

## ВЛИЯНИЕ *TAQI*-ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА РЕЦЕПТОРА ВИТАМИНА D НА СОСТОЯНИЕ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА У ДЕТЕЙ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА

© Т.В. Габрусская<sup>1</sup>, М.М. Костик<sup>1</sup>, Ю.А. Насыхова<sup>2</sup>, М.О. Ревна<sup>1</sup>, Д.А. Кузьмина<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;

<sup>2</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Для цитирования: Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 3. – С. 111–119. doi: 10.17816/PED83111-119

Поступила в редакцию: 09.02.2017

Принята к печати: 04.04.2017

В данном исследовании проводилась оценка минерализации скелета и костного метаболизма у детей с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) в зависимости от *TaqI*-полиморфизма гена рецептора витамина D (*VDR*). В исследование были включены 83 ребенка (38 девочек и 45 мальчиков), страдающих ВЗК (болезнь Крона – 60, язвенный колит – 23). Возраст детей, включенных в исследование, составил 13,0 (11,0; 15,5) года. Исследование минерализации скелета осуществлялось методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии L1-L4. Состояние костного обмена оценивалось по уровню основных метаболических маркеров: остеокальцина как маркера остеосинтеза, продуктов деградации коллагена I типа – C-концевых телопептидов как маркера остеорезорбции, паратгормона, общего и ионизированного кальция, фосфора, общей щелочной фосфатазы, 25ОНD<sub>3</sub>. Молекулярно-генетические исследования: анализ *TaqI* (rs731236) полиморфизма гена *VDR* осуществлялся методом полимеразной цепной реакции с последующим рестрикционным анализом. Выявлена ассоциация молекулярных маркеров гена *VDR* с нарушением костной минерализации и метаболизма. У детей с ВЗК TT-генотип гена *VDR* ассоциирован с тенденцией к задержке скорости линейного роста, низким линейным ростом, нарушением костного метаболизма в виде угнетения процессов остеосинтеза и активации костной резорбции. TT-генотип *TaqI* полиморфизма гена *VDR* в этой группе пациентов может рассматриваться как фактор риска развития нарушений костного метаболизма, а аллель С – как протективный.

**Ключевые слова:** воспалительные заболевания кишечника (ВЗК); минеральная плотность костной ткани; болезнь Крона; язвенный колит; ген рецептора витамина D (*VDR*).

## ROLE OF *TAQI*-GENETIC POLYMORPHISM OF VITAMIN D RECEPTOR GENE IN BONE METABOLISM IN CHILDREN WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

© T.V. Gabrusskaia<sup>1</sup>, M.M. Kostik<sup>1</sup>, Yu.A. Nasyhova<sup>2</sup>, M.O. Revnova<sup>1</sup>, D.A. Kuzmina<sup>3</sup>

<sup>1</sup>St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia;

<sup>2</sup>FSBSI "The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott", Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

For citation: *Pediatrician* (St Petersburg), 2017;8(3):111-119

Received: 09.02.2017

Accepted: 04.04.2017

Evaluation of bone mineralization and bone metabolism in children with inflammatory bowel disease (IBD) in accordance with *TaqI*-polymorphic genotypes of vitamin D receptor (*VDR*) has been performed in this study. 83 children (38 girls and 45 boys) with IBD (60 with Crohn's disease, 23 with ulcerative colitis) have been included in the study. Mean age was 13.0 years (11.0; 15.5). All patients have active phase of the disease. Bone mineral density (BMD) of lumbar spine (DEXA) have been assessed in all children. Level of serum osteocalcin (OC) as a marker of osteosynthesis, C-terminal telopeptides (CTT) as a marker of osteoresorbtion, parathyroid hormone (PTH), serum calcium, phos-

phorus, alkaline phosphatase and 25(OH) vitamin D was measured to evaluate bone metabolism. Molecular-genetic tests: analysis of *TaqI* (rs731236) polymorphism of vitamin D receptor gene (VDR) was performed by polymerase chain reaction with following restriction analysis. Association between molecular markers of VDR gene and bone metabolism and mineralization disturbances have been found. TT genotype of VDR gene was associated with tendency to decrease of linear growth velocity, low linear growth, decrease in osteosynthesis and increase of osteoresorbtion in this group of children. TT-genotype of *TaqI*-polymorphism of VDR gene can be assessed as a risk factor of bone metabolism disturbances in children with both Crohn's disease and ulcerative colitis. C allele seems to have protective role in this group.

**Keywords:** inflammatory bowel disease (IBD); bone mineral density; Crohn's disease; ulcerative colitis; gene of vitamin D receptor (VDR).

## ВВЕДЕНИЕ

Витамин D является стероидным соединением, обладающим такими биологическими эффектами, как участие в фосфорно-кальциевом обмене, влияние на дифференцировку клеток костной ткани, процессы остеосинтеза и резорбции, регуляция костного метаболизма. Витамин D имеет свой ядерный рецептор, в связи с этим его относят к гормоноподобным соединениям и даже часто называют D-гормоном. Молекулярные механизмы действия витамина D связаны с наличием участков ДНК, с которыми происходит связывание комплекса гормон–рецептор в генах, кодирующих трансэпителиальные кальциевые каналы в эпителиоцитах кишечника и почки, а также в гене *RANKL*, который отвечает за созревание, активацию и продолжительность жизни остеокластов [23]. Кроме того, в настоящее время показано, что витамин D участвует в регуляции иммунной системы [13]. Витамин D подавляет пролиферацию лимфоцитов и синтез иммуноглобулинов, доказана способность витамина D ингибировать действие провоспалительных транскрипционных факторов, ядерного фактора карра-В (NF-κB) и продукцию таких цитокинов, как интерлейкин-2, -12, интерферон-гамма [15, 28]. Интересно, что в некоторых исследованиях была показана связь между дефицитом витамина D и риском развития аутоиммунных заболеваний, таких как рассеянный склероз и сахарный диабет I типа. В геномных исследованиях с участием пациентов с ВЗК продемонстрировано, что при наличии полиморфизмов генов, не позволяющих поддерживать нормальный уровень витамина D в крови, риск развития данных заболеваний повышается [8, 19].

Рецептор витамина D входит в суперсемейство стероидных ядерных рецепторов и обязателен для реализации большинства известных биологических эффектов витамина D [32]. В гене рецептора витамина D (*VDR*) существует более 200 однонуклеотидных замен, обуславливающих функциональное состояние рецептора.

Полиморфные генотипы гена *VDR*, с одной стороны, играют важную роль в минерализации кости

и метаболизме костной ткани. Доказано, что кинетика кальция и темпы накопления минерала в кости в пубертатный период связаны с полиморфными вариантами гена *VDR* [6]. Частота гиперкальциурии была выше у носителей аллеля t и генотипа tt *TaqI VDR* [27].

При этом роль полиморфизма гена *VDR* в процессах метаболизма костной ткани остается неоднозначной. Из четырех полиморфизмов (*BsmI*, *FokI*, *ApaI* и *TaqI*) гена *VDR*, исследованных у 395 детей из Польши в возрасте 6–18 лет, только «а» аллель *ApaI VDR* был ассоциирован с более высокими показателями костной минеральной плотности и содержания минерала в кости, причем только в группе детей, у которых показатель костной минеральной плотности (BMD-Zscore) находился в промежутке от  $-1,1$  до  $-2,0$  SD [14]. В исследовании, выполненном в Нидерландах, изучалась роль *BsmI*, *ApaI*, *TaqI*-полиморфных генотипов гена *VDR* в костном метаболизме у 148 детей и молодых взрослых на протяжении 4-летнего периода. Не было выявлено роли каждого полиморфизма по отдельности, но комбинированный гаплотип bAT, содержащий аллель T *TaqI-VDR*, оказывал влияние на линейный рост и размеры позвонков. В свою очередь, увеличение числа аллелей риска в гаплотипе было ассоциировано с задержкой линейного роста ( $p = 0,006$ ) и задержкой размера позвонков ( $p = 0,001$ ) [31]. В датском исследовании, включавшем 223 девочки в возрасте 11–12 лет, не было выявлено влияния *FokI* и *TaqI VDR*-полиморфизмов на минерализацию кости и ее метаболизм. Только ff-генотип был ассоциирован с большим линейным ростом, роль *TaqI*-полиморфных генотипов в этом исследовании осталась невыясненной [9]. В близнецовых исследованиях Австралии ( $n = 3906$ ) и Нидерландов ( $n = 1689$ ) не было выявлено влияния *BsmI*-, *FokI*-, *TaqI*- и (-1521) *VDR*-полиморфных генотипов на линейный рост [21].

С другой стороны, полиморфизм гена *VDR*, воздействуя на процессы иммунной системы, влияет на риск развития ВЗК с реализацией неконтролиру-

руемого воспаления, которое может отрицательно сказаться на метаболизме и минерализации костной ткани.

Повышенный риск развития ВЗК, преимущественно болезни Крона (БК), у европейских носителей *tt*-генотипа *TaqI* был показан в метаанализе, в который были включены 9 исследований, в то же время среди азиатов была выявлена ассоциация между полиморфизмом *FokI* в гене *VDR* и риском развития язвенного колита (ЯК) [32].

Принимая во внимание вышеперечисленные исследования, можно предположить, что *VDR* у детей с ВЗК может играть ключевую роль в процессах минерализации, с одной стороны участвуя в минеральном обмене и метаболизме кости, с другой — влияя на патогенетические механизмы развития неконтролируемого воспаления.

*Цель исследования:* дать оценку минерализации скелета и костного метаболизма у детей с воспалительными заболеваниями кишечника в зависимости от *TaqI*-полиморфизма гена *VDR*.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 83 ребенка (38 девочек и 45 мальчиков), страдающих ВЗК (БК — 60, ЯК — 23). Возраст детей, включенных в исследование, составил 13,0 (11,0; 15,5) года, продолжительность заболевания — 13,5 (7,0; 34,5) месяца. Диагноз БК и ЯК основывался на международных и российских критериях по диагностике и ведению пациентов с БК и ЯК [1, 5, 25, 30]. Пациенты имели активное течение заболевания. Всем больным проведено комплексное обследование, включая изучение анамнеза и особенностей клинического течения основного заболевания, проведение антропометрии и специализированное лабораторное исследование. Для оценки активности ВЗК использовались клинические и лабораторные показатели, такие как индекс ПИАБК (БК) и PUSAI (ЯК), наличие нарушений стула, болей в животе, потери веса, лихорадки, перианального поражения, осложненных вариантов течения ВЗК. Линейный рост оценивали при помощи ростомера, у каждого пациента выполнялось три последовательных измерения, из которых рассчитывали среднее арифметическое. У части пациентов линейный рост оценивался в динамике с момента дебюта заболевания, что позволило рассчитать скорость линейного роста у пациентов с длительностью наблюдения более 1 года.

*Инструментальные методы.* Исследование минерализации скелета осуществляли методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии поясничного отдела позвоночника L1-L4 (денситометр Hologic QDR4500C, оснащенный педиатриче-

ской референсной базой) с определением минеральной плотности кости — МПК (*Z*-score, SD). Низкая минеральная плотность кости по отношению к хронологическому возрасту (НМПК) определялась согласно официальным позициям International Society of Clinical densitometry (2007) как МПК-*Z*-score < -2,0 SD [7].

*Биохимические маркеры костного метаболизма.* Состояние костного обмена оценивалось по уровню основных метаболических маркеров: остеокальцина, продуктов деградации коллагена I типа — С-концевые телопептиды (СКТ) и паратгормон, а также маркеров минерального обмена — ионизированный кальций, активность общей щелочной фосфатазы (ОЩФ). Определение маркеров костного метаболизма (остеокальцин, продукты деградации коллагена I типа — коллагеновые поперечные соединения —  $\beta$ -CrossLaps, паратгормон), паратиреоидного гормона и 25ОНD<sub>3</sub> осуществлялось при помощи иммуноферментного анализа.

*Молекулярно-генетические методы исследования.* Исследование *TaqI* (rs731236) полиморфизма гена *VDR* осуществляли методом полимеразной цепной реакции с последующим рестрикционным анализом. Выделение ДНК проводилось из периферической крови методом фенольно-хлороформной экстракции [26]. Для полимеразной цепной реакции использовали олигопраймеры 5'-GATGATCCAGAAGCTAGCCGACCT-3', 5'-GCAACTCCTCATGGCTGAGGTCT-3' [4]. Продукты амплификации и рестрикции амплифицированных фрагментов разделяли в 6–10 % неденатурирующем полиакриламидном геле (ПААГ).

В связи с низкой частотой встречаемости генотипа *CC* полиморфизма *TaqI* гена *VDR* для проведения сравнительного анализа сопоставлялись между собой генотипы, содержащие аллель *C* (*TC* + *CC*) и не содержащие аллель *C* (*TT*).

*Контрольная группа.* Группу контроля составили 38 здоровых детей, не имеющих хронических заболеваний, у которых были проведены все вышеописанные исследования костного метаболизма, денситометрия позвоночника и молекулярно-генетические исследования.

*Статистические исследования.* Статистический анализ выполнен при помощи пакета статистических программ Statistica 6.0 и Microsoft Excel. Использовались методы описательной статистики, количественные величины представлены медианой и интерквартильным размахом (25–75 %). Для сравнения двух групп категориальных признаков использовались тест  $\chi^2$ , точный критерий Фишера, для сравнения двух групп количественных признаков применялся тест Манна–Уитни.

Таблица 1

Распределение *TaqI*-полиморфных генотипов и аллелей гена *VDR* у детей с воспалительными заболеваниями кишечника с низкой и нормальной минеральной плотностью кости

Генотип	Всего	
	Низкая МПК, <i>n</i> (%)	Нормальная МПК, <i>n</i> (%)
Всего	19 (100,0)	45 (100,0)
ТТ	8 (42,1)	19 (42,2)
Tt	9 (47,4)	18 (40,0)
tt	2 (10,5)	8 (17,8)
<i>p</i>	0,73	
Всего	38 (100,0)	90 (100,0)
T	25 (65,8)	56 (62,2)
t	13 (34,2)	34 (37,8)
<i>p</i>	0,84	

Примечание: МПК — минеральная плотность кости

Таблица 2

Клинико-лабораторная характеристика пациентов с ВЗК в зависимости от *TaqI*-полиморфных генотипов гена рецептора витамина D (*VDR*)

Параметр	ТТ ( <i>n</i> = 33)	ТС + СС ( <i>n</i> = 50)	<i>p</i>
Возраст, г	13,0 (11,0; 15,0)	14,0 (11,0; 16,0)	0,5
Мальчики, <i>n</i> (%)	21 (63,6)	24 (48,0)	0,18*
Тип ВЗК:			
БК, <i>n</i> (%)	25 (76,8)	35 (70,0)	0,62
• из них с поражением ВО ЖКТ, <i>n</i> (%)	9/25 (36,0)	22/33 (66,7)	<b>0,003*</b>
ЯК, <i>n</i> (%)	8 (24,2)	15 (30,0)	0,43*
ПИАБК в дебюте	30,0 (17,5; 42,5)	32,5 (20,0; 37,5)	0,86
РУСАИ в дебюте	50,0 (32,5; 67,5)	35,0 (30,0; 50,0)	0,36
Перианальное поражение, <i>n</i> (%)	4 (12,1)	10 (20,0)	0,39*
Энтеральное питание, <i>n</i> (%)	4 (12,1)	1 (2,0)	0,08*
СРБ в дебюте, мг/л	12,0 (2,0; 37,0)	18,0 (1,2; 44,0)	0,7
СОЭ в дебюте, мм/ч	24,0 (16,0; 39,0)	28,5 (16,0; 43,5)	0,37
Гемоглобин в дебюте, г/л	107,0 (100,0; 112,0)	115,0 (99,0; 123,0)	0,07
Альбумин в дебюте, г/л	35,5 (32,0; 39,7)	36,3 (34,0; 38,0)	0,66
Кальпротектин в дебюте, мкг/г	867,0 (721,0; 985,0)	864,0 (723,0; 988,0)	0,87
Продолжительность заболевания, мес.	15,0 (7,0; 36,0)	13,0 (8,0; 30,0)	0,91
Кортикостероиды, <i>n</i> (%)			
• не получает	4 (12,1)	12 (24,0)	0,26*
• системные КС	29 (87,9)	38 (76,0)	0,26*
• пульс-терапия КС	8 (24,2)	8 (16,0)	0,4
• длительность терапии системных КС, мес.	3,0 (1,0; 5,0)	4,0 (3,0; 6,0)	0,23
• кумулятивная доза системных КС, мг	2651 (1600; 5420)	3170 (965; 3900)	0,72
• кумулятивная доза, мг/кг	54,7 (40,0; 164,2)	53,7 (36,4; 105,9)	0,42
Ингибиторы ФНО- $\alpha$ (ИФНО- $\alpha$ ), <i>n</i> (%)	27 (81,2)	35 (70,0)	0,3*

Примечание: ВЗК — воспалительные заболевания кишечника; БК — болезнь Крона; ЯК — язвенный колит; КС — кортикостероиды

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При сравнении частот распределения *TaqI*-полиморфных генотипов гена *VDR* между пациентами с низкой и нормальной МПК не выявлено статистически достоверных различий (табл. 1).

При проведении сопоставительного анализа выявлена большая частота поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта у носителей *TaqI*-полиморфного аллеля С гена *VDR*. Других

различий в параметрах активности ВЗК, продолжительности заболевания и объемах кортикостероидной терапии не выявлено у носителей полиморфных генотипов. Данные представлены в табл. 2.

При изучении антропометрических параметров не было выявлено достоверных различий между носителями полиморфных генотипов (табл. 3). Обращает на себя внимание тенденция к исходно мень-

Таблица 3

Антропометрические показатели у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в зависимости от *TaqI*-полиморфных генотипов гена рецептора витамина D (*VDR*)

Параметр	ТТ ( <i>n</i> = 33)	ТС + СС ( <i>n</i> = 50)	<i>p</i>
Рост в дебюте, σ (отклонение в сигмах от возрастной нормы)	-0,71 (-1,88; 0,47)	0,23 (-1,18; 0,74)	0,21
Разница в росте, между дебютом и исследованием, см	0,0 (0,0; 0,7)	0,37 (0,0; 2,0)	0,13
Скорость роста с начала заболевания, см/г	0,0 (0,0; 0,17)	0,25 (0,0; 4,2)	0,13
Скорость роста с начала заболевания, %/г	0,0 (0,0; 0,0)	0,19 (0,0; 3,0)	0,1
Вес в дебюте, кг	36,0 (32,0; 45,0)	40,0 (36,0; 50,5)	0,37

Таблица 4

Показатели костной минерализации и костного метаболизма у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в зависимости от *TaqI*-полиморфных генотипов гена рецептора витамина D (*VDR*)

Параметр	ТТ ( <i>n</i> = 33)	ТС + СС ( <i>n</i> = 50)	<i>p</i>
МПКТ, <i>Z</i> score, SD	-1,6 (-2,3; -0,5)	-1,6 (-2,3; -0,8)	0,99
Дефицит МПКТ, %	15,0 (6,0; 25,0)	19,0 (11,0; 24,0)	0,57
Частота НМПК, <i>n</i> (%)	8/27 (29,6)	11/37 (29,7)	0,99
Паратгормон, пг/мл	46,7 (25,0; 76,2)	41,7 (30,7; 48,0)	0,71
Паратгормон, норма выше нормы	9/15 (60,0) 6/15 (40,0)	11 (78,6) 3 (21,4)	0,8
Остеокальцин, мкг/л	69,8 (20,0; 109,0)	62,3 (25,2; 165,0)	0,63
Остеокальцин, вгн	0,5 (0,24; 0,74)	0,52 (0,27; 1,0)	0,55
Остеокальцин, ниже нормы	4 (13,8)	4 (9,7)	<b>0,04</b>
норма	19 (65,5)	25 (61,0)	
выше нормы	6 (20,7)	12 (29,3)	
25ОН vit D, нг/мл	15,8 (10,6; 19,6)	17,0 (14,3; 21,4)	0,25
25ОН vit D, ниже нормы	14/15 (93,3)	35/35 (100,0)	0,3
норма	1/15 (6,7)	0/35 (0,0)	
С-концевые телопептиды, нг/мл	1,18 (0,83; 1,76)	1,08 (0,81; 1,5)	0,24
С-концевые телопептиды, вгн	1,06 (0,68; 1,63)	0,91 (0,74; 1,14)	0,28
С-концевые телопептиды, норма выше нормы	10/17 (58,8) 7/17 (41,2)	16/39 (41,0) 23/39 (59,0)	0,26
Соотношение ОК/СКТ	0,37 (0,25; 0,61)	0,58 (0,31; 0,91)	0,11
Кальций, ммоль/л	2,32 (2,22; 2,43)	2,35 (2,27; 2,42)	0,66
Кальций <sup>2+</sup> , ммоль/л	1,1 (1,06; 1,15)	1,26 (1,11; 1,43)	0,29
Фосфор неорганический, ммоль/л	1,59 (1,4; 1,63)	1,46 (1,35; 1,61)	0,25
Общая щелочная фосфатаза, Ед/л, п	126,0 (100,0; 200,0)	149,0 (103,0; 187,0)	0,6
Переломы, <i>n</i> (%)	1 (3,0)	2 (4,0)	1,0*
Боли в костях, <i>n</i> (%)	7 (21,2)	6 (12,0)	0,26

*Примечание:* МПКТ — минеральная плотность костной ткани; НМПК — низкая минеральная плотность кости; ОК — остеокальцин; СКТ — С-концевые телопептиды; вгн — верхняя граница нормы

шему линейному росту и скорости линейного роста у носителей ТТ-полиморфных генотипов.

При изучении костного метаболизма выявлены достоверные различия только в частотах гипостеокальцинемии, которая чаще встречалась у носителей ТТ-полиморфного генотипа. Других различий в показателях костного метаболизма между носителями полиморфных генотипов не выявлено (табл. 4).

Также не получены различия в параметрах минерализации и костного метаболизма при соп-

ставлении пациентов с полиморфными генотипами в группе мальчиков и девочек, в разных возрастных группах (<12 лет и ≥12 лет) и группах пациентов, получавших и не получавших системные кортикостероиды (данные не представлены).

Следующим этапом исследования было проведение сопоставительного анализа между пациентами с ВЗК и группой контроля, объединенными по полиморфным генотипам. Выявлено, что среди носителей полиморфного ТТ-генотипа вы-

Таблица 5

Сравнительная характеристика параметров костного метаболизма между пациентами с воспалительными заболеваниями кишечника и группой контроля в зависимости от *TaqI*-полиморфных генотипов *VDR*

Параметр \ Генотип	ТТ			ТС + СС		
	ВЗК (n = 33)	Контроль (n = 26)	p	ВЗК (n = 50)	Контроль (n = 12)	p
Рост, σ	-0,2 (-1,18; 0,51)	1,15 (0,1; 1,49)	0,0009	0,23 (-0,33; 0,76)	0,34 (-0,25; 1,0)	0,41
Паратгормон, пг/мл	46,7 (25,0; 76,2)	34,4 (18,0; 44,4)	0,09	41,7 (30,7; 48,0)	18,2 (16,4; 23,5)	0,02
С-концевые телопептиды, нг/мл	1,18 (0,83; 1,76)	0,76 (0,71; 0,87)	0,0002	1,08 (0,81; 1,5)	1,07 (0,7; 1,73)	0,96
С-концевые телопептиды, вгн	1,1 (0,68; 1,63)	0,58 (0,48; 0,72)	0,00002	0,91 (0,74; 1,14)	0,86 (0,59; 1,08)	0,39
Соотношение ОК/СКТ	0,37 (0,25; 0,61)	0,57 (0,42; 0,82)	0,015	0,58 (0,31; 0,91)	0,51 (0,31; 0,66)	0,71
Кальций <sup>2</sup> , ммоль/л	1,1 (1,06; 1,15)	1,06 (1,01; 1,11)	0,31	1,26 (1,11; 1,43)	1,06 (1,0; 1,1)	0,017

*Примечание:* ВЗК — воспалительные заболевания кишечника; СКТ — С-концевые телопептиды; ОК — остеокальцин; вгн — верхняя граница нормы

явлены достоверные различия в линейном росте, уровнях С-концевых телопептидов, соотношении остеокальцин/С-концевые телопептиды, тогда как в группе носителей аллеля С в генотипе различия в указанных параметрах несущественны и недостоверны. В свою очередь, среди носителей полиморфного аллеля С в генотипе пациенты с ВЗК имели более высокие уровни паратиреоидного гормона и ионизированного кальция, тогда как среди носителей генотипа ТТ различия в указанных параметрах несущественны и недостоверны (табл. 5).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Нами было показано наличие взаимосвязи между полиморфизмом гена *VDR* и клиническими особенностями течения БК. Поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта, которое чаще встречалось у носителей полиморфизма с аллелем С, свидетельствует о более тяжелой форме БК и является фактором неблагоприятного прогноза [2]. По нашим данным в литературе ранее не описано наличия влияния полиморфизма гена *VDR* на фенотип ВЗК. В то же время в нашем исследовании показано, что полиморфизмы, содержащие аллель С, не были связаны с нарушениями костного метаболизма, при них выявлено повышение уровня ионизированного кальция, что позволяет рассматривать эти генотипы в качестве протективных относительно состояния минерализации костной ткани. Отрицательное влияние на процессы, связанные с метаболизмом кости, имело носительство генотипа ТТ, которое было ассоциировано с тенденцией к задержке скорости линейного роста, низким линейным ростом, нарушением костного метаболизма в виде угнетения остеосинтеза и активации костной резорбции. При этом связи данного полиморфизма гена *VDR* с фенотипом ВЗК выявлено не было.

Рядом предшествующих исследований продемонстрировано, что полиморфные варианты проявляют свое клиническое значение и компенсаторную роль в условиях существования ряда факторов, влияющих на состояние минерализации и степени обеспеченности кальцием [10]. Показано, что у женщин с генотипом ТТ с низким потреблением кальция в рационе отмечен более высокий уровень МПК шейки бедра по сравнению с носителями аллеля t, что указывает на возможную приспособительную роль полиморфных генотипов. Дефицит какого-либо фактора внешней среды может компенсироваться повышенной функциональной активностью генотипа [20].

Исследования, посвященные изучению роли полиморфных генотипов гена *VDR* среди пациентов с хроническими соматическими заболеваниями, немногочисленны. Так, среди нескольких исследований, посвященных влиянию *VDR*-полиморфных генотипов на показатели костного метаболизма у взрослых с ревматоидным артритом, только в одном продемонстрировано, что наибольшая скорость потери МПК в поясничном отделе позвоночника (4,9 % в год) и шейке бедра (9,6 % в год) связана с генотипом tt по сравнению с генотипом ТТ (0,1 % в год,  $p < 0,05$ ) [12]. Результаты других исследований взаимосвязи не выявили [11, 18, 24]. В исследовании по роли *TaqI*-полиморфных генотипов гена *VDR* в состоянии костного метаболизма у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) показано, что у девочек с ЮИА и генотипом ТТ, не имеющих признаков пубертата, выявлены более высокие уровни общего и ионизированного кальция. У мальчиков и девочек с генотипом ТТ *TaqI* гена *VDR* в периоде полового созревания, не получавших кортикостероиды, значения ВМД были ниже нормы, что позволяет рассматривать полиморфный ТТ-генотип как фактор риска нарушений минерализации [3]. Присутствие ТТ-генотипа отри-

цательно коррелировало с МПК ( $r = -0,28, p = 0,04$ ) и положительно с частотой низкой МПК ( $r = 0,3, p = 0,037$ ) [17]. При изучении роли пяти полиморфных генотипов гена *VDR* (*BsmI*, *FokI*, *ApaI*, *TaqI* и *Cdx2*) у 90 детей с инсулин-зависимым сахарным диабетом не было выявлено влияния указанных генотипов на костный метаболизм и минерализацию [16]. В исследовании с участием 440 пациентов с ВЗК и 240 из группы контроля ассоциации между полиморфизмами гена *VDR*, в том числе вариантами *TaqI* и *ApaI*, выявлено не было. В этом исследовании единственным фактором, ассоциированным с риском развития остеопороза, стал низкий ИМТ, отражающий нутритивный статус [22]. В другом взрослом исследовании с участием 245 пациентов с ВЗК, проведенном в Англии, также не было выявлено наличия ассоциации между полиморфизмами *TaqI*, *FokI* *VDR* и показателями МПК [29].

Недостатками исследования следует считать малую выборку пациентов основной группы и группы контроля, гетерогенность пациентов основной группы, а также общие проблемы, связанные с проведением ассоциативных исследований. Требуются дополнительные исследования в этой сфере, которые смогут более точно определить роль *TaqI*-полиморфных генотипов *VDR* в патогенезе нарушений костного метаболизма у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявлены изменения по показателям костного метаболизма у носителей полиморфных *TaqI*-генотипов гена рецептора витамина D у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Генотип TT может рассматриваться как маркер риска нарушений метаболизма костной ткани.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Потапов А.С., и др. Клиническая картина, диагностика и лечение язвенного колита у детей: Российский педиатрический консенсус // Вопросы современной педиатрии. – 2013. – Т. 12. – № 3. – С. 18–30. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, et al. Clinical manifestation, diagnostics and treatment of ulcerative colitis in children: russian pediatric consensus. *Current pediatrics*. 2013;12(3):18-30. (In Russ.)]
2. Залетова Н.К., Чухловин А.Б., Третьяк А.Т., и др. Генетические факторы, влияющие на эффективность терапии глюкокортикоидами при хронических воспалительных заболеваниях кишечника у детей // Педиатр. – 2015. – Т. 6. – № 3. – С. 91–97. [Zaletova AA, Chukhlovina AB, Tretyak AT, et al. Genetic factors modifying response to glucocorticoid treatment in chronic pediatric inflammatory bowel diseases. *Pediatrician (St Petersburg)*. 2015;6(3):91-97. (In Russ.). doi: 10.17816/PED6391-97.]
3. Костик М.М., Смирнов А.М., Демин Г.С., и др. Клиническое значение полиморфизма рецептора витамина D у детей с ювенильным идиопатическим артритом // Лечение и профилактика. – 2013. – Т. 5. – № 1. – С. 13–18. [Kostik MM, Smirnov AM, Demin GS, et al. Clinicheskoe znachenie polymorfizma receptora vitamina D u detei s yuvenilnym idiopaticheskim artritom. *Lechenye i profilactica*. 2013;5(1):13-18. (In Russ.)]
4. Москаленко М.В., Асеев М.В., Котова С.М., Баранов В.С. Анализ ассоциации аллелей генов *COL1A1*, *VDR* и *CALCR* с развитием остеопороза // Экологическая генетика. – 2004. – Т. II. – № 1. – С. 38–43. [Moskalenko MV, Aseev MV, Kotova SA, Baranov VS. The analysis of association between *Colla1*, *VDR* and *CALCR* genes and development of osteoporosis. *Ecological genetics*. 2004;2(1):38-43. (In Russ.). doi: 10.17816/ecogen2138-43.]
5. Потапов А.С. Болезнь Крона у детей и подростков. Клинические рекомендации по диагностике и лечению. – М., 2010. – 13 с. [Potapov AS. Bolesn Crona u detei i podrostkov. *Clinicheskoye recomendacii po diagnostike i lecheniyu*. Moscow; 2010. 13 p. (In Russ.)]
6. Abrams SA, Griffin JJ, Hawthorne KM, et al. Vitamin D receptor *Fok1* polymorphisms affect calcium absorption, kinetics, and bone mineralization rates during puberty. *J Bone Miner Res*. 2005;20:945-953. doi: 10.1359/JBMR.050114.
7. Baim S, Leonard MB, Bianchi ML, et al. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and Executive Summary of the 2007 ISCD Pediatric Position Development Conference. *J Clin Densitom*. 2008;11:6-21. doi: 10.1016/j.jocd.2007.12.002.
8. Cantorna MT. Vitamin D and its role in immunology: multiple sclerosis, and inflammatory bowel disease. *Prog Biophys Mol Biol*. 2006;92:60-64. doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2006.02.020.
9. Cusack S, Mølgaard C, Michaelsen KF, et al. Vitamin D and estrogen receptor- $\alpha$  genotype and indices of bone mass and bone turnover in Danish girls. *J Bone Miner Metab*. 2006;24:329-336. doi: 10.1007/s00774-006-0691-2.
10. Eisman JA. Vitamin D polymorphisms and calcium homeostasis: A new concept of normal gene variants and physiologic variation. *Nutr Rev*. 1998;56:22-29. doi: 10.1111/j.1753-4887.1998.tb01683.x.
11. Goertz B, Fassbender WJ, Williams JC, et al. Vitamin D receptor genotypes are not associated with rheumatoid arthritis or biochemical parameters of bone turnover in German RA patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;2:333-9.

12. Gough A, Sambrook P, Devlin J, et al. Effect of vitamin D receptor gene alleles on bone loss in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1998;25:864-8.
13. Hewison M. Vitamin D and immune function: an overview. *Proc Nutr Soc*. 2011;18:1-12.
14. Jakubowska-Pietkiewicz E, Młynarski W, Klich I, et al. Vitamin D receptor gene variability as a factor influencing bone mineral density in pediatric patients. *Mol Biol Rep*. 2012; Mar 16. doi: 10.1007/s11033-012-1444-z.
15. Kamen DL, Tangpricha V. Vitamin D and molecular actions on the immune system: modulation of innate and autoimmunity. *J Mol Med (Berl)*. 2010;88:441-450. doi: 10.1007/s00109-010-0590-9.
16. Kocabaş A, Karagüzel G, Imir N, et al. Effects of vitamin D receptor gene polymorphisms on susceptibility to disease and bone mineral density in Turkish patients with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2010;23:1289-97. doi: 10.1515/jpem.2010.203.
17. Kostik MM, Smirnov AM, Demin GS, et al. Juvenile idiopathic arthritis patients and their skeletal status: possible role of vitamin D receptor gene polymorphism. *Mol Biol Rep*. 2014;41(4):1937-1943. doi: 10.1007/s11033-014-3040-x.
18. Lee CK, Hong JS, Cho YS, et al. Lack of relationship between vitamin D receptor polymorphism and bone erosion in rheumatoid arthritis. *J Korean Med Sci*. 2001;16:188-92. doi: 10.3346/jkms.2001.16.2.188.
19. Lim WC, Hanauer SB, Li YC. Mechanisms of disease: vitamin D and inflammatory bowel disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2005;2:308-315. doi: 10.1038/ncpgasthep0215.
20. Macdonald HM, McGuigan FE, Stewart A, et al. Large-Scale Population-Based Study Shows No Evidence of Association Between Common Polymorphism of the VDR Gene and BMD in British Women. *J Bone Miner Res*. 2006;21:151-162. doi: 10.1359/JBMR.050906.
21. Macgregor S, Hottenga JJ, Lind PA, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms have negligible effect on human height. *Twin Res Hum Gen*. 2008;11:488-494. doi: 10.1375/twin.11.5.488.
22. Noble CL, McCullough J, Ho W, et al. Low body mass not vitamin D receptor polymorphisms predict osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease. *J Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27(7): 588-96. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03599.x. Epub 2008 Jan 10.
23. Pike JW, Zella LA, Meyer MB, et al. Molecular Actions of 1,25 dihydroxyvitamin D3 on genes involved in calcium homeostasis. *J Bone Miner Res*. 2007; 22:16-19. doi: 10.1359/jbmr.07s207.
24. Rass P, Pákozdi A, Lakatos P, et al. Vitamin D receptor gene polymorphism in rheumatoid arthritis and associated osteoporosis. *Rheumatol Int*. 2006;26:964-71. doi: 10.1007/s00296-006-0106-7.
25. Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2014Oct;8(10):1179-207. doi: 10.1016/j.crohns.2014.04.005.
26. Sambrook J, Fritsch EP, Maniatis T. Molecular cloning: a laboratory manual. NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 1989. 1120 p.
27. Seyhan S, Yavascaoglu I, Kilicarslan H, et al. Association of vitamin D receptor gene Taq I polymorphism with recurrent urolithiasis in children. *Int J Urol*. 2007;14:1060-1062. doi: 10.1111/j.1442-2042.2007.01899.x.
28. Sun J. Vitamin D and mucosal immune function. *Curr Opin Gastroenterol*. 2010;26:591-595. doi: 10.1097/MOG.0b013e32833d4b9f.
29. Todhunter CE, Sutherland-Craggs A, Bartram SA, et al. Influence of IL-6, COL1A1 and VDR gene polymorphisms on bonemineral density in Crohn's disease. *Gut*. 2005Nov;54(11):1579-1584. doi: 10.1136/gut.2005.064212. PMID: PMC1774753.
30. Turner D, Levine A, Escher JC, et al. Management of pediatric ulcerative colitis: joint ECCO and ESPGHAN evidence-based consensus guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012Sep;55(3):340-61. doi: 10.1097/MPG.0b013e3182662233.
31. van der Sluis IM, de Muinck Keizer-Schrama SM, Krenning EP, et al. Vitamin D receptor gene polymorphism predicts height and bone size, rather than bone density in children and young adults. *Calcif Tissue Int*. 2003;73:332-338. doi: 10.1007/s00223-002-2130-2.
32. Xue LN, Xu KQ, Zhang W, et al. Associations between vitamin D receptor polymorphisms and susceptibility to ulcerative colitis and crohn's disease: a meta-analysis inflamm bowel. *Inflamm Bowel Dis*. 2013Jan;19(1):54-60. doi: 10.1002/ibd.22966.

## ◆ Информация об авторах

Татьяна Викторовна Габрусская — ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: tatyana gabrusskaya@yandex.ru.

## ◆ Information about the authors

Tatiana V. Gabrusskaia — St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: tatyana gabrusskaya@yandex.ru.



## ◆ Информация об авторах

*Михаил Михайлович Костик* – канд. мед. наук, доцент. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: kost-mikhail@yandex.ru.

*Юлия Алмазовна Насыхова* – канд. биол. наук, научный сотрудник. ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. E-mail: yulnasa@gmail.com.

*Мария Олеговна Ревнова* – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой поликлинической педиатрии им. А. Ф. Тура. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: revnoff@mail.ru.

*Диана Алексеевна Кузьмина* – д-р мед. наук, профессор. ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: tatyagabrusskaya@yandex.ru.

## ◆ Information about the authors

*Michail M. Kostik* – MD, PhD, Associate Professor. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: kost-mikhail@yandex.ru.

*Yulia A. Nasyhova* – PhD Researcher. FSBSI “The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott”, Saint Petersburg, Russia. E-mail: yulnasa@gmail.com.

*Maria O. Revnova* – MD, PhD, Dr Med Sci Professor, Head Department of Outpatient pediatrics them. AF Tour. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: revnoff@mail.ru.

*Diana A. Kuzmina* – MD, PhD, Dr Med Sci, Professor. North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. E-mail: tatyagabrusskaya@yandex.ru.