6784–6790.
498. Strange, R.C. Metabolic syndrome: A review of the role of vitamin D in mediating susceptibility and outcome. / R.C. Strange, K.E. Shipman, S. Ramachandran. // *World J Diabetes.* – 2015. – Vol.6. – №7. – P. 896–911.
499. Su, D. Vitamin D Signaling through Induction of Paneth Cell Defensins Maintains Gut Microbiota and Improves Metabolic Disorders and Hepatic Steatosis in Animal Models. / D. Su, Y. Nie, A. Zhu, et al. // *Front. Physiol.* – 2016. – №7. – P. 498.
500. Sullivan, M.J. Increased Age, but Not Parity Predisposes to Higher Bacteriuria Burdens Due to Streptococcus Urinary Tract Infection and Influences Bladder Cytokine Responses, Which Develop Independent of Tissue Bacterial Loads. / M.J. Sullivan, A.J. Carey, S.Y. Leclercq, C.K. Tan, G.C. Ulett. // *PLoS One.* – 2016. – Vol.11. – №12. – P. e0167732.
501. Sundac, L. Protein-based profiling of the immune response to uropathogenic *Escherichia coli* in adult patients immediately following hospital admission for acute cystitis. / L. Sundac, S.J. Dando, M.J. et al. // *Pathog Dis.* – 2016. – Vol.74. – №6.

502. Ruan Z, Shi Z, Zhang G, Kou J, Ding H. Asthma susceptible genes in children: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Nov 6;99(45):e23051.
503. Sutanto, E.N. Innate inflammatory responses of pediatric cystic fibrosis airway epithelial cells: effects of nonviral and viral stimulation. / E.N. Sutanto, A. Kicic, C.J. Foo, et al. // *Am J Respir Cell Mol Biol*. – 2011. – Vol.44. – №6. – P. 761–767.
504. Suzuki, A. Targeting of IL-4 and IL-13 receptors for cancer therapy. / A. Suzuki, P. Leland, B.H. Joshi, R.K. Puri. // *Cytokine*. – 2015. – №75. – P. 79–88.
505. Swami, S. Dietary vitamin D₃ and 1,25-dihydroxyvitamin D₃ (calcitriol) exhibit equivalent anticancer activity in mouse xenograft models of breast and prostate cancer. / S. Swami, A.V. Krishnan, J.Y. Wang, et al. // *Endocrinology*. – 2012. – Vol.153. – №6. – P. 2576–2587.
506. Széles, L. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ Is an Autonomous Regulator of the Transcriptional Changes Leading to a Tolerogenic Dendritic Cell Phenotype. / L. Széles, G. Keresztes, D. Töröcsik, et al. // *J. Immunol*. – 2009. – №182. – P. 2074.
507. Tamassia, N. Cytokine production by human neutrophils: Revisiting the "dark side of the moon". / N. Tamassia, F. Bianchetto-Aguilera, F. Arruda-Silva, et al. // *Eur J Clin Invest*. – 2018. – №48. – P. e12952.
508. Tang, H. YKL-40 in asthmatic patients, and its correlations with exacerbation, eosinophils and immunoglobulin, E. / H. Tang, Z. Fang, Y. Sun, et al. // *Eur. Respir. J*. – 2010. – №35. – P. 757–760.
509. Tang, J. Calcitriol suppresses antiretinal autoimmunity through inhibitory effects on the Th17 effector response. / J. Tang, R. Zhou, D. Luger, et al. // *J. Immunol*. – 2009. – №182. – P. 4624–4632.
510. Taniguchi, S. Tumor-initiating cells establish an IL-33-TGF-beta niche signaling loop to promote cancer progression. / S. Taniguchi, et al. // *Science*. – 2020. – №10. – P. 123

511. Tantisira, K.G. FCER2: A pharmacogenetic basis for severe exacerbations in children with asthma. / K.G. Tantisira, E.S. Silverman, T.J. Mariani, et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2007. – №120. – P. 1285–1291.
512. Tarique, A.A. Differential expression of genes and receptors in monocytes from patients with cystic fibrosis. / A.A. Tarique, P.D. Sly, D.G. et al. // *J Cyst Fibros.* – 2019. – Vol.18. – №3. – P. 342–348.
513. Taseen, K. Vitamin D levels and influencing predictors in refugee children in Sherbrooke (Quebec), Canada. / K. Taseen, G. Beaulieu. *Paediatr Child Health.* – 2017. – Vol.22. – №6. – P. 307–311.
514. Telleria, J.J. ALOX5 promoter genotype and response to montelukast in moderate persistent asthma. / J.J. Telleria, A. Blanco-Quiros, D. Varillas, et al. // *Respir. Med.* – 2008. – №102. – P. 857–861.
515. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. Vitamin D supplement in early childhood and risk for Type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999, 42, 51–54.
516. Ting, Y.T. A molecular basis for the T cell response in HLA-DQ2.2 mediated celiac disease. / Y.T. Ting, et al. // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* – 2020. – №117. – P. 3063–3073.
517. Treiber, G. Cholecalciferol supplementation improves suppressive capacity of regulatory T-cells in young patients with new-onset type 1 diabetes mellitus-A randomized clinical trial. / G. Treiber, B. Prietl, E. Frohlich-Reiterer, et al. // *Clin. Immunol.* – 2015. – №161. – P. 217–224.
518. Tsezou, A. Influence of interleukin 1alpha (IL-1alpha), IL-4, and IL-6 polymorphisms on genetic susceptibility to chronic osteomyelitis. / A. Tsezou, L. Poultsides, F. Kostopoulou, et al. // *Clin Vaccine Immunol.* – 2008. – Vol.15. – №12. – P. 1888–1890.
519. Tu, S. Overexpression of interleukin-1beta induces gastric inflammation and cancer and mobilizes myeloid-derived suppressor cells in mice. / S. Tu, G. Bhagat, G. Cui, et al. // *Cancer Cell.* – 2008. – Vol.14. – №5. – P. 408–419.

520. Tukvadze, N. High-dose vitamin D3 in adults with pulmonary tuberculosis: A double-blind randomized controlled trial. / N. Tukvadze, E. Sanikidze, M. Kipiani, et al. // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2015. – №102. – P. 1059–1069.
521. Tung, KTS. An Assessment of Risk Factors for Insufficient Levels of Vitamin D during Early Infancy. / KTS Tung, RS Wong, HW Tsang, BNK Chan, SY Wong, HK So, et al. // *Nutrients.* – 2021. – Vol. 13. – №4. – P. 1068.
522. Urry, Z. Ligation of TLR9 induced on human IL-10-secreting Tregs by 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 abrogates regulatory function. / Z. Urry, E. Xystrakis, D.F. Richards, et al. // *J. Clin. Investig.* – 2009. – №119. – P. 387–398.
523. Uysalol, M. Childhood asthma and vitamin D deficiency in Turkey: is there cause and effect relationship between them? / M. Uysalol, L.C. Mutlu, G.V. Saracoglu, et al. // *Ital J Pediatr.* – 2013. – №39. – P. 78.
524. van Asseldonk, E.J. One week treatment with the IL-1 receptor antagonist anakinra leads to a sustained improvement in insulin sensitivity in insulin resistant patients with type 1 diabetes mellitus. / E.J. van Asseldonk, P.C. van Poppel, D.B. Ballak, et al. // *Clin Immunol.* – 2015. – №160. – P. 155–162.
525. Van Kessel, K.P. Neutrophil-Mediated Phagocytosis of *Staphylococcus aureus*. / K.P. Van Kessel, J. Bestebroer, J.A. van Strijp. // *Front Immunol.* – 2014. – №5. – P. 467.
526. Van Linthout, S. Crosstalk between fibroblasts and inflammatory cells. / S. Van Linthout, K. Miteva, C. Tschöpe. // *Cardiovasc Res.* – 2014. – Vol.102. – №2. – P. 258–269.
527. Van Opdenbosch, N. Caspases in cell death, inflammation, and disease. / N. Van Opdenbosch, M. Lamkanfi. // *Immunity.* – 2019. – Vol.50. – №6. – P. 1352–1364.
528. Vande Walle, L. Pyroptosis. / L. Vande Walle, M. Lamkanfi. // *Curr Biol.* – 2016. – Vol.26. – №13. – P. 568–572.
529. Vanscoy, L.L. Heritability of Lung Disease Severity in Cystic Fibrosis. / L.L. Vanscoy, S.M. Blackman, J.M. Collaco, et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2007. – №175. – P. 1036–1043.

530. Vasiliou, J.E. Vitamin D deficiency induces Th2 skewing and eosinophilia in neonatal allergic airways disease. / J.E. Vasiliou, S. Lui, S.A. Walker, et al. // *Allergy*. – 2014. – №69. – P. 1380–1389.
531. Vasile, M. Vitamin D in autoimmune rheumatic diseases: a view inside gender differences. / M. Vasile, C. Corinaldesi, C. Antinozzi, C. Crescioli. // *Pharmacol Res*. – 2017. – №117. – P. 228–241.
532. Velloso, L.A. TLR4 at the Crossroads of Nutrients, Gut Microbiota, and Metabolic Inflammation. / L.A. Velloso, F. Folli, M.J. Saad // *Endocr Rev*. – 2015. – Vol.36. – №3. – P. 245–271.
533. Verdu, E. F. Co-factors, Microbes, and Immunogenetics in Celiac Disease to Guide Novel Approaches for Diagnosis and Treatment. / E. F. Verdu, D. Schuppan. // *Gastroenterology*, 10.1053/j.gastro.2021.08.016 (2021).
534. Verschoor, C.P. Anti-pneumococcal deficits of monocyte-derived macrophages from the advanced-age, frail elderly and related impairments in PI3K-AKT signaling. / C.P. Verschoor, J. Johnstone, M. Loeb, J.L. Bramson, D.M. Bowdish. // *Hum Immunol*. – 2014. – Vol.75. – №12. – P. 1192–1196.
535. Vila Cuenca, M. Vitamin D Attenuates Endothelial Dysfunction in Uremic Rats and Maintains Human Endothelial Stability. / M. Vila Cuenca, E. Ferrantelli, E. Meinster, et al. // *J. Am. Heart Assoc*. – 2018. – №7. – P. e008776.
536. Vimalaswaran, K.S. Genetic association analysis of vitamin D pathway with obesity traits. / K.S. Vimalaswaran, A. Cavadino, D.J. Berry, et al. // *Int J Obes (Lond)*. – 2013. – Vol.37. – №10. – P. 1399–1406
537. Vipul, P. Correlation of Serum Vitamin D Level with Mortality in Patients with Sepsis. / P. Vipul, C. Shuchi, A. Avinash, et al. // *Indian J. Crit. Care Med*. – 2017. – №21. – P. 199–204.
538. Vlok, M. The role of dietary calcium in the etiology of childhood rickets in the past and the present. / M. Vlok, AME. Snoddy, N. Ramesh, et al. // *Am. J. Hum. Biol*. – 2023 – Vol. 35– №2:e23819.
539. Vitamin D Oral Replacement in Asthma (VDORA1). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03686150

540. Vollmert, C. Single nucleotide polymorphism screening and association analysis-exclusion of integrin beta 7 and vitamin D receptor (chromosome 12q) as candidate genes for asthma. / C. Vollmert, T. Illig, J. Altmiller, et al. // Clin Exp Allergy. – 2004. – Vol.34. – №12. – P. 1841–1850.
541. Voronov, E. IL-1 is required for tumor invasiveness and angiogenesis. / E. Voronov, D.S. Shouval, Y. Krelin, et al. // Proc Natl Acad Sci USA. – 2003. – Vol.100. – №5. – P. 2645–2650.
542. Wacker, M. Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health. / M. Wacker, M.F. Holick. // Dermatoendocrinology. – 2013. – №5. – P. 51–108.
543. Waldmann, T.A. Cytokines in Cancer Immunotherapy. / T.A. Waldmann. // Cold Spring Harb Perspect. Biol. – 2018. – Vol.10. – №12. – P. 259.
544. Wang, C.H. Adjuvant Probiotics of *Lactobacillus salivarius* subsp. *salicinius* AP-32, *L. johnsonii* MH-68, and *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* CP-9 Attenuate Glycemic Levels and Inflammatory Cytokines in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus. / C.H. Wang, H.R. Yen, W.L. Lu, et al. // Front Endocrinol (Lausanne). – 2022. – №13. – P. 754401.
545. Wang, H.Y. Correlation of serum vitamin D, adipose tissue vitamin D receptor, and peroxisome proliferator-activated receptor γ in women with gestational diabetes mellitus. / H.Y. Wang, G.T. She, L.Z. Sun, et al. // Chin Med J (Engl). – 2019. – Vol.132. – №21. – P. 2612–2620.
546. Wang, J Association between vitamin D deficiency and antepartum and postpartum depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. / J. Wang, N. Liu, W. Sun, et al. // Arch Gynecol Obstet. – 2018. – №9. – P. 194.
547. Wang, L. Polymorphisms of the vitamin D receptor gene and the risk of inflammatory bowel disease: A meta-analysis. / L. Wang, Z.T. Wang, J.J. Hu, et al. // Genet. Mol. Res. – 2014. – №13. – P. 2598–2610.
548. Wang, T.T. Direct and indirect induction by 1,25-dihydroxyvitamin D₃ of the NOD2/CARD15-defensin beta2 innate immune pathway defective in Crohn

- disease. / T.T. Wang, B. Dabbas, D. Laperriere, et al. // *J. Biol. Chem.* – 2010. – №285. – P. 2227–2231.
549. Waterfall, J.J. High prevalence of MAP2K1 mutations in variant and IGHV4-34-expressing hairy-cell leukemias. / J.J. Waterfall, E. Arons, R.L. Walker, et al. // *Nat Genet.* – 2014. – Vol.46. – №1. – P. 8–10.
550. Weeres, M.A. The effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on in vitro human NK cell development from hematopoietic stem cells. / M.A. Weeres, K. Robien, Y.O. Ahn, et al. // *J. Immunol.* – 2014. – №193. – P. 3456–3462.
551. Wei, H. Associations of the risk of lung cancer with serum 25-hydroxyvitamin D level and dietary vitamin D intake: A dose-response PRISMA meta-analysis. / H. Wei, H. Jing, Q. Wei, G. Wei, Z. Heng. // *Medicine (Baltimore)*. – 2018. – Vol.97. – №37. – P. e12282.
552. Wenzel, S.E. *IL4R α* mutations are associated with asthma exacerbations and mast Cell/IgE expression. / S.E. Wenzel, S. Balzar, E. Ampleford, et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2007. – №175. – P. 570–576.
553. White, J.H. Vitamin D as an inducer of cathelicidin antimicrobial peptide expression: past, present and future. / J.H. White. // *J Steroid Biochem Mol Biol.* – 2010. – №121. – P. 234–238.
554. Whitley, S.K. IL-1R signaling promotes STAT3 and NF- κ B factor recruitment to distal cis-regulatory elements that regulate *Il17a/f* transcription. / S.K. Whitley, A. Balasubramani, C.L. Zindl, et al. // *J Biol Chem.* – 2018. – Vol.293. – №41. – P. 15790–15800.
555. Wolsk, H.M. Vitamin D supplementation in pregnancy, prenatal 25(OH)D levels, race, and subsequent asthma or recurrent wheeze in offspring: Secondary analyses from the Vitamin D Antenatal Asthma Reduction Trial. / H.M. Wolsk, B.J. Harshfield, N. Laranjo, et al. // *J Allergy Clin Immunol.* – 2017. – №140. – P. 1423–1429.
556. Wu, H.X. Effects of vitamin D supplementation on the outcomes of patients with pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. / H.X. Wu, X.F. Xiong, M. Zhu, et al. // *BMC Pulm Med.* – 2018. – Vol.18. – №1. – P. 108.

557. Xi, C. Interleukins in Thyroid Cancer: From Basic Researches to Applications in Clinical Practice. / C. Xi, G.Q. Zhang, Z.K. Sun, et al. // *Front Immunol.* – 2020. – №11. – P. 1124.
558. Xie, X. Genetic Determinants for Bacterial Osteomyelitis: A Focused Systematic Review of Published Literature. / X. Xie, J. Li, F. Gu, et al. // *Front Genet.* – 2021. – №12. – P. 654792.
559. Xiong, H. Serum Metabolomics Coupling With Clinical Laboratory Indicators Reveal Taxonomic Features of Leukemia. / H. Xiong, H.T. Zhang, H.W. Xiao, C.L. Huang, M.Z. Huang. // *Front Pharmacol.* – 2022. – №13. – P. 794042.
560. Xu, J. Systematic review and meta-analysis on the association between IL-1B polymorphisms and cancer risk. / J. Xu, Z. Yin, S. Cao, et al. // *PLoS One.* – 2013. – Vol.8. – №5. – P. e63654.
561. Xu, Y. Systematic review and meta-analysis on vitamin D receptor polymorphisms and cancer risk. / Y. Xu, B. He, Y. Pan, et al. // *Tumor Biol.* – 2014. – №35. – P. 4153–4169.
562. El-Gamal, Y.M. The critical level of vitamin D in childhood asthma. / Y.M. El-Gamal, R. H. El-Owaidy, M. A. Shabaan, M.H. Hassan. // *Egypt J Pediatr Allergy Immunol.* – 2018. – Vol.16. – №2. – P. 31–39.
563. Yamamoto, E.A. Low Levels of Vitamin D Promote Memory B Cells in Lupus. / E.A. Yamamoto, J.K. Nguyen, J. Liu, et al. // *Nutrients.* – 2020. – №12. – P. 291.
564. Yan, Z. Advances in the Progression and Prognosis Biomarkers of Chronic Kidney Disease. / Z. Yan, G. Wang, X. Shi. // *Front Pharmacol.* – 2021. – №12. – P. 785375.
565. Yang, H. Cytotoxic Necrotizing Factor 1 Downregulates CD36 Transcription in Macrophages to Induce Inflammation During Acute Urinary Tract Infections. / H. Yang, Q. Li, C. Wang, et al. // *Front Immunol.* – 2018. – №9. – P. 1987.

566. Yang, J. Low serum 25-hydroxyvitamin D level and risk of urinary tract infection in infants. / J. Yang, G. Chen, D. Wang, et al. // *Medicine (Baltimore)*. – 2016. – №95. – P. e4137.
567. Ying, L. Classic Type 1 Diabetes Mellitus and Fulminant Type 1 Diabetes Mellitus: Similarity and Discrepancy of Immunological Characteristics and Cytokine Profile. / L. Ying, Y. Zhang, J. Yin, et al. // *Diabetes Metab Syndr Obes.* – 2021. – №14. – P. 4661–4670.
568. Young, R.L. Neutrophil extracellular trap (NET)-mediated killing of *Pseudomonas aeruginosa*: evidence of acquired resistance within the CF airway, independent of CFTR. / R.L. Young, K.C. Malcolm, J.E. Kret, et al. // *PLoS One*. – 2011. – Vol.6. – №9. – P. e23637.
569. Yu, F. The genetic polymorphisms in vitamin D receptor and the risk of type 2 diabetes mellitus: an updated meta-analysis. / F. Yu, L.L. Cui, X. Li, et al. // *Asia Pac J Clin Nutr.* – 2016. – Vol.25. – №3. – P. 614–624.
570. Yu, T. The Nutritional Intervention of Resveratrol Can Effectively Alleviate the Intestinal Inflammation Associated With Celiac Disease Induced by Wheat Gluten. / T. Yu, Y. Xie, J. Yuan, et al. // *Front Immunol.* – 2022. – №5. – P. 8778187.
571. Yuan, Q. Signaling pathways of chronic kidney diseases, implications for therapeutics. / Q. Yuan, B. Tang, C. Zhang. // *Signal Transduct Target Ther.* – 2022. – Vol.7. – №1. – P. 182.
572. Yue, B. Inflammatory Bowel Disease: A Potential Result from the Collusion between Gut Microbiota and Mucosal Immune System. / B. Yue, X. Luo, Z. Yu, et al. // *Microorganisms.* – 2019. – №7. – P. 440.
573. Zaaber, I. Association of Interleukin-1B and Interleukin-4 Gene Variants with Autoimmune Thyroid Diseases in Tunisian Population. / I. Zaaber, S. Mestiri, H. Hammedi, et al. // *Immunol Invest.* – 2016. – Vol.45. – №4. – P. 284–297.

574. Zanella, I. Iron Absorption in Celiac Disease and Nutraceutical Effect of 7-Hydroxymatairesinol. Mini-Review. / I. Zanella, G. Paiardi, D. Di Lorenzo, G. Biasiotto. // *Molecules*. – 2020. – Vol.25. – №9. – P. 2041.
575. Zemb, P. Vitamin D deficiency and the COVID-19 pandemic. / P. Zemb, P. Bergman, C.A. Jr Camargo, et al. // *J Glob Antimicrob Resist*. – 2020. – №9. – P. 133–134.
576. Zenata, O. Fine tuning of vitamin D receptor (VDR) activity by post-transcriptional and post-translational modifications. / O. Zenata, R. Vrzal. // *Oncotarget*. – 2017. – Vol.8. – №21. – P. 35390–35402.
577. Zhai, N. Vitamin D receptor gene polymorphisms and the risk of the type 1 diabetes: a meta-regression and updated meta-analysis. / N. Zhai, R. Bidares, M.H. Makoui, et al. // *BMC Endocr Disord*. – 2020. – Vol.20. – №1. – P. 121.
578. Zhang, H. BsmI polymorphisms in vitamin D receptor gene are associated with diabetic nephropathy in type 2 diabetes in the Han Chinese population. / H. Zhang, J. Wang, B. Yi, et al. // *Gene*. – 2012. – Vol.495. – №2. – P. 183–188.
579. Zhang, J. Effectiveness of vitamin D supplementation on the outcome of pulmonary tuberculosis treatment in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. / J. Zhang, C. Chen, J. Yang. // *Chin Med J (Engl)*. – 2019. – Vol.132. – №24. – P. 2950–2959.
580. Zhang, L. VDR Gene Polymorphisms and Allergic Diseases: Evidence from a Meta-analysis. / L. Zhang, S. Zhang, C. He, X. Wang. // *Immunol Invest*. – 2019. – №10. – P. 1 - 12.
581. Zhang, S. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) modulators have differential effects on cystic fibrosis macrophage function. / S. Zhang, C.L. Shrestha, B.T. Kopp. // *Sci Rep*. – 2018. – Vol.8. – №1. – P. 17066.
582. Zhang, W. Down-regulation of intestinal apical calcium entry channel TRPV6 by ubiquitin E3 ligase Nedd4-2. / W. Zhang, T. Na, G. Wu, H. Jing, J.B. Peng. // *J Biol Chem*. – 2010. – Vol.285. – №47. – P. 36586 - 36596.
583. Zhang, X. Association of serum 25-Hydroxyvitamin D with Vitamin D intervention and outdoor activity among children in North China: an

- observational study. / X. Zhang, Y. Chen, S. Jin, et. al. // BMC Pediatr. – 2020. – Vol.20. – №1. – P. 542.
584. Zhang, Y.L. Increased intracellular Cl(-) concentration promotes ongoing inflammation in airway epithelium. / Y.L. Zhang, P.X. Chen, W.J. Guanet, et al. // Mucosal Immunol. – 2018. – Vol.11. – №4. – P. 1149 - 1157.
585. Zhang, Y.G. Vitamin D, Vitamin D Receptor, and Tissue Barriers. / Y.G. Zhang, S. Wu, J. Sun. // Tissue Barriers. – 2013. – №1. – P. e23118.
586. Zheng, D. Inflammasome activation and regulation: toward a better understanding of complex mechanisms. / D. Zheng, T. Liwinski, E. Elinav. // Cell Discov. – 2020. – №6. – P. 36.
587. Zheng, P. Transcriptome analysis of peripheral whole blood identifies crucial LncRNAs implicated in childhood asthma. / P. Zheng, C. Huang, D. Leng, B. Sun, X.D. Zhang. // BMC Med. Genom. – 2020. – №13. – P. 136.
588. Zeng, X.C. Role of interleukin-4 genetic polymorphisms and environmental factors in the risk of asthma in children. / X.C. Zeng, L. Li, Y. Li, J. Li, X.Y. Du. // Genet Mol Res. – 2016. – Vol.15. – №3. – P. 59.
589. Zostautiene, I. Genetic Variations in the Vitamin D Receptor Predict Type 2 Diabetes and Myocardial Infarction in a Community-Based Population: The Tromsø Study. / I. Zostautiene, R. Jorde, H. Schirmer, et al. // PLoS One. – 2015. – Vol.10. – №12. – P. e0145359.