

# Ассоциации гена *VDR* с клиническими проявлениями и осложнениями муковисцидоза

Е.В. Лошкова<sup>1,2</sup> ✉, Е.И. Кондратьева<sup>1,3</sup>, Е.К. Жекайте<sup>1,3</sup>, Л.Я. Климов<sup>4</sup>, Н.А. Ильенкова<sup>1,5</sup>,  
Ю.Л. Мельяновская<sup>1,3</sup>, А.Ю. Воронкова<sup>1,3</sup>

- 1 Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»: 115093, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, 62
- 2 Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 634050, Россия, Томск, Московский тракт, 2
- 3 Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, 1
- 4 Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, 310
- 5 Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

## Резюме

Муковисцидоз (МВ), или кистозный фиброз, является наиболее частым тяжелым аутосомно-рецессивным заболеванием в европеоидной популяции, вызываемым мутациями гена трансмембранного регулятора МВ (*CFTR*). Однако течение заболевания может модулироваться генетическими факторами, отличными от гена *CFTR*, и подвергаться плеiotропному влиянию гена *VDR* (*Vitamin D Receptor* – рецептор к витамину D). Целью исследования явился поиск ассоциаций между генетическими вариантами (с.1206Т>С(А>G), с.152Т>С, с.1174+283G>А) гена *VDR* и клинически значимыми проявлениями МВ, осложнениями и ответами на терапию. **Материалы и методы.** Обследованы пациенты с МВ ( $n = 283$ ) и здоровые дети ( $n = 333$ ), составившие контрольную группу. У всех обследованных определялось содержание кальцидиола. Тестирование полиморфных вариантов гена *VDR* (с.1206Т>С(А>G), с.152Т>С, с.1174+283G>А) проводилось методами полимеразной цепной реакции и анализа полиморфизма длины рестрикционных фрагментов. **Результаты.** Выявлено, что у носителей генотипа ТТ генетического варианта с.152Т>С FokI гена *VDR* в 6,3 раза чаще реализуется мекониевый илеус (отношение шансов (*Odds Ratio* – OR) – 6,375;  $p = 0,011$ ), в 3,2 раза чаще – дыхательная недостаточность (OR – 3,253;  $p = 0,079$ ), в 3,4 раза чаще – хроническая инфекция легких (ХИЛ), вызванная *Pseudomonas aeruginosa* (OR – 3,432;  $p = 0,026$ ), в 4 раза чаще – ХИЛ, вызванная неферментирующими грамотрицательными бактериями (OR – 4,056;  $p = 0,009$ ). У носителей генотипа СС генетического варианта с.1206Т>С(А>G) TaqI чаще (66 % vs 7 %) применяются системные глюкокортикостероиды (OR – 0,034;  $p = 0,001$ ). Показано, что генотип АА полиморфизма BsmII (с.1174+283G>А) в 4 раза чаще выявляется у детей с МВ-ассоциированными заболеваниями печени (OR – 4,300;  $p = 0,051$ ). **Заключение.** Показан вклад всех изучаемых генетических вариантов с.1206Т>С(А>G) TaqI, с.152Т>С FokI, BsmII (с.1174+283G>А) гена *VDR* в формирование клинических проявлений, осложнений и ответа на терапию при МВ.

**Ключевые слова:** ген *VDR*, муковисцидоз, дети, витамин D, воспаление.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов авторами не заявлен.

**Финансирование.** Исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы «Комплексный анализ генофенотипических корреляций при муковисцидозе и первичной цилиарной дискинезии» (государственная регистрация № 122032300396-1).

**Этическая экспертиза.** Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. У каждого пациента получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

© Лошкова Е.В. и соавт., 2023

Для цитирования: Лошкова Е.В., Кондратьева Е.И., Жекайте Е.К., Климов Л.Я., Ильенкова Н.А., Мельяновская Ю.Л., Воронкова А.Ю. Ассоциации гена *VDR* с клиническими проявлениями и осложнениями муковисцидоза. *Пульмонология*. 2023; 33 (4): 443–453. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-4-443-453

# Associations of the *VDR* gene with clinical manifestations and complications of cystic fibrosis

Elena V. Loshkova<sup>1,2</sup> ✉, Elena I. Kondratyeva<sup>1,3</sup>, Elena K. Zhekaite<sup>1,3</sup>, Leonid Ya. Klimov<sup>4</sup>,  
Natalia A. Ilyenkova<sup>1,5</sup>, Yuliya L. Melyanovskaya<sup>1,3</sup>, Anna Yu. Voronkova<sup>1,3</sup>

- 1 Moscow Region State Budgetary Healthcare Institution “Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region”: ul. Bolshaya Serpukhovskaya 62, Moscow, 115093, Russia
- 2 Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Siberian State Medical University”, Ministry of Healthcare of the Russian Federation: Moskovskiy trakt 2, Tomsk, 634050, Russia
- 3 Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: ul. Moskvorechye 1, Moscow, 115522, Russia

<sup>4</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Stavropol’ State Medical University”, Ministry of Healthcare of the Russian Federation: ul. Mira 310, Stavropol’, 355017, Russia

<sup>5</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F.Voyno-Yasenetsky” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Partizana Zheleznyaka 1, Krasnoyarsk, 660022, Russia

### Abstract

Cystic fibrosis (CF) is the most common severe autosomal recessive disease in the Caucasoid population caused by mutations in the CF transmembrane regulator (*CFTR*) gene. However, the course of the disease may be modulated by genetic factors other than the *CFTR* gene and may be pleiotropically influenced by *VDR* (Vitamin D Receptor) gene. **The aim** of the study was to search for associations between genetic variants (c.1206T>C(A>G), c.152T>C, c.1174+283G>A) of *VDR* gene and clinically significant manifestations of CF, complications, and responses to therapy. **Methods.** Patients with CF ( $n = 283$ ) and healthy children ( $n = 333$ ), who formed the control group, were examined. Calcidiol levels were tested in all subjects. Polymorphic variants of *VDR* gene (c.1206T>C(A>G), c.152T>C, c.1174+283G>A) were tested by polymerase chain reaction and restriction fragment length polymorphism analysis. **Results.** It was found that carriers of the TT genotype of the c.152T>C FokI variant of *VDR* gene are 6.3 times more likely to develop meconium ileus (odds ratio – OR – 6.375;  $p = 0.011$ ), 3.2 times more likely – respiratory failure (OR – 3.253;  $p = 0.079$ ), 3.4 times more likely – chronic lung infection (CIL) caused by *Pseudomonas aeruginosa* (OR – 3.432;  $p = 0.026$ ), and 4 times more likely – CIL caused by non-fermenting gram-negative bacteria (OR – 4.056;  $p = 0.009$ ). Carriers of the CC genotype of the c.1206T>C(A>G) TaqI genetic variant use systemic corticosteroids more frequently (66% vs 7%) (OR – 0.034;  $p = 0.001$ ). It was shown that the AA genotype of the BsmI polymorphism (c.1174 + 283G>A) is 4 times more likely to be detected in children with CF-associated liver diseases (OR – 4.300;  $p = 0.051$ ). **Conclusion.** The contribution of all studied genetic variants c.1206T>C(A>G) TaqI, c.152T>C FokI, BsmI (c.1174+283G>A) of the *VDR* gene to the clinical manifestations, complications and response to therapy in CF is described.

**Key words:** *VDR* gene; cystic fibrosis; children; vitamin D; inflammation.

**Conflict of interests.** The authors did not declare any conflicts of interests.

**Funding.** The work was carried out as part of the research work “Comprehensive analysis of geno-phenotypic correlations in cystic fibrosis and primary ciliary dyskinesia” (state registration number 122032300396-1).

**Ethical expertise.** This study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association. Each patient gave written informed consent to participate in the study.

© Loshkova E.V. et al., 2023

For citation: Loshkova E.V., Kondratyeva E.I., Zhekaite E.K., Klimov L.Ya., Ilyenkova N.A., Melyanovskaya Yu.L., Voronkova A.Yu. Associations of *VDR* gene with clinical manifestations and complications of cystic fibrosis. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (4): 443–453 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-4-443-453

Муковисцидоз (МВ), или кистозный фиброз, вызываемый мутациями гена трансмембранного регулятора МВ (*CFTR*), является наиболее частым тяжелым аутосомно-рецессивным заболеванием в европеоидной популяции [1]. Ген *CFTR* кодирует белок, локализованный в апикальных клетках эпителия протоков легких, поджелудочной железы, желчного пузыря, кишечника, печени, слюнных и потовых желез и половых путей [1, 2]. В 1950-е годы немногие дети с МВ доживали до школьного возраста, но за последние 7 десятилетий благодаря ранней диагностике в рамках неонатального скрининга, доступной ингаляционной антибактериальной, высокотехнологичной муколитической и патогенетической терапии значительно улучшилась выживаемость пациентов [3, 4]. Доля взрослых пациентов постоянно увеличивается [4–7]. Такое увеличение продолжительности жизни предполагает рост числа отдаленных осложнений, которые ранее выявлялись лишь изредка. Одним из таких осложнений является низкая минеральная плотность костной ткани (МПКТ) и, как следствие, повышенный риск переломов [8–11]. Существует множество факторов риска снижения МПКТ при МВ, таких как плохое питание, дефицит кальция, витаминов D и K, воспаление, связанное с заболеванием легких, задержка полового созревания, гипогонадизм, низкая физическая активность и прием лекарств, в основном глюкокортикостероидов (ГКС) [8–12]. Однако МПКТ является сложным признаком и может модулироваться генетическими факторами, отличными от гена *CFTR*. На самом деле наследственность определяет 70 % пиковой костной массы человека [8–12].

Кроме того, плеiotропное влияние *VDR* определяет реализацию множества других патофизиологических процессов, в т. ч. активность воспалительного ответа при МВ [12–15]. Поэтому исследовательский фокус настоящего исследования распространяется также на ассоциативный поиск внескостных эффектов *VDR*.

Целью исследования явился ассоциативный поиск между генетическими вариантами (c.1206T>C(A>G), c.152T>C, c.1174+283G>A) гена *VDR* с клинически значимыми проявлениями МВ, осложнениями и ответом на терапию.

### Материалы и методы

В соответствии с дизайном исследования (открытое проспективное многоцентровое нерандомизированное когортное) отобраны дети с МВ, включенные в Российский национальный регистр больных МВ.

Формат российского регистра соответствует Европейскому регистру больных МВ. Обследованы пациенты с МВ ( $n = 283$ : 152 (53,7 %) мальчика и 131 (46,3 %) девочка; средний возраст –  $7,5 \pm 4,8$  года; медиана (*Me*) возраста – 6,7 (3,4–12,5) года).

*Критерии включения* в группу МВ:

- дети, страдающие МВ;
- возраст 0–18 лет;
- подписание добровольного информированного согласия.

Тестирование полиморфных вариантов гена *VDR* (c.1206T>C(A>G), c.152T>C, c.1174+283G>A) проведено у 211 из 283 включенных в исследование пациентов с МВ (жителей Москвы ( $n = 146$ ); Красноярска

( $n = 34$ ), Ставрополя ( $n = 31$ )). У всех пациентов проведено определение содержания кальцидиола.

Исследовались полиморфные варианты FokI, TaqI, BsmI гена *VDR*. Анализ полиморфных вариантов гена *VDR* проводился методами полимеразной цепной реакции (ПЦР) и анализа полиморфизма длины рестрикционных фрагментов (ПДРФ).

Для сравнения частот аллелей и генотипов, оценки связи аллелей генов с заболеванием использовались критерий  $\chi^2$  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 составляло  $< 5$ . Ассоциации аллелей или генотипов с предрасположенностью к заболеванию оценивались по величине отношения шансов (*Odds Ratio* – OR) (Pearce, 1993). Доверительный интервал (ДИ) для OR вычислялся методом Woolf [8, 9].

## Результаты

Распределение генотипов у пациентов с МВ находилось в равновесии Харди–Вайнберга (табл. 1).

При сравнении генетических маркеров у пациентов с МВ ( $n = 10$ ), осложненным мекониевым илеусом (МИ), и без такового ( $n = 105$ ) показано, что носители генотипа ТТ генетического варианта с.152Т>С FokI гена *VDR* в 6,3 раза чаще реализуют МИ по сравнению с носителями генотипов ТС + СС (OR – 6,375; 95%-ный ДИ – 1,643–24,732;  $\chi^2 = 8,981$ ;  $p = 0,011$ ), носители аллеля Т в 2,7 раза чаще (OR – 2,771; 95%-ный ДИ – 1,025–7,488;  $\chi^2 = 3,398$ ;  $p = 0,065$ ) имеют данное осложнение на фоне МВ (табл. 2).

Таблица 1

Соответствие распределения частоты генотипов полиморфизмов гена *VDR* (с.1206Т>С(А>G), с.152Т>С, с.1174+283G>А) у пациентов с муковисцидозом (согласно уравнению Харди–Вайнберга)

Table 1

Distribution of genotype frequencies of *VDR* gene polymorphisms (с.1206Т>С(А>G), с.152Т>С, с.1174+283G>А) in patients with CF (according to the Hardy – Weinberg equation)

Полиморфизм	Генотип аллель	Частота генотипа	$\chi^2$	$p$
TaqI ( $n = 211$ )	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 ( $n = 210$ )	ТТ	45 (20,95)	0,6195	> 0,05
	ТС	98 (46,67)		
	СС	68 (32,38)		
	Т	186 (44,29)		
	С	234 (55,71)		
BsmII ( $n = 202$ )	АА	29 (14,36)	1,0474	> 0,05
	GА	86 (42,57)		
	GG	87 (43,07)		
	А	144 (35,64)		
	G	260 (64,36)		

Примечание: МВ – муковисцидоз; МИ – мекониевый илеус; данные представлены в виде абсолютного числа наблюдаемых генотипов, в скобках указан процент;  $n$  – число пациентов;  $p$  – приведено для теста  $\chi^2$ .

Note: the data are presented as the absolute number of observed genotypes; the percentages are given in parentheses;  $p$  is given for  $\chi^2$  test.

Таблица 2

Анализ изучаемых генетических вариантов гена *VDR* при муковисцидозе, осложненном и не осложненном мекониевым илеусом

Table 2

Analysis of the studied variants of *VDR* gene in CF complicated and uncomplicated by meconium ileus

Ген / полиморфизм	Генотипы / аллели	МВ + МИ ( $n = 10$ )	МВ без МИ ( $n = 105$ )	$\chi^2$	$p$	OR
с.1206Т>С(А>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	11 (11)			
	Т	15 (75)	144 (69)			
	С	5 (25)	66 (31)			
с.152Т>С / 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)			
	С	6 (30)	114 (54)			
с.1174+283G>А / BsmII	АА	0	12 (12)	2,708	0,258	1,563 (0,415 < OR < 5,883)
	GА	6 (60)	36 (37)			
	GG	4 (40)	50 (51)			
	А	6 (30)	60 (31)			
	G	14 (70)	136 (69)			
				0,039	0,843	0,971 (0,356 < OR < 2,650)

Примечание: МВ – муковисцидоз; МИ – мекониевый илеус; данные представлены в виде абсолютного числа наблюдаемых генотипов, в скобках указан процент;  $n$  – число пациентов;  $p$  – приведено для теста  $\chi^2$ .

Note: the data are presented as the absolute number of observed genotypes; the percentages are given in parentheses;  $p$  is given for  $\chi^2$  test.

При сравнении частоты носительства аллелей и генотипов генетических маркеров гена *VDR* у пациентов с МВ, осложненным дыхательной недостаточностью (ДН) и без таковой, показано, что у носителей генотипа *CC* генетического варианта *c.1206T>C(A>G)* *TaqI* гена *VDR* чаще реализовывалась ДН (33 % vs 5 %) ( $OR = 0,231$ ; 95%-ный ДИ – 0,066–0,814;  $\chi^2 = 13,494$ ;  $p = 0,001$ ), генотип *TT* генетического варианта *c.152T>C FokI* гена *VDR* в 3,2 раза чаще встречается у пациентов с ДН по сравнению таковым у пациентов без ДН ( $OR = 3,253$ ; 95%-ный ДИ – 1,084–9,762;  $\chi^2 = 5,083$ ;  $p = 0,079$ ) (табл. 3).

При сравнении частоты носительства аллелей и генотипов генетических маркеров гена *VDR* у пациентов с МВ и хронической инфекцией *Pseudomonas aeruginosa* и без таковой показано, что генотип *TT* генетического варианта *c.152T>C FokI* гена *VDR* в 3,4 раза чаще встречается у пациентов с хронической инфекцией *P. aeruginosa* по сравнению с пациентами без таковой ( $OR = 3,432$ ; 95%-ный ДИ – 1,321–8,912;  $\chi^2 = 7,287$ ;  $p = 0,026$ ). Аллель *T* в 2 раза чаще встречается в группе детей с хронической инфекцией *P. aeruginosa* по сравнению с пациентами без таковой ( $OR = 2,114$ ; 95%-ный ДИ – 1,152–3,878;  $\chi^2 = 5,237$ ;  $p = 0,022$ ) (табл. 4).

При сравнении частоты носительства аллелей и генотипов генетических маркеров у пациентов с МВ с хронической инфекцией легких (ХИЛ), вызванной неферментирующими грамотрицательными бактериями (НФГОБ) *Burkholderia cepacia complex*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter baumannii*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Achromobacter ruhlandii*,

и без таковой, показано, что генотип *TT* генетического варианта *c.152T>C FokI* гена *VDR* в 4 раза чаще встречается у пациентов с ХИЛ, вызванной НФГОБ, по сравнению с пациентами без таковой ( $OR = 4,056$ ; 5%-ный ДИ – 1,565–10,508;  $\chi^2 = 9,437$ ;  $p = 0,009$ ), аллель *T* встречается в 2 раза чаще ( $OR = 2,298$ ; 95%-ный ДИ – 1,257–4,202;  $\chi^2 = 6,683$ ;  $p = 0,010$ ) (табл. 5).

При сравнении частоты носительства аллелей и генотипов генетических маркеров у пациентов с МВ с хронической инфекцией *Staphylococcus aureus* и без таковой показано отсутствие ассоциаций.

По данным анализа частоты носительства аллелей и генотипов генетических маркеров гена *VDR* у пациентов с МВ, осложненным нутритивным дефицитом и без такового, показано отсутствие ассоциаций с изучаемым осложнением.

При сопоставлении частоты носительства аллелей и генотипов генетических маркеров у пациентов с МВ, осложненным низкой обеспеченностью витамином *D* и выраженным дефицитом *25(OH)D* и без таковых, показано отсутствие ассоциаций с нарушениями метаболизма *25(OH)D*.

При сравнении частоты носительства аллелей и генотипов генетических маркеров гена *VDR* у пациентов с МВ, осложненным МВ-ассоциированными заболеваниями печени (МАЗП) и без таковых, показано, что у носителей генотипа *AA* полиморфизма *BsmI* (*c.1174+283G>A*) в 4 раза чаще наблюдались МАЗП ( $OR = 4,300$ ; 95%-ный ДИ – 1,096–16,876;  $\chi^2 = 5,956$ ;  $p = 0,051$ ), аллель *A* встречается в 2,6 раза чаще на фоне МАЗП ( $OR = 2,615$ ; 95%-ный ДИ – 1,167–5,860;  $\chi^2 = 4,728$ ;  $p = 0,030$ ) (табл. 6).

**Таблица 3**  
**Анализ изучаемых генетических вариантов гена *VDR* у пациентов с муковисцидозом, осложненным и не осложненным дыхательной недостаточностью**

**Table 3**  
**Analysis of the studied variants of *VDR* gene in patients with CF, complicated and uncomplicated with respiratory failure**

Ген / полиморфизм	Генотипы / аллели	МВ + ДН (n = 18)	МВ без ДН (n = 98)	$\chi^2$	p	OR
<i>c.1206T&gt;C(A&gt;G) / TaqI</i>	<i>TT</i>	12 (56)	43 (47)	13,494	0,001	0,231 (0,066 < OR < 0,814)
	<i>TC</i>	1 (11)	47 (48)			
	<i>CC</i>	5 (33)	8 (5)	0,000	0,995	1,077 (0,499 < OR < 2,325)
	<i>T</i>	25 (69)	133 (68)			
<i>c.152T&gt;C / FokI</i>	<i>TT</i>	7 (41)	17 (17)	5,083	0,079	3,253 (1,084 < OR < 9,762)
	<i>TC</i>	7 (41)	52 (53)			
	<i>CC</i>	3 (18)	29 (30)	3,042	0,081	2,019 (0,957 < OR < 4,259)
	<i>T</i>	21 (62)	88 (44)			
<i>c.1174+283G&gt;A / BsmI</i>	<i>AA</i>	2 (12)	10 (11)	1,438	0,487	1,157 (0,229 < OR < 5,851)
	<i>GA</i>	4 (25)	37 (41)			
	<i>GG</i>	10 (63)	44 (48)	0,258	0,611	0,731 (0,310 < OR < 1,726)
	<i>A</i>	8 (25)	57 (31)			
	<i>G</i>	24 (75)	125 (69)			

Примечание: МВ – муковисцидоз; МИ – мекониевый илеус; данные представлены в виде абсолютного числа наблюдаемых генотипов, в скобках указан процент; n – число пациентов; p – приведено для теста  $\chi^2$ .

Note: the data are presented as the absolute number of observed genotypes; the percentages are given in parentheses; p is given for  $\chi^2$  test.

Таблица 4

Анализ изучаемых генетических вариантов гена VDR среди пациентов с муковисцидозом, инфицированных и не инфицированных *Pseudomonas aeruginosa*

Table 4

Analysis of studied variants of VDR gene among patients with cystic fibrosis, infected and not infected with *Pseudomonas aeruginosa*

Ген / полиморфизм	Генотипы / аллели	МВ + <i>P. aeruginosa</i> (n = 29)	МВ без <i>P. aeruginosa</i> (n = 86)	$\chi^2$	p	OR
c.1206T>C(A>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)			
	Т	44 (76)	115 (67)			
	С	14 (24)	57 (33)			
c.152T>C / 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)			
	Т	35 (60)	72 (42)			
	С	23 (40)	100 (58)			
c.1174+283G>A / BsmI	АА	2 (8)	10 (12)	1,853	0,396	0,600 (0,123 < OR < 2,933)
	ГА	8 (31)	34 (41)			
	GG	16 (61)	38 (47)			
	А	12 (23)	54 (33)			
	Г	40 (77)	110 (67)			

Примечание: МВ – муковисцидоз; МИ – мекониевый илеус; данные представлены в виде абсолютного числа наблюдаемых генотипов, в скобках указан процент; n – число пациентов; p – приведено для теста  $\chi^2$ .

Note: the data are presented as the absolute number of observed genotypes; the percentages are given in parentheses; p is given for  $\chi^2$  test.

Таблица 5

Анализ изучаемых генетических вариантов гена VDR среди пациентов с муковисцидозом и хронической инфекцией легких, вызванной неферментирующими грамотрицательными бактериями, и без таковой

Table 5

Analysis of studied variants of VDR gene in patients with cystic fibrosis with and without chronic lung infection caused by non-fermentative gram-negative bacteria

Ген / полиморфизм	Генотипы / аллели	МВ + НФГОБ (n = 30)	МВ без НФГОБ (n = 85)	$\chi^2$	p	OR
c.1206T>C(A>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)			
	Т	44 (73)	115 (68)			
	С	16 (27)	55 (32)			
c.152T>C / 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)			
	Т	37 (62)	70 (41)			
	С	23 (38)	100 (59)			
c.1174 + 283G>A / BsmI	АА	2 (7)	10 (12)	2,448	0,294	0,568 (0,116 < OR < 2,772)
	ГА	8 (30)	34 (42)			
	GG	17 (63)	37 (46)			
	А	12 (22)	54 (33)			
	Г	42 (78)	108 (67)			

Примечание: МВ – муковисцидоз; НФГОБ – неферментирующие грамотрицательные бактерии; данные представлены в виде абсолютного числа наблюдаемых генотипов, в скобках указан процент; n – число пациентов; p – приведено для теста  $\chi^2$ .

Note: the data are presented as the absolute number of observed genotypes; the percentages are given in parentheses; p is given for  $\chi^2$  test.

**Таблица 6**  
**Анализ изучаемых генетических вариантов гена VDR среди пациентов с муковисцидозом и муковисцидоз-ассоциированными заболеваниями печени и без таковых**

**Table 6**  
**Analysis of the studied variants of VDR gene among patients with and without cystic fibrosis and cystic fibrosis-associated liver diseases**

Ген / полиморфизм	Генотипы / аллели	МВ + МАЗП (n = 14)	МВ без МАЗП (n = 101)	$\chi^2$	p	OR
с.1206Т>С(А>G) / TaqI	ТТ	5 (36)	50 (50)	1,065	0,587	0,587 (0,113 < OR < 3,044)
	ТС	7 (50)	42 (41)			
	СС	2 (14)	9 (9)	0,657	0,418	0,653 (0,289 < OR < 1,477)
	Т	17 (61)	142 (70)			
	С	11 (39)	60 (30)			
с.152Т>С / FokI	ТТ	0	24 (24)	4,207	0,122	5,775 (1,765 < OR < 18,895)
	ТС	9 (64)	50 (50)			
	СС	5 (36)	27 (26)	2,032	0,154	0,502 (0,217 < OR < 1,164)
	Т	9 (32)	98 (49)			
	С	19 (68)	104 (51)			
с.1174+283G>А / BsmI	АА	4 (29)	8 (9)	5,956	0,051	4,300 (1,096 < OR < 16,876)
	GA	6 (42)	36 (38)			
	GG	4 (29)	50 (53)	4,728	0,030	2,615 (1,167 < OR < 5,860)
	А	14 (50)	52 (28)			
	G	14 (50)	136 (72)			

Примечание: МВ – муковисцидоз; МАЗП – муковисцидоз-ассоциированные заболевания печени; данные представлены в виде абсолютного числа наблюдаемых генотипов, в скобках указан процент; n – число пациентов; p – приведено для теста  $\chi^2$ .

Note: the data are presented as the absolute number of observed genotypes; the percentages are given in parentheses; p is given for  $\chi^2$  test.

**Таблица 7**  
**Анализ изучаемых генетических вариантов гена VDR у пациентов с муковисцидозом, получавших и не получавших системные глюкокортикостероиды**

**Table 7**  
**Analysis of the studied variants of VDR gene in patients with cystic fibrosis who received and did not receive systemic corticosteroids**

Ген / полиморфизм	Генотипы / аллели	МВ + сГКС (n = 6)	МВ без сГКС (n = 109)	$\chi^2$	p	OR
с.1206Т>С(А>G) / TaqI	ТТ	1 (17)	54 (49)	23,863	0,000	0,034 (0,005 < OR < 0,221)
	ТС	1 (17)	48 (44)			
	СС	4 (66)	7 (7)	9,475	0,002	0,132 (0,035 < OR < 0,506)
	Т	3 (25)	156 (72)			
	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)	0,002	0,961	0,812 (0,250 < OR < 2,369)
	Т	5 (42)	102 (47)			
	С	7 (58)	116 (53)			
с.1174+283G>А / BsmI	АА	0	12 (12)	2,924	0,232	0,185 (0,021 < OR < 1,639)
	GA	1 (17)	41 (40)			
	GG	5 (83)	49 (48)	1,952	0,162	0,194 (0,025 < OR < 1,538)
	А	1 (8)	65 (32)			
	G	11 (92)	139 (68)			

Примечание: МВ – муковисцидоз; сГКС – системные глюкокортикостероиды; данные представлены в виде абсолютного числа наблюдаемых генотипов, в скобках указан процент; n – число пациентов; p – приведено для теста  $\chi^2$ .

Note: the data are presented as the absolute number of observed genotypes; the percentages are given in parentheses; p is given for  $\chi^2$  test.

По данным анализа частоты носительства аллелей и генотипов генетических маркеров гена *VDR* у пациентов с МВ, осложненным полипозом придаточных пазух носа и без такового, показано отсутствие ассоциаций с изучаемым осложнением.

Частота носительства аллелей и генотипов генетических маркеров гена *VDR* у пациентов с МВ, получающих и не получающих внутривенную антибактериальную терапию, не различалась.

Частота носительства аллелей и генотипов генетических маркеров гена *VDR* у пациентов с МВ, получающих и не получающих системные ГКС (сГКС), также была различной. Так, носители генотипа ТТ и СТ генетического варианта с.1206Т>С(А>G) ТаqI гена *VDR* чаще получали терапию без сГКС. Напротив, у носителей генотипа СС (66 % vs 7 %) чаще использовались сГКС (OR – 0,034; 95%-ный ДИ – 0,005–0,221;  $\chi^2 = 23,863$ ;  $p = 0,000$ ), носители аллеля Т реже получали сГКС по сравнению с носителями аллеля С, которые, напротив, чаще принимали ГКС (66 % vs 7 %). Для аллеля Т показан протективный эффект (OR – 0,133; 95%-ный ДИ – 0,035–0,506;  $\chi^2 = 9,475$ ;  $p = 0,002$ ), носители аллеля С чаще получали сГКС (75 % vs 28 %) (табл. 7).

## Обсуждение

Ген рецептора витамина D (*VDR*) на сегодняшний день является одним из наиболее полно изученных маркеров остеопороза, а МВ, в свою очередь, представляет собой идеальную модель изучения хронического микробного воспаления, на примере которого можно анализировать некальциемические эффекты *VDR*.

Изменения в гене рецептора витамина D (*VDR*) связаны со многими воспалительными заболеваниями. Интерес в контексте настоящей работы представляет исследование по изучению риска развития поздних инфекций, связанных с переломами (*Late Fracture-Related Infection* – FRI) [13]. Изучались связи между генетическими вариациями в *VDR* и восприимчивостью к позднему FRI у представителей крупнейшей народности Китая – этнической группы Хань. С января 2016 г. по декабрь 2019 г. пациенты с поздним FRI ( $n = 336$ ) и здоровые лица ( $n = 368$ ) контрольной группы были генотипированы по 6 генетическим вариациям *VDR*, включая ApaI (rs7975232), BsmI (rs1544410), FokI (rs2228570), ТаqI (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%-ный ДИ – 0,310–0,906). У пациентов с генотипом АА выявлен относительно более высокий уровень серологического витамина D (20,6 vs 20,3 vs 17,9 нг / мл;  $p = 0,021$ ) по сравнению с таковым у пациентов с генотипами АС и СС. Хотя статистических различий не наблюдалось, потенциальные корреляции могут существовать между генетическими вариантами BsmI (rs1544410) (доминирующая модель:  $p = 0,079$ ; OR – 0,634), FokI rs2228570 (доминирующая модель:  $p = 0,055$ ; OR – 0,699) и ТаqI (rs4516035) (доминирующая

модель:  $p = 0,065$ ; OR – 0,699; OR – 1,768) и риском развития FRI. В китайской когорте генетический вариант ApaI связан со сниженным риском развития FRI, а у пациентов с генотипом АА отмечен более высокий уровень витамина D. Для оценки роли генетических вариаций BsmI, FokI в патогенезе поздних FRI необходимы дальнейшие исследования [13].

*N.Awasthi et al.* проанализирован генетический контроль продуктов метаболизма витамина D на основе типичной микробной модели воспаления [14]. На примере одного из ведущих заболеваний в структуре детской смертности до 5 лет – внебольничной пневмонии (ВП) – представлена научная гипотеза о роли *VDR* в регуляции активности воспалительного ответа, что может изменить исход ВП.

Целью настоящего исследования явилось изучение ассоциации полиморфизмов гена *VDR* ApaI, FokI, ТаqI, BsmI с ВП у детей в возрасте 2–59 мес.; 4 полиморфизма генов *VDR* – ApaI, FokI, ТаqI, BsmI – генотипированы с использованием ПЦР-ПДРФ. С октября 2016 г. по октябрь 2019 г. выявлены 160 случаев (34,37 % – женщины) и 160 контрольных (47,5 % – женщины). Средний возраст больных составил  $26,30 \pm 23,10$  мес., лиц контрольной группы –  $25,93 \pm 15,99$  мес. В FokI (полиморфизм rs2228570, гетерозиготный генотип (СТ) (OR – 2,06; 95%-ный ДИ – 1,25–3,39;  $p = 0,00$ ) и мутантный аллель (Т) (OR – 1,45; 95%-ный ДИ – 1,06–2,00;  $p = 0,02$ ) были связаны с риском ВП. В гене *VDR* полиморфизм FokI предрасполагает к ВП у детей этнических индусов [14].

Продемонстрировано, что с хронической инфекцией *P. aeruginosa* носительство генотипа ТТ генетического варианта с.152Т>С FokI гена *VDR* ассоциировано в 3,4 раза чаще ( $p = 0,026$ ), а носительство аллеля Т – в 2 раза чаще ( $p = 0,022$ ).

Обращает на себя внимание, что носительство генотипа ТТ генетического варианта с.152Т>С FokI гена *VDR* в 4 раза чаще встречается у пациентов с ХИЛ, вызванной НФГОБ ( $p = 0,009$ ), носительство аллеля Т среди пациентов данной категории 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, показано, что среди той же когорты детей-носителей генотипа ТТ генетического варианта с.152Т>С FokI гена *VDR* в 3,2 раза чаще диагностируется ДН, что связано с более выраженным воспалительным процессом в дыхательных путях на фоне ХИЛ, вызванной *P. aeruginosa* и НФГОБ (табл. 8).

Еще одним ярким примером влияния генетических вариантов *VDR* на течение воспалительного процесса является COVID-19 (*Corona Virus Disease 2019*) [15, 16]. Так, *W.H.M.Albu-Mohammed et al.*, изучив связь вариантов BglI rs739837 и ТаqI rs731236 гена *VDR* с различными штаммами COVID-19 в когорте выздоровевших ( $n = 1\,734$ ) и умерших ( $n = 1\,450$ ) пациентов, показано, что уровень смертности от COVID-19 ассоциирован с носительством ТС и СС ТаqI rs731236 и  $\alpha$ -штаммом, а также СС-генотипом ТаqI rs731236 и штаммом *Delta*. Кроме того, уровень смертности

Таблица 8  
Клинические ассоциации муковисцидоза с генетическими вариантами гена *VDR*  
Table 8  
Clinical associations of cystic fibrosis with variants of *VDR* gene

Генетический вариант <i>VDR</i>	Сравнение генотип / аллель	OR (95%-ный ДИ)	Клинические ассоциации
с.1206T>C(A>G) TaqI	TT vs CC + TC	3,253 (1,084–9,762)	Увеличение риска реализации снижения функции легких для носителей генотипа TT
	TC + TT vs CC	0,034 (0,005–0,221)	Снижение риска назначения сГКС для носителей генотипа TT
	C vs T	0,133 (0,035–0,506)	Снижение риска назначения сГКС для носителей аллеля T
с.152T>C FokI	TT vs TC + CC	6,375 (1,643–24,732)	Увеличение риска реализации МИ для носителей генотипа TT
	C vs T	2,109 (1,028–4,328)	Увеличение риска реализации МИ для носителей аллеля T
	TT vs CC	3,432 (1,321–8,912)	Увеличение риска инфицирования <i>P. aeruginosa</i> для носителей генотипа TT
	C vs T	2,114 (1,152–3,878)	Увеличение риска инфицирования <i>P. aeruginosa</i> для носителей аллеля T
	TT vs CC	4,056 (1,565–10,508)	Увеличение риска реализации инфицирования НФГОБ для носителей генотипа TT
	C vs T	2,298 (1,257–4,202)	Увеличение риска реализации инфицирования НФГОБ для носителей аллеля T
BsmII (с.1174 + 283G>A)	AA vs GG	4,300 (1,096–16,876)	Увеличение риска реализации CFLD для носителей генотипа AA
	A vs G	2,615 (1,167–5,860)	Увеличение риска реализации CFLD для носителей аллеля A

Примечание: OR (*Odds Ratio*) – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; сГКС – системные глюкокортикостероиды; МИ – мекониевый илеус; НФГОБ – неферментирующие грамотрицательные бактерии.

от COVID-19 связан с генотипами GT и TT BgII rs739837 при варианте *Omicron* BA [15].

По данным исследования «случай-контроль» *A. Jafarpoor et al.*, в котором приняли участие госпитализированные пациенты с верифицированным COVID-19 ( $n = 188$ ) и подозрением на COVID-19 ( $n = 218$ ) в качестве контрольной группы, показано 3-кратное увеличение риска инфицирования COVID-19 для носителей генотипа СТ полиморфизма rs2228570 C>T (FokI) ( $p < 0,0001$ ; OR – 3,088; 95%-ный ДИ – 1,902–5,012) [16].

В настоящей работе, как и исследовании *A. Jafarpoor*, выявлена ассоциация TT с.152T>C FokI гена *VDR* с инфицированием *P. aeruginosa* и НФГОБ, в то же время при ХИЛ, вызванной *S. aureus*, связи не найдено (см. табл. 8). Эти данные еще раз подтверждают, что существует различная генетическая предрасположенность к инфицированию определенными возбудителями – как внутривидовая, так и межвидовая [15–18].

Необходимо отметить, что по результатам как настоящего исследования, так и работы *W.H.M. Albu-Mohammed et al.* выявлена связь тяжести течения МВ с назначением сГКС и ДН с минорным генотипом СС генетического варианта с.1206T>C(A>G) TaqI гена *VDR* (см. табл. 8). *M. Laplana et al.* выявлена связь вариантов *VDR* с вирусными инфекциями. Показано, что носительство аллеля T FokI полиморфизма реже наблюдается среди африканского населения и связано с более низкой частотой РСВ-ассоциированного тяжелого поражения нижних дыхательных путей у лиц в возрасте до 1 года [18].

В отношении оценки кальциемических эффектов *VDR* проанализирован уровень 25(OH)D. Ассоциаций генетических вариантов с различной обеспеченностью витамином D не выявлено. В исследовании

*C. Castellani* также не обнаружено ассоциации *VDR* с МВ [19]. *C. Castellani et al.* проведена оценка МПКТ у пациентов ( $n = 82$ : 39 мужчин, 43 женщины) с МВ, которые затем были распределены на 3 подгруппы в соответствии с наименьшим Т-баллом МПКТ в поясничном отделе позвоночника или бедренной кости. В 1-ю группу вошли больные МВ с остеопорозом, во 2-ю – с остеопеническим МВ, в 3-ю – пациенты с МВ с нормальной МПКТ. Пациенты всех 3 групп были генотипированы по полиморфным маркерам 4 исследуемых генов-кандидатов, имеющих вероятную связь с остеопорозом, – *VDR*, рецептор эстрогена- $\alpha$  (*ESR1*), рецептор кальцитонина (*CALCR*) и ген коллагена I типа  $\alpha_1$  (*COL1A1*). Между 3 группами не обнаружено статистических различий ни по возрасту, полу, состоянию поджелудочной железы и переломам позвонков, ни по каким-либо биохимическим маркерам. Показатели массы тела, индекса массы тела (ИМТ) и объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) были значительно ниже в 2 группах с самым низким Т-показателем. Мутации *CFTR* R1162X и F508del чаще встречались у пациентов с более низкой МПКТ ( $p = 0,044$ ;  $p = 0,071$ ). Не выявлено существенной разницы в распределении 5 маркерных генотипов среди пациентов 3 групп, определенных в соответствии с нескорректированной или скорректированной (ИМТ и ОФВ<sub>1</sub>) Т-оценкой МПКТ. Не обнаружено также 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 TA связан с более низкими значениями ( $p = 0,00251$ ). Сделан вывод об отсутствии доказательств того, что изучаемые гены, за возможным исключением вари-

антов гена *ESR1*, могут модифицировать фенотип кости при МВ [19].

В экспериментальном исследовании на крысах экспрессия *VDR* в тканях печени с фиброзом отрицательно коррелирует с  $\alpha$ -актином гладких мышц ( $\alpha$ -SMA), Col-1 и стадиями фиброза печени, в свою очередь, при приеме кальцитриола, агониста *VDR*, эффективно снижалась степень фиброза печени [20]. В настоящем исследовании выявлена ассоциация минорного генотипа AA полиморфизма BsmI (с.1174+283G>A) гена *VDR* с 4-кратным увеличением риска реализации цирроза печени с портальной гипертензией ( $p = 0,051$ ) (см. табл. 8).

Установлено, что у носителей генотипа TT генетического варианта с.152T>C FokI гена *VDR* в 6 раз чаще, а аллеля T – в 2,7 раза чаще реализовался МИ; с тем же генотипом ассоциировано инфицирование *P. aeruginosa* и НФГОБ. По сути, носители TT с.152T>C FokI с рождения реализуют негативный сценарий течения МВ, идущий по пути манифестации МИ, при котором еще более усугубляются проблемы с питанием, нутритивным статусом ребенка, усиливается электролитный дисбаланс вследствие функционирования колостомы, помимо этого, у таких пациентов при госпитализации в отделение реанимации отмечается 3-кратное повышение риска инфицирования *P. aeruginosa* и 4-кратное – НФГОБ.

Таким образом, показан вклад всех изучаемых генетических вариантов – с.1206T>C(A>G) TaqI, с.152T>C FokI, BsmI (с.1174+283G>A) гена *VDR* в формирование клинических проявлений, осложнений и ответа на терапию при муковисцидозе (см. табл. 8).

## Заключение

По результатам исследования влияния изучаемых генетических вариантов гена *VDR* на нарушение обмена витамина D при МВ не установлено.

Наиболее неблагоприятным является носительство генотипа TT и аллеля T генетического варианта с.152T>C FokI гена *VDR* в отношении как клинического течения МВ, так и влияния на реализацию одного из тяжелейших осложнений МВ – МИ при рождении, что в дальнейшем увеличивает риск инфицирования *P. aeruginosa* и НФГОБ и приводит к снижению функции внешнего дыхания и ДН.

На функции легких негативно отражается носительство генотипа TT и аллеля T генетического варианта с.1206T>C(A>G) TaqI гена *VDR*.

Показано, что носительство генотипа AA и аллеля A генетического варианта BsmI (с.1174+283G>A) ассоциировано с реализацией одного из тяжелейших осложнений МВ в старшем возрасте – цирроза печени с портальной гипертензией.

## Литература

1. Клинические рекомендации. Кистозный фиброз (муковисцидоз). 2021. Доступно на: <https://mukoviscidoz.org/doc/%D0%A0%D0%A0372.pdf>
2. Bell S.C., Mall M.A., Gutierrez H. et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (1): 65–124. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30337-6.
3. Rueda-Nieto S., Mondejar-Lopez P., Mira-Escollano M.P. et al. Analysis of the genotypic profile and its relationship with the clinical manifestations in people with cystic fibrosis: study from a rare disease registry. *Orphanet J. Rare Dis.* 2022; 17 (1): 222. DOI: 10.1186/s13023-022-02373-y.
4. Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И., Красовский С.А. и др. (ред.). Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2019 год. М.: Медпрактика-М; 2021. Доступно на: [https://mukoviscidoz.org/doc/registr/site\\_Registre\\_2019.pdf](https://mukoviscidoz.org/doc/registr/site_Registre_2019.pdf)
5. Saluzzo F., Riberi L., Messori B. et al. CFTR modulator therapies: potential impact on airway infections in cystic fibrosis. *Cells.* 2022; 11 (7): 1243. DOI: 10.3390/cells11071243.
6. Ferrari V., Terlizzi V., Stagi S. Auxological and endocrinological features in children and adolescents with cystic fibrosis. *J. Clin. Med.* 2022; 11 (14): 4041. DOI: 10.3390/jcm11144041.
7. Bailey J., Krick S., Fontaine K.R. The changing landscape of nutrition in cystic fibrosis: the emergence of overweight and obesity. *Nutrients.* 2022; 14 (6): 1216. DOI: 10.3390/nu14061216.
8. Bass R.M., Zemel B.S., Stallings V.A. et al. Bone accrual and structural changes over one year in youth with cystic fibrosis. *J. Clin. Transl. Endocrinol.* 2022; 28: 100297. DOI: 10.1016/j.jcte.2022.100297.
9. Putman M.S., Greenblatt L.B., Bruce M. et al. The effects of ivacaftor on bone density and microarchitecture in children and adults with cystic fibrosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2021; 106 (3): e1248–1261. DOI: 10.1210/clinem/dgaa890.
10. Ullal J., Kutney K., Williams K.M., Weber D.R. Treatment of cystic fibrosis related bone disease. *J. Clin. Transl. Endocrinol.* 2021; 27: 100291. DOI: 10.1016/j.jcte.2021.100291.
11. Boyle R.L., Psoter K.J., Merlo C.A. et al. Prevalence and risk factors for low bone mineral density in adults with cystic fibrosis. *JBM Plus.* 2022; 6 (11): e10666. DOI: 10.1002/jbm4.10666.
12. Gong J., Gong H., Liu Y. et al. Calcipotriol attenuates liver fibrosis through the inhibition of vitamin D receptor-mediated NF- $\kappa$ B signaling pathway. *Bioengineered.* 2022; 13 (2): 2658–2672. DOI: 10.1080/21655979.2021.2024385.
13. Zhao X.Q., Chen K., Wan H.Y. et al. Receptor genetic variations may associate with the risk of developing late fracture-related infection in the Chinese Han population. *J. Immunol. Res.* 2022; 2022: 9025354. DOI: 10.1155/2022/9025354.
14. Awasthi N., Awasthi S., Pandey S. Role of *VDR* gene polymorphisms with community acquired pneumonia in North Indian children: a case-control study. *Int. J. Mol. Epidemiol. Genet.* 2021; 12 (1): 1–8. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8044708/>
15. Albu-Mohammed W.H.M., Anvari E., Fateh A. Evaluating the role of BglII rs739837 and TaqI rs731236 polymorphisms in vitamin D receptor with SARS-CoV-2 variants mortality rate. *Genes (Basel).* 2022; 13 (12): 2346. DOI: 10.3390/genes13122346.
16. Jafarpour A., Jazayeri S.M., Bokharai-Salim F. et al. *VDR* gene polymorphisms are associated with the increased susceptibility to COVID-19 among Iranian population: a case-control study. *Int. J. Immunogenet.* 2022; 49 (4): 243–253. DOI: 10.1111/iji.12585.
17. Hashemi S.M.A., Thijssen M., Hosseini S.Y. et al. Human gene polymorphisms and their possible impact on the clinical outcome of SARS-CoV-2 infection. *Arch. Virol.* 2021; 166 (8): 2089–2108. DOI: 10.1007/s00705-021-05070-6.
18. Laplana M., Royo J.L., Fibla J. Vitamin D receptor polymorphisms and risk of enveloped virus infection: a meta-analysis. *Gene.* 2018; 678: 384–394. DOI: 10.1016/j.gene.2018.08.017.
19. Castellani C., Malerba G., Sangalli A. et al. The genetic background of osteoporosis in cystic fibrosis: association analysis with polymorphic markers in four candidate genes. *J. Cyst. Fibros.* 2006; 5 (4): 229–235. DOI: 10.1016/j.jcf.2006.03.008.
20. Gong J., Gong H., Liu Y. et al. Calcipotriol attenuates liver fibrosis through the inhibition of vitamin D receptor-mediated NF- $\kappa$ B signaling pathway. *Bioengineered.* 2022; 13 (2): 2658–2672. DOI: 10.1080/21655979.2021.2024385.

Поступила: 13.01.23  
Принята к печати: 19.02.23

## References

- Clinical guidelines. [Cystic fibrosis (cystic fibrosis)]. 2021. Available at: <https://mukoviscidoz.org/doc/%D0%9A%D0%A0372.pdf> (in Russian).
- Bell S.C., Mall M.A., Gutierrez H. et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (1): 65–124. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30337-6.
- Rueda-Nieto S., Mondejar-Lopez P., Mira-Escolano M.P. et al. Analysis of the genotypic profile and its relationship with the clinical manifestations in people with cystic fibrosis: study from a rare disease registry. *Orphanet J. Rare Dis.* 2022; 17 (1): 222. DOI: 10.1186/s13023-022-02373-y.
- Kashirskaya N.Yu., Kondratyeva E.I., Krasovskiy S.A. et al. (eds.). [Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2019]. Moscow: Medpraktika-M; 2021. Available at: [https://mukoviscidoz.org/doc/registr/site\\_Registre\\_2019.pdf](https://mukoviscidoz.org/doc/registr/site_Registre_2019.pdf) (in Russian).
- Saluzzo F., Riberi L., Messori B. et al. CFTR modulator therapies: potential impact on airway infections in cystic fibrosis. *Cells.* 2022; 11 (7): 1243. DOI: 10.3390/cells11071243.
- Ferrari V., Terlizzi V., Stagi S. Auxological and endocrinological features in children and adolescents with cystic fibrosis. *J. Clin. Med.* 2022; 11 (14): 4041. DOI: 10.3390/jcm11144041.
- Bailey J., Krick S., Fontaine K.R. The changing landscape of nutrition in cystic fibrosis: the emergence of overweight and obesity. *Nutrients.* 2022; 14 (6): 1216. DOI: 10.3390/nu14061216.
- Bass R.M., Zemel B.S., Stallings V.A. et al. Bone accrual and structural changes over one year in youth with cystic fibrosis. *J. Clin. Endocrinol.* 2022; 28: 100297. DOI: 10.1016/j.jcte.2022.100297.
- Putman M.S., Greenblatt L.B., Bruce M. et al. The effects of ivacaftor on bone density and microarchitecture in children and adults with cystic fibrosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2021; 106 (3): e1248–1261. DOI: 10.1210/clinem/dgaa890.
- Ullal J., Kutney K., Williams K.M., Weber D.R. Treatment of cystic fibrosis related bone disease. *J. Clin. Endocrinol.* 2021; 27: 100291. DOI: 10.1016/j.jcte.2021.100291.
- Boyle R.L., Psoter K.J., Merlo C.A. et al. Prevalence and risk factors for low bone mineral density in adults with cystic fibrosis. *JBMR Plus.* 2022; 6 (11): e10666. DOI: 10.1002/jbm4.10666.
- Gong J., Gong H., Liu Y. et al. Calcipotriol attenuates liver fibrosis through the inhibition of vitamin D receptor-mediated NF- $\kappa$ B signaling pathway. *Bioengineered.* 2022; 13 (2): 2658–2672. DOI: 10.1080/21655979.2021.2024385.
- Zhao X.Q., Chen K., Wan H.Y. et al. Receptor genetic variations may associate with the risk of developing late fracture-related infection in the Chinese Han population. *J. Immunol. Res.* 2022; 2022: 9025354. DOI: 10.1155/2022/9025354.
- Awasthi N., Awasthi S., Pandey S. Role of *VDR* gene polymorphisms with community acquired pneumonia in North Indian children: a case-control study. *Int. J. Mol. Epidemiol. Genet.* 2021; 12 (1): 1–8. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8044708/>
- Albu-Mohammed W.H.M., Anvari E., Fateh A. Evaluating the role of BglI rs739837 and TaqI rs731236 polymorphisms in vitamin D receptor with SARS-CoV-2 variants mortality rate. *Genes (Basel).* 2022; 13 (12): 2346. DOI: 10.3390/genes13122346.
- Jafarpoor A., Jazayeri S.M., Bokharaei-Salim F. et al. VDR gene polymorphisms are associated with the increased susceptibility to COVID-19 among Iranian population: a case-control study. *Int. J. Immunogenet.* 2022; 49 (4): 243–253. DOI: 10.1111/iji.12585.
- Hashemi S.M.A., Thijssen M., Hosseini S.Y. et al. Human gene polymorphisms and their possible impact on the clinical outcome of SARS-CoV-2 infection. *Arch. Virol.* 2021; 166 (8): 2089–2108. DOI: 10.1007/s00705-021-05070-6.
- Laplana M., Royo J.L., Fibla J. Vitamin D receptor polymorphisms and risk of enveloped virus infection: a meta-analysis. *Gene.* 2018; 678: 384–394. DOI: 10.1016/j.gene.2018.08.017.
- Castellani C., Malerba G., Sangalli A. et al. The genetic background of osteoporosis in cystic fibrosis: association analysis with polymorphic markers in four candidate genes. *J. Cyst. Fibros.* 2006; 5 (4): 229–235. DOI: 10.1016/j.jcf.2006.03.008.
- Gong J., Gong H., Liu Y. et al. Calcipotriol attenuates liver fibrosis through the inhibition of vitamin D receptor-mediated NF- $\kappa$ B signaling pathway. *Bioengineered.* 2022; 13 (2): 2658–2672. DOI: 10.1080/21655979.2021.2024385.

Received: January 13, 2023

Accepted for publication: February 19, 2023

### Информация об авторах / Authors Information

**Лошкова Елена Владимировна** — к. м. н., старший научный сотрудник отдела наследственных и метаболических заболеваний Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; доцент кафедры госпитальной педиатрии, кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (3822) 90-11-01 (доб. 1954); e-mail: [loshkova@rambler.ru](mailto:loshkova@rambler.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3043-8674>)

**Elena V. Loshkova**, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Department of Hereditary and Metabolic Diseases, Moscow Region State Budgetary Healthcare Institution “Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region”; Associate Professor, Department of Hospital Pediatrics, Department of Faculty Pediatrics with a Course in Children’s Diseases of the Faculty of Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Siberian State Medical University”, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (3822) 90-11-01 (add. 1954); e-mail: [loshkova@rambler.ru](mailto:loshkova@rambler.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3043-8674>)

**Кондратьева Елена Ивановна** — д. м. н., профессор, руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Фе-

дерации; заместитель директора по науке Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; тел.: (495) 111-03-03; e-mail: [elenafpk@mail.ru](mailto:elenafpk@mail.ru) (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

**Elena I. Kondratyeva**, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Scientific and Clinical Department of cystic fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Deputy Director for Science, Moscow Region State Budgetary Healthcare Institution “Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region”; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: [elenafpk@mail.ru](mailto:elenafpk@mail.ru) (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

**Жекайте Елена Кястутисовна** — к. м. н., научный сотрудник отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; старший научный сотрудник, врач-педиатр отделения муковисцидоза Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; тел.: (495) 111-03-03; e-mail: [Elena\\_zhekaite@mail.ru](mailto:Elena_zhekaite@mail.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5013-3360>)

**Elena K. Zhekaite**, Candidate of Medicine, Researcher, Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and

Higher Education of the Russian Federation; Senior Researcher, Pediatrician, Department of Cystic Fibrosis, Moscow Region State Budgetary Healthcare Institution “Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region”; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: Elena\_zhekayte@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5013-3360>)

**Климов Леонид Яковлевич** — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой факультетской педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (8652) 35-23-39; e-mail: klimov\_leo@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7248-1614>)

**Leonid Ya. Klimov**, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Faculty Pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Stavropol’ State Medical University”, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (8652) 35-23-39; e-mail: klimov\_leo@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7248-1614>)

**Ильenkova Наталья Анатольевна** — д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела наследственных и метаболических заболеваний Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; заведующая кафедрой детских болезней с курсом постдипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (391) 205-22-33; e-mail: ilenkova1@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8058-7806>)

**Natalia A. Ilenkova**, Doctor of Medicine, Professor, Leading Researcher, Department of Hereditary and Metabolic Diseases, Moscow Region State Budgetary Healthcare Institution “Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region”; Head of the Department of Children’s Diseases with a Postgraduate Education Course, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F.Voyno-Yasensky” of the Ministry of Health of

the Russian Federation; tel.: (391) 205-22-33; e-mail: ilenkova1@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8058-7806>)

**Мельяновская Юлия Леонидовна** — научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; научный сотрудник Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; тел.: (495) 324-20-24; e-mail: mgnc@med-gen.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8814-5532>)

**Yuliya L. Melyanovskaya**, Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Researcher, Moscow Region State Budgetary Healthcare Institution “Research Clinical Institute of Childhood; tel.: (495) 324-20-24; e-mail: mgnc@med-gen.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8814-5532>)

**Воронкова Анна Юрьевна** — к. м. н., ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; ведущий научный сотрудник отдела наследственных и метаболических заболеваний Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; тел.: (495) 111-03-03; e-mail: voronkova111@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8183-7990>)

**Anna Yu. Voronkova**, Candidate of Medicine, Leading Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Leading Researcher, Department of Hereditary and Metabolic Diseases, Moscow Region State Budgetary Healthcare Institution “Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region”; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: voronkova111@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8183-7990>)

#### Участие авторов

**Е.В.Лощкова** — статистическая обработка, структурирование материала и написание статьи, анализ и интерпретация данных

**Е.И.Кондратьева** — разработка концепции и дизайна исследования, обсуждение рукописи и проверка содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации

**Л.Я.Климов** — набор пациентов, обсуждение рукописи

**Н.А.Ильenkova** — набор пациентов, обсуждение рукописи

**Е.К.Жекайте** — набор пациентов, создание биобанка биологического материала и базы данных, статистическая обработка данных, анализ и интерпретация результатов, написание и редактирование статьи

**Ю.Л.Мельяновская** — проведение генотипирования и внесение результатов в базу данных

**А.Ю.Воронкова** — обсуждение рукописи

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

#### Authors Contribution

**Loshkova E.V.** — statistical processing, structuring of the material and writing the article, data analysis and interpretation

**Kondratieva E.I.** — development of the concept and design of the study, discussion of the manuscript and verification of the content, final approval of the manuscript for publication

**Klimov L.Ya.** — a set of patients, discussion of the manuscript

**Ilenkova N.A.** — a set of patients, discussion of the manuscript

**Zhekaite E.K.** — recruitment of patients, creation of a biobank of biological material and database, statistical data processing, analysis and interpretation of the results, writing and editing the article

**Melyanovskaya Yu.L.** — conducting genotyping and entering the results into the database

**Voronkova A.Yu.** — discussion of the manuscript

All authors made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and accepted responsibility for the integrity of all parts of the article.