

Обеспеченность витамином D, генетические полиморфизмы VDR и фекальные маркеры проницаемости слизистой оболочки кишечника у детей с пищевой аллергией

Д.В. Коваленко[✉], <https://orcid.org/0000-0002-4852-6103>, sunny.dashu@mail.ru

Т.А. Шуматова, <https://orcid.org/0000-0003-2668-8483>, shumatov@mail.ru

Тихоокеанский государственный медицинский университет; 690002, Россия, Владивосток, проспект Острякова, д. 2

Резюме

Введение. Витамин D участвует в поддержании целостности кишечного барьера, соответственно, дефицит этого нутриента способен нарушать целостность кишечного барьера, что является важным звеном в патогенезе пищевой аллергии. Зная генетический профиль пациента, можно спрогнозировать вероятность развития пищевой аллергии, в то время как современные методы оценки состоятельности кишечника позволяют упростить диагностику данной нозологии.

Цель. Провести анализ уровня витамина D, распределения генотипов полиморфных вариантов гена *VDR*, содержания зонулина, I-FABP и β 2-дефензина у детей с аллергической энтеропатией.

Материалы и методы. Обследовано 2 группы детей: 15 детей с аллергической энтеропатией (основная группа) и 15 здоровых детей (контрольная группа) раннего возраста. В сыворотке крови методом иммуноферментного анализа определяли 25(OH)D, метод полимеразно-цепной реакции в режиме реального времени использовался для идентификации полиморфизмов гена *VDR*. Содержание фекальных биомаркеров (зонулин, β 2-дефензин, I-FABP) оценивали в копрофильтратах с использованием метода энзим-связанного иммуносорбентного анализа. Для статистической обработки использовались непараметрические методы: критерий Манна – Уитни, коэффициент ранговой корреляции r_s Спирмена. Критерий χ^2 Пирсона или точный критерий Фишера с поправкой Бенджамини – Хохберга использовался для анализа номинальных переменных.

Результаты. У детей с пищевой аллергией уровень 25(OH)D был статистически ниже, чем у здоровых пациентов (21,4 нг/мл и 32,4 нг/мл соответственно, $p = 0,006$). Содержание фекальных биомаркеров у детей основной группы было выше по сравнению с группой контроля (зонулин = 1,6 нг/мл и 0,6 нг/мл ($p < 0,001$), β 2-дефензин = 0,3 нг/мл и 0,1 нг/мл ($p = 0,003$), I-FABP = 0,42 нг/мл, и 0,19 нг/мл ($p < 0,001$) соответственно). У детей с аллергической энтеропатией зарегистрирована большая частота встречаемости гомозиготного генотипа *T/T* полиморфизма *TaqI* (*rs731236*) гена *VDR*. Содержание 25(OH)D находится в обратной корреляционной связи с β 2-дефензином и I-FABP ($r_s = -0,673$, $p < 0,001$ и $r_s = -0,399$, $p = 0,029$ соответственно).

Выводы. У пациентов с аллергической энтеропатией выявлены недостаточный уровень 25(OH)D, повышение концентрации изучаемых маркеров в кале, повышенная распространенность гомозиготного генотипа *T/T* полиморфизма *TaqI* (*rs731236*) гена *VDR*.

Ключевые слова: дети, аллергическая энтеропатия, витамин D, полиморфизм, ген, зонулин, кишечная фракция белка, связывающего жирные кислоты, β 2-дефензин

Для цитирования: Коваленко ДВ, Шуматова ТА. Обеспеченность витамином D, генетические полиморфизмы VDR и фекальные маркеры проницаемости слизистой оболочки кишечника у детей с пищевой аллергией.

Медицинский совет. 2025;19(11):151–156. <https://doi.org/10.21518/ms2025-189>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Vitamin D status, VDR genetic polymorphisms and fecal markers of intestinal mucosal permeability in children with food allergy

Darya V. Kovalenko[✉], <https://orcid.org/0000-0002-4852-6103>, sunny.dashu@mail.ru,

Tatyana A. Shumatova, <https://orcid.org/0000-0003-2668-8483>, shumatov@mail.ru

Pacific State Medical University; 2, Ostryakov Ave., Vladivostok, 690002, Russia

Abstract

Introduction. Knowing the patient's genetic profile, it is possible to predict the likelihood of developing food allergies.

Aim. The study was to conduct a study in children with allergic enteropathy: vitamin D levels, genotypic distribution of polymorphic variants of the *VDR* gene, the content of fecal biomarkers (zonulin, I-FABP and b-defensin 2).

Materials and methods. The study included 30 toddlers: 15 children with allergic enteropathy (main group) and 15 healthy children (control group). In the blood serum, 25(OH)D was determined by enzyme immunoassay, and the real-time polymerase chain reaction method was used to identify *VDR* gene polymorphisms. The content of fecal biomarkers (zonulin, b-defensin 2, I-FABP) was estimated in coprofiltrates using the enzyme-linked immunosorbent assay method.

Results. There was a statistically significant decrease in the level of 25(OH)D in children of the main group compared with healthy children (21.4 ng/ml and 32.4 ng/ml, respectively, $p = 0.006$). In the coprofiltrates of children in the main group, an increase in the concentration of zonulin, b-defensin 2 and I-FABP was noted compared to the control (1.6 ng/ml and 0.6 ng/ml ($p < 0.001$), 0.3 ng/ml and 0.1 ng/ml ($p = 0.003$), 0.42 ng/ml, and 0.19 ng/ml ($p < 0.001$), respectively). In children with allergic enteropathy, a high frequency of occurrence of the homozygous genotype *T/T* polymorphism *TaqI* (*rs731236*) of the *VDR* gene has been recorded. The content of 25(OH)D is inversely correlated with b-defensin 2 and I-FABP ($rs = -0.673$, $p < 0.001$ and $rs = -0.399$, $p = 0.029$, respectively).

Conclusions. In patients with allergic enteropathy, insufficient levels of 25(OH)D, increased concentrations of the studied markers in feces, and an increased prevalence of the homozygous *T/T* genotype of the *TaqI* polymorphic variant (*rs731236*) of the *VDR* gene were detected.

Keywords: children, allergic enteropathy, polymorphism, gene, vitamin D, zonulin, intestinal fraction of fatty acid binding protein, β 2-defensins

For citation: Kovalenko DV, Shumatova TA. Vitamin D status, VDR genetic polymorphisms and fecal markers of intestinal mucosal permeability in children with food allergy. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(11):151–156. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-189>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Пищевая аллергия (ПА) – это иммуноопосредованные сложные расстройства, которые являются источником растущей обеспокоенности по поводу здоровья во всем мире [1]. В настоящее время ПА является серьезной проблемой здравоохранения, ее распространенность значительно возросла за последние 20 лет во всем мире. Общая распространенность ПА оценивается в 5% у взрослых и 8% у детей [2, 3]. ПА характеризуется множеством клинических проявлений, одним из которых является развитие аллергической энтеропатии [4].

Наравне с высокой распространенностью ПА, повсеместно увеличивается доля детей с дефицитом и недостаточностью витамина D. По данным различных исследований, 30–60% детского населения в России имеют дефицит витамина D, особенно в северных районах с недостаточной инсоляцией. В опубликованном в 2018 г. исследовании «РОДНИЧОК» были продемонстрированы высокие уровни дефицита и недостаточности витамина D: 35,5% детей в возрасте до 3 лет страдали дефицитом 25(OH)D, 23,4% – недостаточностью.

Витамин D оказывает влияние не только на обмен кальция и фосфора, но также имеет и другие эффекты, такие как регуляция пролиферации клеток, иммунной и мышечной функции, дифференцировки кожи и воспроизводства, влияние на метаболические процессы [5]. Витамин D оказывает влияние на состояние барьера кишечника [6]. Исследования показывают, что витамин D обеспечивает целостность слизистого барьера, поддерживая проницаемость слизистой оболочки кишечника и ограничивая контакт пищевых аллергенов и иммунных клеток [7]. Барьерная функция кишечной слизистой оболочки имеет важное значение для профилактики пищевой аллергии. Недостаток витамина D приводит к более серьезному повреждению кишечника. Поврежденная слизистая оболочка тонкой кишки позволит низким дозам антигенов проникать в системный кровоток с дальнейшей стимуляцией иммунной системы с развитием аллергического иммунного ответа Th2-типа, и, таким образом, приводить к нарушению

врожденных механизмов эпителиальной защиты [8]. Это, в свою очередь, вызовет нарушение кишечной барьерной функции или опосредованное дефицитом витамина D изменение в составе желудочно-кишечной микробиоты.

Учитывая важную роль в патогенезе пищевой аллергии состояния кишечного барьера, интересным является поиск новых малоинвазивных маркеров оценки состоятельности кишечного барьера. В последние несколько лет предлагается использовать в качестве таких маркеров кишечную фракцию белков, связывающих жирные кислоты (I-FABP), β 2-дефензины и зонулин [9, 10].

Связывающие жирные кислоты белки участвуют в процессах связывания длинноцепочечных жирных кислот, как насыщенных, так и ненасыщенных. Для представителей семейства этих белков характерна специфичность по отношению к той ткани, где они синтезируются, растворимость в цитоплазме, низкая молекулярная масса [11]. В клетках слизистой оболочки тонкого кишечника вырабатывается кишечная фракция белка, связывающего жирные кислоты (I-FABP) [12]. Учитывая характеристики белков семейства FABPs, I-FABP является высокочувствительным и специфичным маркером оценки повышенной проницаемости кишечника вследствие поражения энтероцитов [13].

Зонулин принадлежит к семейству гаптоглобиновых белков острой фазы воспаления и является предшественником гаптоглобина-2 [14]. Зонулин регулирует функцию плотных контактов между эпителиоцитами слизистой кишечника [15]. Связывание зонулина с рецептором на поверхности кишечного эпителия приводит к дилатации межклеточных контактов и повышению кишечной проницаемости, в результате чего происходит массивный транспорт различных веществ и стимуляция иммунного ответа [16].

β 2-дефензин является неспецифическим гуморальным фактором врожденной иммунной системы, представляет собой низкомолекулярный, богатый цистеином катионный пептид, обеспечивающий защиту против патогенов бактериального, вирусного, грибкового, а также паразитарного происхождения [17]. β 2-дефензины вырабатываются эпителиальными клетками слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта как ответная реакция

на повреждающий фактор, вследствие чего считается, что данный протеин можно использовать как молекулярный маркер воспаления слизистой оболочки [18].

Для выполнения своих функций витамин D связывается со своим рецептором (VDR), который по строению схож с рецепторами тиреоидных и стероидных гормонов. Витамин D в соединении с VDR и элементами ответа на витамин D в промоторной области генов-мишеней работает как транскрипционный фактор [19]. Продукция рецептора витамина D регулируется его геном *VDR*. Строение и локализация гена *VDR* были открыты в 1988 г. [20]. Для гена рецептора витамина D описано большое количество однонуклеотидных полиморфизмов, наиболее известными из которых являются *FokI*, *TaqI*, *Apal* и *BsmI* [21]. Полиморфизм *FokI* (*rs10735810*) находится во втором экзоне гена, а полиморфизмы *BsmI* (*rs1544410*), *Apal* (*rs7975232*) и *TaqI* (*rs731236*) расположились между 8-м и 9-м экзонами [22].

Согласно литературным данным, полиморфизмы в гене *VDR* влияют на экспрессию и функцию VDR и эффекты, опосредованные витамином D [23].

Достаточный уровень витамина D может оказывать превентивное воздействие в отношении развития аллергических заболеваний, в т. ч. и пищевой аллергии [24].

Цель настоящего исследования – изучить содержание витамина D в сыворотке крови, фекального зонулина, β -дефензина-2 и I-FABP, проанализировать генотипическое распределение полиморфных вариантов гена *VDR* у детей с аллергической энтеропатией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В рамках проведенного исследования было выполнено комплексное клиничко-лабораторное обследование 30 детей в возрасте от 4 мес. до 3 лет (средний возраст – 14 мес.). Из 30 детей были сформированы две группы: основная группа, состоящая из 15 детей раннего возраста с наличием на момент осмотра и/или в анамнезе клинических проявлений аллергической энтеропатии (разжиженный стул, неустойчивый характер стула, кишечные колики, срыгивания), и контрольная группа из 15 детей I группы здоровья с неотягощенным аллергологическим анамнезом. Все группы были сопоставимы по полу и возрасту. Диагноз «аллергическая энтеропатия» был установлен в соответствии с проектом клинических рекомендаций Союза педиатров России «Пищевая аллергия».

Критериями включения в исследование были:

- дети раннего возраста с наличием на момент осмотра или в анамнезе клинических проявлений мальабсорбции, вызванной аллергической энтеропатией;
- наличие письменного информированного согласия родителей или иных законных представителей детей на участие в исследовании.

Критерии невключения в исследование:

- наличие симптомов кишечных инфекций различной этиологии;
- отказ родителей или законных представителей пациента от участия в исследовании;
- возраст ребенка старше 3 лет.

Иммуноферментный анализ с использованием реактивов фирмы Euroimmun применяли для изучения уровня 25(OH)D (кальцидиола) в сыворотке крови, зонулина, β -дефензина-2 и I-FABP в кале. Для выявления полиморфных вариантов гена *VDR* была применена полимеразная цепная реакция (ПЦР) в режиме реального времени после выделения ДНК из цельной периферической крови пациентов с помощью набора реагентов «ПРОБА-РАПИД-ГЕНЕТИКА» фирмы «ДНК-Технология».

Компьютерная программа IBM SPSS Statistics (версия 26) использовалась для статистической обработки полученных данных. Методы непараметрического анализа были использованы для обработки материала. Из показателей описательной статистики были рассчитаны медиана (Me), интерквартильный размах (Q1–Q3). Из непараметрических методов для осуществления сравнительного анализа применялся критерий Манна – Уитни (U). Критерий χ^2 Пирсона или точный критерий Фишера с поправкой Бенджамини – Хохберга использовался с целью анализа номинальных переменных. Корреляционный анализ для оценки тесноты связи между количественными показателями проводили с использованием коэффициента ранговой корреляции r_s Спирмена. Статистические величины, полученные во всех расчетах, оценивались с помощью соответствующих критериев с пороговым уровнем достоверности не ниже 95% ($p = 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Статистически значимые различия в уровнях кальцидиола среди изучаемых групп были получены при помощи критерия Манна – Уитни ($p = 0,006$) (табл. 1). Концентрация кальцидиола у детей основной группы была в 1,5 раза меньше, чем у здоровых детей (медиана содержания составила 21,4 нг/мл и 32,4 нг/мл соответственно).

Проанализировано генотипическое распределение полиморфных вариантов гена *VDR* у обследуемых детей.

Значимые отличия в распространенности генотипов обнаружены при изучении генотипического распределения полиморфизма *BsmI* с использованием точного критерия Фишера у обследованных детей ($p = 0,04$). Между сопоставляемыми показателями отмечалась средняя сила связи ($V = 0,335$) (табл. 2).

Статистически значимых различий в распределении генотипов полиморфизма *FokI* получено не было (использовался критерий χ^2 Пирсона, $p = 0,35$) (табл. 3).

Установлены статистически значимые различия распределения генотипов полиморфизма *Apal* гена *VDR* (с использованием критерия χ^2 Пирсона) ($p = 0,046$). Наличие генотипа *A/C* оказывает превентивный эффект в отношении развития аллергической энтеропатии ($p = 0,028$). Между сопоставляемыми показателями отмечалась средняя сила связи ($V = 0,334$) (табл. 4).

Статистически значимые отличия с использованием критерия χ^2 Пирсона были получены при анализе распределения генотипов полиморфизма *TaqI* гена *VDR* ($p = 0,049$). Наличие генотипа *T/T* ассоциировано с развитием аллергической энтеропатии ($p = 0,024$). Между сопоставляемыми показателями отмечалась средняя сила связи ($V = 0,333$) (табл. 5).

● **Таблица 1.** Содержание 25(OH)D, нг/мл

● **Table 1.** Levels of 25(OH)D, ng/ml

Группы	Концентрация 25(OH)D в сыворотке крови, нг/мл		p
	Me	Q1-Q3	
Основная группа	21,4	16,4–24,7	0,006*
Контрольная группа	32,4	23,8–39,2	

*Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

● **Таблица 2.** Распределение генотипов полиморфизма *BsmI* (*rs1544410*) гена *VDR*

● **Table 2.** Distribution of genotypes of *BsmI* (*rs1544410*) polymorphism in the *VDR* gene

Группы	Распределение генотипов полиморфизма <i>BsmI</i> гена <i>VDR</i> , (n/%)			p
	G/G	G/A	A/A	
Основная группа	6 (40)	6 (40)	3 (20)	0,04*
Контрольная группа	7 (46,7)	8 (53,3)	0	

*Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

● **Таблица 3.** Распределение генотипов полиморфизма *FokI* (*rs10735810*) гена *VDR*

● **Table 3.** Distribution of genotypes of *FokI* (*rs10735810*) polymorphism in the *VDR* gene

Группы	Распределение генотипов полиморфизма <i>FokI</i> гена <i>VDR</i> , (n/%)			p
	A/A	A/G	G/G	
Основная группа	4 (26,7)	9 (60)	2 (13,3)	0,35
Контрольная группа	6 (40)	6 (40)	3 (20)	

● **Таблица 4.** Распределение генотипов полиморфизма *Apal* (*rs7975232*) гена *VDR*

● **Table 4.** Distribution of genotypes of *Apal* (*rs7975232*) polymorphism in the *VDR* gene

Группы	Распределение генотипов полиморфизма <i>Apal</i> гена <i>VDR</i> , (n/%)			p
	A/A	A/C	C/C	
Основная группа	8 (53,3)	1 (6,7)	6 (40)	p = 0,046* p _{A/A-A/C} = 0,028* p _{A/C-C/C} = 0,028*
Контрольная группа	6 (40)	5 (33,3)	4 (26,7)	

*Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

● **Таблица 5.** Распределение генотипов полиморфизма *TaqI* (*rs731236*) гена *VDR*

● **Table 5.** Distribution of genotypes of *TaqI* (*rs731236*) polymorphism in the *VDR* gene

Группы	Распределение генотипов полиморфизма <i>TaqI</i> гена <i>VDR</i> , (n/%)			p
	T/T	T/C	C/C	
Основная группа	10 (66,7)	3 (20)	2 (13,3)	P = 0,049* p _{T/T-C/C} = 0,024* p _{T/T-T/C} = 0,018*
Контрольная группа	5 (33,3)	6 (40)	4 (26,7)	

*Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Проведен анализ содержания биомаркеров проницаемости кишечного барьера в копрофильтратах (табл. 6). Отмечались достоверные отличия в концентрации изучаемых биомаркеров в группе с аллергической энтеропатией по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). Медиана содержания зонулина в копрофильtrate детей основной группы составила 1,6 нг/мл, что превышало показатель детей контрольной группы в 2,7 раза ($p < 0,001$). Медиана содержания β 2-дефенина у детей с пищевой аллергией была 0,3 нг/мл, что в 3 раза превосходило аналогичный показатель у здоровых детей ($p = 0,003$). У детей основной группы медиана содержания I-FABP была в 2,2 раза выше, чем у детей контрольной группы ($p < 0,001$).

Для уточнения связи между содержанием 25(OH)D и уровнем фекальных биомаркеров нами был проведен корреляционный анализ. Содержание 25(OH)D имело достоверные обратные корреляционные связи с β 2-дефенином ($r_s = -0,673$, $p < 0,001$) и I-FABP ($r_s = -0,399$, $p = 0,029$). Корреляционная связь между содержанием кальцидиола с β 2-дефенином характеризовалась заметной теснотой связи по шкале Чеддока, а связь кальцидиола с I-FABP имела умеренную тесноту связи по шкале Чеддока.

ОБСУЖДЕНИЕ

Так как витамин D вносит значительный вклад в обеспечение целостности слизистого барьера кишечника, можно предположить, что его недостаток может способствовать развитию пищевой аллергии и утяжелять уже имеющееся заболевание. Эпидемиологические исследования рассматривают дефицит витамина D как потенциальный фактор риска, способствующий заболеваемости пищевой аллергией: дети, рожденные осенью и зимой, имеют низкий уровень витамина D в связи с меньшим воздействием ультрафиолетового излучения типа B, что приводит к повышенному риску развития пищевой аллергии [25]. В нашем исследовании дети с аллергической энтеропатией также имели недостаточный уровень кальцидиола, что соотносится с данными других исследователей.

На эффекты, опосредованные витамином D, могут влиять однонуклеотидные полиморфизмы в гене *VDR* за счет влияния на экспрессию и функцию *VDR* [26]. Наиболее известны в настоящее время 4 полиморфизма: *BsmI* (*rs1544410*), *Apal* (*rs7975232*), *TaqI* (*rs731236*) и *FokI* (*rs10735810*). Для каждого из полиморфизмов характерна своя локализация. Полиморфизм *FokI* (*rs10735810*)

● **Таблица 6.** Содержание биомаркеров в копрофильtrate

● **Table 6.** Levels of biomarkers in the coprofiltrate

Содержание фекальных маркеров	Основная группа (n = 15)		Контрольная группа (n = 15)		p
	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	
Зонулин, нг/мл	1,6	1,25–2,0	0,6	0,15–0,75	<0,001*
β 2-дефенин, нг/мл	0,3	0,2–0,75	0,1	0–0,2	0,003*
I-FABP, нг/мл	0,42	0,34–0,53	0,19	0,16–0,22	<0,001*

*Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

локализуется во втором экзоне, входящем в 5'-кодирную область гена, и его продукт приводит к образованию двух видов белка, один из которых состоит из 427 аминокислот, а второй – из 424 аминокислотных остатков [27]. Полиморфизмы *BsmI*, *Apal* и *TaqI* находятся рядом с 3'-концом гена *VDR*: *BsmI* (rs1544410) и *Apal* (rs7975232) – в интронах в середине между 8-м и 9-м экзонами, а полиморфизм *TaqI* (rs731236) локализован в 9-м экзоне. Эти полиморфизмы могут оказывать воздействие на продолжительность жизни мРНК и трансляцию мРНК *VDR* [27].

Полиморфизмы гена *VDR* связаны с развитием различных заболеваний [28]. Метаанализ, опубликованный в 2020 г. группой ученых из Китая, доказал, что полиморфизмы *Apal* (rs7975232), *BsmI* (rs1544410) и *TaqI* (rs731236) гена *VDR* могут обуславливать восприимчивость к аллергическим заболеваниям в определенных группах населения: значимые ассоциации с развитием аллергических заболеваний зафиксированы для полиморфизма *Apal* (rs7975232) у европеоидов, для полиморфизма *BsmI* (rs1544410) – у азиатов и европеоидов и для полиморфизма *TaqI* (rs731236) – у азиатов [29]. В нашем исследовании полиморфизм *TaqI* (rs731236) был с большей долей вероятности связан с развитием пищевой аллергии, однако мы не можем утверждать, имеет ли отношение к этому этническое происхождение наблюдаемых детей. Настоящий вопрос требует дальнейшего изучения.

Целостность кишечного барьера имеет основополагающее значение для здоровья и гомеостаза кишечника; это состояние поддерживается слоем слизи эпителиальных клеток, удерживаемых вместе сложной системой межклеточных соединений, включая слабые соединения (т. е. адгезионные и щелевые соединения, десмосомы) и «плотные контакты» [30, 31].

Для доклинической диагностики заболеваний, связанных с повреждением кишечного барьера, может использоваться зонулин. Согласно исследованию, опубликованному в 2024 г. группой ученых во главе с Т.М. DaFonte, за несколько месяцев до установления диагноза «целиакия» уровень зонулина повышается в несколько раз. В связи с этим можно рассматривать этот белок как скрининговый

показатель нарушения целостности кишечника у детей из группы риска по развитию целиакии [32].

Синтез β 2-дефензина осуществляется клетками, которые принимают участие в процессах воспаления: энтероциты слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, дендритные клетки и макрофаги [33]. При развитии воспаления происходит повышенная продукция β 2-дефензина как защитного фактора, направленного на минимизацию воспалительных процессов. Повышенные уровни β 2-дефензина в сыворотке крови, полученной от пациентов, страдающих болезнью Крона, могут быть вызваны перепроизводством воспалительных медиаторов (TNF- α , IFN- γ и IL-22) [34].

I-FABP является высокочувствительным маркером нарушения целостности кишечного барьера: когда целостность кишечного эпителия нарушается, I-FABP из цитоплазмы клеток высвобождается в кровоток [35]. Высокая диагностическая значимость отмечена для I-FABP у пациентов с некротизирующим энтероколитом [36] и целиакией [37]. В нашем исследовании зарегистрировано повышение концентрации зонулина, β 2-дефензина и I-FABP у пациентов с аллергической энтеропатией, что подтверждает факт нарушения целостности кишечного барьера.

ВЫВОДЫ

В рамках настоящего исследования среди пациентов с аллергической энтеропатией обнаружены недостаточный уровень 25(OH)D, повышение содержания фекальных биомаркеров кишечной проницаемости и повышенная встречаемость гомозиготного генотипа *T/T* полиморфизма *TaqI* (rs731236) гена *VDR*.

Знание генотипического распределения полиморфизмов гена *VDR* у пациентов из группы риска по развитию аллергического поражения кишечника поможет спланировать превентивные меры, направленные на нормализацию уровня витамина D, что, в свою очередь, будет обеспечивать нормальное состояние кишечного барьера.

Поступила / Received 04.04.2025
Поступила после рецензирования / Revised 20.04.2025
Принята в печать / Accepted 22.04.2025

Список литературы / References

- Warren CM, Sehgal S, Sicherer SH, Gupta RS. Epidemiology and the Growing Epidemic of Food Allergy in Children and Adults Across the Globe. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2024;24(3):95–106. <https://doi.org/10.1007/s11882-023-01120-y>.
- Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(1):41–58. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.11.003>.
- Lyons SA, Clausen M, Knulst AC, Ballmer-Weber BK, Fernandez-Rivas M, Barreales L et al. Prevalence of Food Sensitization and Food Allergy in Children Across Europe. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(8):2736–2746. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.04.020>.
- Calvani M, Anania C, Caffarelli C, Martelli A, Miraglia Del Giudice M, Cravidi C et al. Food allergy: an updated review on pathogenesis, diagnosis, prevention and management. *Acta Biomed.* 2020;91(11-5):e2020012. <https://doi.org/10.23750/abm.v91i11-5.10316>.
- Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, Bikle D, White JH, Dawson-Hughes B et al. Skeletal and Extraskelatal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocr Rev.* 2019;40(4):1109–1151. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00126>.
- Fakhoury HMA, Kvietyrs PR, AlKattan W, Anouti FA, Elahi MA, Karras SN, Grant WB. Vitamin D and intestinal homeostasis: Barrier, microbiota, and immune modulation. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2020;200:105663. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2020.105663>.
- Wu J, Zhong Y, Shen X, Yang K, Cai W. Maternal and early-life vitamin D deficiency enhances allergic reaction in an ovalbumin-sensitized BALB/c mouse model. *Food Nutr Res.* 2018;62:1401. <https://doi.org/10.29219/fnr.v62.1401>.
- Wollenberg A, Seba A, Antal AS. Immunological and molecular targets of atopic dermatitis treatment. *Br J Dermatol.* 2014;170(1):7–11. <https://doi.org/10.1111/bjd.12975>.
- Seethaler B, Basrai M, Neyrinck AM, Nazare JA, Walter J, Delzenne NM, Bischoff SC. Biomarkers for assessment of intestinal permeability in clinical practice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2021;321(1):G11–G17. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00113.2021>.
- Schoultz I, Keita AV. The Intestinal Barrier and Current Techniques for the Assessment of Gut Permeability. *Cells.* 2020;9(8):1909. <https://doi.org/10.3390/cells9081909>.
- Schroeder F, Jolly CA, Cho TH, Frolov A. Fatty acid binding protein isoforms: structure and function. *Chem Phys Lipids.* 1998;92(1):1–25. [https://doi.org/10.1016/s0009-3084\(98\)00003-6](https://doi.org/10.1016/s0009-3084(98)00003-6).
- Rehman N, Pandey A. Insight of Intestinal Fatty Acid Binding Protein as a Potential Biomarker in the Biology of Epithelial Damage of Gastrointestinal Membrane. *Curr Protein Pept Sci.* 2025;26(5):321–333. <https://doi.org/10.2174/0113892037311290240930054913>.
- Звягин АА, Бавыкина ИА, Настаушева ТЛ, Бавыкин ДВ. Интестинальный белок, связывающий жирные кислоты, как перспективный маркер прони-

- цаемости тонкой кишки. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020;65(6):29–33. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-6-29-33>.
- Zvyagin AA, Bavykina IA, Nastaushcheva TL, Bavykin DV. Intestinal Fatty Acid Binding Protein as the Promising Marker of Small Intestine Permeability. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2020;65(6):29–33. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-6-29-33>.
14. Tripathi A, Lammers KM, Goldblum S, Shea-Donohue T, Netzel-Arnett S, Buzza MS et al. Identification of human zonulin, a physiological modulator of tight junctions, as prehepatoalbumin-2. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106(39):16799–804. <https://doi.org/10.1073/pnas.0906773106>.
 15. Sturgeon C, Fasano A. Zonulin, a regulator of epithelial and endothelial barrier functions, and its involvement in chronic inflammatory diseases. *Tissue Barriers*. 2016;4(4):e1251384. <https://doi.org/10.1080/21688370.2016.1251384>.
 16. Tajik N, Frech M, Schulz O, Schälter F, Lucas S, Azizov V et al. Targeting zonulin and intestinal epithelial barrier function to prevent onset of arthritis. *Nat Commun*. 2020;11(1):1995. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15831-7>.
 17. Cieślak M, Bagińska N, Górski A, Jorczyk-Matysiak E. Human β -Defensin 2 and Its Postulated Role in Modulation of the Immune Response. *Cells*. 2021;10(11):2991. <https://doi.org/10.3390/cells10112991>.
 18. Štrajtenberger M, Stipić-Marković A, Barac E, Artuković M, Lugović-Mihelić L. Human β -defensin 2: a connection between infections and allergic skin diseases. *Acta Dermatovenereol Alp Pannonica Adriat*. 2024;33(3):135–139. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39324351>.
 19. Hossein-Nezhad A, Eshaghi SM, Maghbooli Z, Mirzaei K, Shirzad M, Curletto B, Chen TC. The role of vitamin D deficiency and vitamin D receptor genotypes on the degree of collateralization in patients with suspected coronary artery disease. *Biomed Res Int*. 2014;2014:304250. <https://doi.org/10.1155/2014/304250>.
 20. Baker AR, McDonnell DP, Hughes M. Cloning and expression of full-length cDNA encoding human vitamin D receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;85(10):3294–3298. <https://doi.org/10.1073/pnas.85.10.3294>.
 21. Жумина АГ, Ходков АВ, Сакенова ЗТ, Поросян ГП. Экспрессия гена VDR и развитие лейкозов. *Научное обозрение. Биологические науки*. 2016;(4): 21–25. Режим доступа: <https://science-biology.ru/article/view?id=1008>.
 22. Zhumina AG, Khodkov AV, Sakenova ZT, Pogoyan GP. VDR gene expression and leukemia development. *Scientific Review. Biological Science*. 2016;(4):21–25. (In Russ.) Available at: <https://science-biology.ru/article/view?id=1008>.
 22. Козлов АИ, Вершубская ГТ, Негашева МА. Полиморфизм гена рецептора витамина D (VDR) в выборках населения европейской России и Приуралья. *Пермский медицинский журнал*. 2016;33(5):60–66. Режим доступа: <https://permmedjournal.ru/PMJ/article/view/5711/4486>.
 23. Kozlov AI, Vershubskaya GG, Negasheva MA. Polymorphism of vitamin D receptor (VDR) gene in sampling of European Russia and Priuraliye population. *Perm Medical Journal*. 2016;33(5):60–66. (In Russ.) Available at: <https://permmedjournal.ru/PMJ/article/view/5711/4486>.
 23. Valdivielso JM, Fernandez E. Vitamin D receptor polymorphisms and diseases. *Clin Chim Acta*. 2006;371(1–2):1–12. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2006.02.016>.
 24. Allen KJ, Koplin JJ, Ponsonby AL, Gurrin LC, Wake M, Vuillermin P et al. Vitamin D insufficiency is associated with challenge-proven food allergy in infants. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(4):1109–1116. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.01.017>.
 25. Matsui T, Tanaka K, Nakagawa T, Sasaki K, Nakata J, Sugiura S et al. Sun exposure inversely related to food sensitization during infancy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015;26(7):628–633. <https://doi.org/10.1111/pai.12445>.
 26. Guerini FR, Bolognesi E, Chiappelli M, Mensi MM, Fumagalli O, Rogantini C et al. Vitamin D Receptor Polymorphisms Associated with Autism Spectrum Disorder. *Autism Res*. 2020;13(5):680–690. <https://doi.org/10.1002/aur.2279>.
 27. Whitfield GK, Remus LS, Jurutka PW, Zitzer H, Oza AK, Dang HT et al. Functionally relevant polymorphisms in the human nuclear vitamin D receptor gene. *Mol Cell Endocrinol*. 2001;177(1–2):145–159. [https://doi.org/10.1016/s0303-7207\(01\)00406-3](https://doi.org/10.1016/s0303-7207(01)00406-3).
 28. Шуматова ТА, Коваленко ДВ, Приходченко НГ. Витамин D и заболевания кишечника. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2023;(8):24–28. <https://doi.org/10.17513/mjpf.13566>.
 28. Shumatova TA, Kovalenko DV, Prihodchenko NG. Vitamin D and intestinal diseases. *International Journal of Applied and Basic Research*. 2023;(8):24–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.17513/mjpf.13566>.
 29. Tsukita S, Tanaka H, Tamura A. The Claudins: From Tight Junctions to Biological Systems. *Trends Biochem Sci*. 2019;44(2):141–152. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2018.09.008>.
 30. Capaldo CT, Powell DN, Kalman D. Layered defense: how mucus and tight junctions seal the intestinal barrier. *J Mol Med*. 2017;95(9):927–934. <https://doi.org/10.1007/s00109-017-1557-x>.
 31. Zhang L, Zhang S, He C, Wang X. VDR Gene Polymorphisms and Allergic Diseases: Evidence from a Meta-analysis. *Immunol Invest*. 2020;49(1–2):166–177. <https://doi.org/10.1080/08820139.2019.1674325>.
 32. DaFonte TM, Valitutti F, Kenyon V, Locascio JJ, Montuori M, Francavilla R et al. Zonulin as a Biomarker for the Development of Celiac Disease. *Pediatrics*. 2024;153(1):e2023063050. <https://doi.org/10.1542/peds.2023-063050>.
 33. Drago S, El Asmar R, Di Pierro M, Grazia Clemente M, Tripathi A, Sapone A et al. Gliadin, zonulin and gut permeability: Effects on celiac and non-celiac intestinal mucosa and intestinal cell lines. *Scand J Gastroenterol*. 2006;41(4):408–419. <https://doi.org/10.1080/00365520500235334>.
 34. Meisch JP, Nishimura M, Vogel RM, Sung HC, Bednarchik BA, Ghosh SK et al. Human β -defensin 3 peptide is increased and redistributed in Crohn's ileitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(5):942–953. <https://doi.org/10.1097/MIB.0b013e318280b11a>.
 35. Huang X, Zhou Y, Sun Y, Wang Q. Intestinal fatty acid binding protein: A rising therapeutic target in lipid metabolism. *Prog Lipid Res*. 2022;87:101178. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2022.101178>.
 36. Terrin G, Stronati L, Cucchiara S, De Curtis M. Serum Markers of Necrotizing Enterocolitis: A Systematic Review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;65(6):e120–e132. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001588>.
 37. Быкова СВ, Сабельникова ЕА, Новиков АА, Бауло ЕВ, Хомерики СГ, Парфенов АИ. Зонилин и I-FABP – маркеры повреждения энтероцитов при целиакии. *Терапевтический архив*. 2022;94(4):511–516. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.04.201480>.
 37. Bykova SV, Sabelnikova EA, Novikov AA, Baulo EV, Khomeriki SG, Parfenov AI. Zonulin and I-FABP are markers of enterocyte damage in celiac disease. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2022;94(4):511–516. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.04.201480>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Д.В. Коваленко, Т.А. Шуматова
 Концепция и дизайн исследования – Д.В. Коваленко, Т.А. Шуматова
 Написание текста – Д.В. Коваленко
 Сбор и обработка материала – Д.В. Коваленко
 Обзор литературы – Д.В. Коваленко
 Статистическая обработка – Д.В. Коваленко
 Редактирование – Т.А. Шуматова
 Утверждение окончательного варианта статьи – Т.А. Шуматова

Contribution of authors:

Concept of the article – Darya V. Kovalenko, Tatyana A. Shumatova
 Study concept and design – Darya V. Kovalenko, Tatyana A. Shumatova
 Text development – Darya V. Kovalenko
 Collection and processing of material – Darya V. Kovalenko
 Literature review – Darya V. Kovalenko
 Statistical processing – Darya V. Kovalenko
 Editing – Tatyana A. Shumatova
 Approval of the final version of the article – Tatyana A. Shumatova

Согласие пациентов на публикацию: пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patients signed informed consent regarding publishing their data.

Информация об авторах:

Коваленко Дарья Вадимовна, ассистент Института педиатрии, Тихоокеанский государственный медицинский университет; 690002, Россия, Владивосток, проспект Острякова, д. 2; sunny.dashu@mail.ru

Шуматова Татьяна Александровна, д.м.н., профессор, директор Института педиатрии, Тихоокеанский государственный медицинский университет; 690002, Россия, Владивосток, проспект Острякова, д. 2; shumatov@mail.ru

Information about the authors:

Darya V. Kovalenko, Assistant of the Institute of Pediatrics, Pacific State Medical University; 2, Ostryakov Ave., Vladivostok, 690002, Russia; sunny.dashu@mail.ru

Tatyana A. Shumatova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of the Institute of Pediatrics, Pacific State Medical University; 2, Ostryakov Ave., Vladivostok, 690002, Russia; shumatov@mail.ru