

АНОТАЦІЯ

Горянська М.Г. Оптимізація діагностики та лікування гастроінтестинальної харчової алергії у дітей раннього віку з урахуванням вітаміну D-залежних механізмів її формування.- Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 228 «Педіатрія» – Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М.Лук'янової Національної академії медичних наук України», м.Київ, 2022.

Алергічна патологія продовжує набирати швидкого збільшення в усьому світі, прирівнюючись до масштабів «епідемії» 21-го сторіччя, що актуалізує пошуки нових методів діагностики, лікування та профілактики алергічних захворювань. Увага багатьох дослідників алергічної патології зосереджена на шлунково-кишковому тракті (ШКТ), який первинно контактує з алергеном та в подальшому стає мішенню алергічних реакцій. Ураження травного тракту, як прояв харчової алергії, мають 48-67% дітей раннього віку, а в цілому на харчову алергію страждають до 10-20% дітей перших років життя.

Ріст розповсюдженості гастроінтестинальної харчової алергії (ГІХА) спонукає досліджувати її патогенетичні особливості та розробляти шляхи ефективною корекції виявлених відхилень. Недостатня забезпеченість вітаміном D, що виявляється у більшості жителів України, здійснює негативний вплив на перебіг різних хронічних захворювань, включаючи алергічні та гастроентерологічні, проте роль вітаміну D при гастроінтестинальній харчовій алергії у дітей раннього віку недостатньо досліджена.

Серед механізмів можливого зв'язку алергічного запалення та вітаміну D чільним вважають імунологічний зв'язок, зокрема через вплив на регулятори імунопатологічних процесів - цитокіни. Для уточнення можливих імунних механізмів впливу вітаміну D при гастроінтестинальній харчовій алергії у дітей раннього віку нами проведено дослідження показників регуляторного та прозапального цитокінів - інтерлейкіну-10 (IL-10) та інтерлейкіну -17A (IL-17A).

В реалізації вітамін D-залежних алергічних реакцій важлива роль належить генетичній складовій. Вплив поліморфізмів генів рецептору вітаміну D та вітамін D-зв'язуючого білку при алергічних та гастроентерологічних захворюваннях підтверджується чисельними дослідженнями, проте значення поліморфізмів даних генів в патогенезі гастроінтестинальної харчової алергії залишається недостатньо визначеним.

Дослідження патогенетичних механізмів впливу вітаміну D на перебіг гастроінтестинальної харчової алергії, а також розробка диференційованих схем корекції дефіциту вітаміну D при алергічному запаленні шлунково-кишкового тракту у дітей раннього віку направлені на підвищення ефективності лікування даного захворювання та вирішення актуального медико-біологічного завдання.

Дисертаційна робота присвячена оптимізації діагностики та лікування гастроінтестинальної харчової алергії у дітей раннього віку на підставі вивчення цитокінового статусу, забезпеченості вітаміном D, поліморфізму генів вітамін D -зв'язуючого білка та рецептору вітаміну D та розробки диференційованих шляхів корекції недостатньої забезпеченості вітаміном D.

Було обстежено 103 дитини віком від 1 місяця до 3 років. До основної групи було включено 77 дітей раннього віку з гастроінтестинальною харчовою алергією. До групи порівняння увійшло 26 дітей віком 1-36 місяці з необтяженим індивідуальним та сімейним алергологічними анамнезами.

Нозологічна структура пацієнтів основної групи була представлена наступними формами ГІХА: негайну гастроінтестинальну гіперчутливість (НГПГ) мали 7 дітей, ентероколітичний синдром, індукований харчовими білками (ЕКІХБ), був представлений у 49 пацієнтів, ентеропатія, індукована харчовими білками (ЕПІХБ) зареєстрована у 9 обстежених та проктоколіт, індукований харчовими білками (ПКІХБ) - у 12 дітей.

Аналіз анамнестичних даних виявив фактори ризику ГІХА, які включали обтяжений акушерський анамнез та медикаментозне лікування матерів пацієнтів з ГІХА під час вагітності, введення раннього штучного вигодовування та антибіотикотерапія вродовж перших місяців життя дитини, обтяжений родинний алергологічний анамнез та сімейний анамнез хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту.

Прояви дисбіозу кишківника мали 93,5% обстежених пацієнтів з алергічним ураженням травного тракту, що може сприяти розладам бар'єрної функції епітелію кишківника та посиленню алергічного запалення.

81,8% обстежених пацієнтів мали алергічне запалення ШКТ, індуковане білком коров'ячого молока, 40,3% - індуковане білками яйця, у 15,6% пацієнтів причинним алергеном ГІХА була виявлена пшениця, у 5,2% - соя.

Недостатній рівень забезпеченості вітаміном D мали 71,4% обстежених дітей з ГІХА з середнім показником концентрації 25-

гідроксикальциферолу (25(OH)D) в сироватці крові – (25,18±0,47) нг/мл, що перевищувало поріг статистичної достовірності щодо групи порівняння, в якій недостатній рівень вітаміну D мали лише 15,4% дітей. Дефіцит вітаміну D не був виявлений у жодного обстеженого в обох групах. Найнижчими показники концентрації 25(OH)D були у пацієнтів з ентеропатією, індукованою харчовими білками, (25,57±1,23) нг/мл, ($p<0,05$), що ймовірно пов'язано з розладами всмоктування вітаміну D у кишківнику у дітей з даною формою алергічного ураження шлунково-кишкового тракту.

У дітей з ГІХА, які знаходились під наглядом, відмічалась варіабельність гастроінтестинальної симптоматики зі скаргами на абдомінальний больовий та диспептичний синдроми, порушення характеру та частоти випорожнень, домішки у випорожненнях, вегето-вісцеральний та шкірний синдроми. Зниження чи відсутність апетиту та діарейний синдром були найбільш частими скаргами для обстежених дітей з ГІХА та недостатністю вітаміну D, і реєструвались достовірно частіше, ніж серед пацієнтів з ГІХА, що мали оптимальний рівень забезпеченості вітаміном D (83,6% проти 18,2%, та 76,4% проти 40,9% відповідно, $p<0,05$).

Згідно даним щодо поліморфного варіанта rs7041 гену вітамін D-зв'язуючого білку (VDBP) було виявлено, що в групі обстежених пацієнтів з ГІХА вірогідно частіше відмічались гомозиготи T/T ($p<0,05$), що дає можливість припустити даний генотип як фактор, пов'язаний з ризиком розвитку ГІХА. Аналіз поліморфного варіанта BsmI A/G гену рецептору вітаміну D (VDR) виявив вірогідно частіший гомозиготний генотип A/A ($p<0,05$) серед дітей, які не мали алергічної патології, що спонукає розглядати даний генотип як захисний проти розвитку ГІХА. У дітей з ГІХА, які мали

недостатній рівень 25(OH)D в сироватці крові, вірогідно частіше визначався генотип G/A, ($p < 0,05$).

Визначено вірогідне збільшення середніх концентрацій IL-17A ($193,0 \pm 15,8$) пг/мл та IL-10 ($124,7 \pm 9,9$) пг/мл у дітей раннього віку з алергічним запаленням ШКТ, на противагу пацієнтам з групи порівняння ($45,7 \pm 18,1$) пг/мл та ($32,1 \pm 11,4$) пг/мл відповідно ($p < 0,05$), що дозволяє пропонувати визначення сироваткових концентрацій даних цитокінів як маркерів активності алергічного запалення у пацієнтів із ГІХА раннього віку.

Діти з ГІХА та недостатньою забезпеченістю вітаміном D мали вірогідно вищу середню концентрацію прозапального IL-17A та регуляторного IL-10, ніж діти із ГІХА та оптимальною забезпеченістю вітаміном D – ($219,6 \pm 17,01$) нг/мл проти ($142,6 \pm 30,82$) нг/мл та ($140,7 \pm 10,07$) нг/мл проти ($94,2 \pm 20,57$) нг/мл відповідно, ($p < 0,05$), що свідчить про більш інтенсивну активність алергічного запалення у дітей з ГІХА при недостатній забезпеченості вітаміном D.

Обстежені діти, які мали сироваткові рівні 25(OH)D нижче 30 нг/мл, з метою корекції недостатньої забезпеченості вітаміну D були розділені на 2 групи ($n=38$), що були зіставними за віком, статтю та вихідним рівнем концентрації 25(OH)D в сироватці крові. Пацієнтам 1 групи ($n=19$) до основного лікування ГІХА був включений щоденний прийом харчової добавки, що містить міцелярний водний розчин холекальциферолу в дозі 2000 міжнародних одиниць (МО) на день та пробіотичний комплекс, що включав $0,5 \times 10^9$ колонієутворюючих одиниць (КУО) життєздатних *Lactobacillus rhamnosus* ATCC53103 (LGG) та $0,5 \times 10^9$ КУО життєздатних *Bifidobacterium breve* BR03, впродовж 1 місяця. Пацієнти 2 групи ($n=19$) окрім базисного лікування ГІХА отримували монопрепарат

холекальциферолу у зiставнiй щоденнiй дозi 2000 МО впродовж 1 мiсяця.

На фонi курсу терапiї з саплементациєю вiтаміну D у пацiєнтiв з алергiєю ШКТ обох груп вiдмiчалась статистично значима клiнiчна ефективнiсть за бальною оцiнкою симптомiв, а також пiдвищення середньої сироваткової концентрації 25-гiдроксикальциферолу вище порогового рiвня (>30 нг/мл) у 76,3% пролiкованих пацiєнтiв.

На тлi курсу лiкування з саплементациєю холекальциферолу також вiдмiчалось вiрогiдне зниження середньої концентрації прозапального цитокiну IL-17A у пацiєнтiв в групi 1 та групi 2 ($(111,3 \pm 17,3)$ пг/мл та $(127,4 \pm 17,7)$ пг/мл вiдповiдно) в порiвнянi з показниками до лiкування ($(210,7 \pm 25,8)$ пг/мл та $(229,1 \pm 24,1)$ пг/мл вiдповiдно), що було розцiнене нами як прояв зменшення iнтенсивностi запального процесу.

У пацiєнтiв 1 групи пiсля курсу лiкування, який в данiй групi включав пробiотичний комплекс, вiдзначалась вiрогiдно бiльша середня сироваткова концентрація 25(OH)D порiвняно з дiтьми 2 групи ($(46,62 \pm 3,4)$ нг/мл проти $(34,59 \pm 1,73)$ нг/мл вiдповiдно). Це визначає посилення iнтенсивностi засвоєння вiтаміну D за умови додавання до терапевтичного комплексу дiтей раннього вiку з ГiXA та недостатнiм рiвнем забезпечення вiтаміном D пробiотичного комплексу LGG та *Bifidobacterium breve* BR03.

У 23,7% обстежених пiсля комплексного курсу лiкування тривалiстю 1 мiсяць сироваткова концентрація 25(OH)D не досягла порогової межi 30 нг/мл (середнє значення $(28,23 \pm 0,56)$ нг/мл). Всi данi пацiєнти (100%) мали генотип T/T за полiморфним локусом rs7041 гену VDBP, що свiдчить про ризик недостатнього засвоєння вiтаміну D у пацiєнтiв з ГiXA та даним генотипом.

Пацієнти з генотипами G/G та G/T з групи 1, які додатково отримували пробіотичний комплекс, мали вірогідно вищу середню концентрацію 25(OH)D в сироватці крові ((48,60±3,49) нг/мл) після курсу лікування, ніж пацієнти 2-ї групи ((38,57±1,90) нг/мл). Це доводить підвищення ефективності засвоєння вітаміну D за умови додавання до терапевтичного комплексу дітей раннього віку з ГІХА та недостатнім рівнем забезпечення вітаміном D пробіотичного комплексу LGG та *Bifidobacterium breve* BR03, навіть за умови відсутності впливу генетичного фактору ризику недостатнього засвоєння вітаміну D (генотипу T/T за поліморфним локусом rs7041 гену VDBP).

Дітям, сироваткова концентрація 25(OH)D яких після курсу лікування не досягла порогової межі 30 нг/мл, була запропонована подальша саплементція водного міцелярного розчину холекальциферолу в поєднанні з пробіотичним комплексом LGG та *Bifidobacterium breve* BR03 впродовж ще 2 місяців під контролем визначення сироваткової концентрації 25(OH)D.

Обстеженим пацієнтам з оптимальним рівнем сироваткової концентрації 25(OH)D після курсу лікування була запропонована подальша саплементція водного міцелярного розчину холекальциферолу в профілактичній дозі 500 МО відповідно до міжнародних та вітчизняних рекомендацій.

Наукова новизна отриманих результатів

Вперше комплексно проаналізовано клініко-параклінічні особливості перебігу гастроінтестинальної харчової алергії у дітей раннього віку в залежності від забезпеченості вітаміном D.

Встановлено вірогідно вищу частоту недостатнього рівня концентрації 25-гідроксихолекальциферолу в сироватці крові у дітей

раннього віку з гастроінтестинальною харчовою алергією (71,4%), порівняно з дітьми аналогічної вікової групи без алергічної патології (15,4%), ($p < 0,05$).

Вперше визначені поліморфізми гену рецептору вітаміну D за поліморфним локусом BsmI та гену вітамін D-зв'язуючого білку за поліморфним rs7041 у пацієнтів української популяції з гастроінтестинальною харчовою алергією.

Вперше виявлено, що в пацієнтів з гастроінтестинальною харчовою алергією вірогідно частіше відмічались гомозиготи T/T щодо поліморфного варіанта rs7041 гена вітамін D-зв'язуючого білку ($p < 0,05$), що дозволяє розглядати даний генотип як фактор ризику розвитку гастроінтестинальної харчової алергії.

Вперше виявлено вірогідно частіший гомозиготний генотип A/A ($p < 0,05$) поліморфного варіанта BsmI A/G гену рецептору вітаміну D серед дітей без алергічної патології, спонукаючи розглядати даний генотип захисним проти розвитку гастроінтестинальної харчової алергії.

Вперше були виявлені достовірно вищі сироваткові концентрації прозапального інтерлейкіну-17A та регуляторного інтерлейкіну-10 у дітей раннього віку з гастроінтестинальною харчовою алергією.

Вперше продемонстровано більшу ефективність застосування комбінації пробіотичного комплексу, що містить $0,5 \times 10^9$ КУО життєздатних *Lactobacillus rhamnosus* ATCC53103 і $0,5 \times 10^9$ КУО життєздатних бактерій *Bifidobacterium breve* BR03, та 2000 МО на день водного міцелярного розчину холекальциферолу для підвищення концентрації 25-гідроксикальциферолу у сироватці крові дітей раннього віку з гастроінтестинальною харчовою алергією, порівняно з моносаплементациєю холекальциферолом.

Вперше визначено генотип Т/Т поліморфного варіанта rs7041 гена вітамін D-зв'язуючого білку як фактор ризику недостатнього засвоєння вітаміну D у дітей раннього віку з гастроінтестинальною харчовою алергією.

Практичне значення отриманих результатів.

Практичне значення результатів дослідження полягає у оптимізації діагностики та лікування гастроінтестинальної харчової алергії у дітей раннього віку шляхом визначення концентрації 25-гідроксикальциферолу в сироватці крові з подальшою корекцією недостатнього забезпечення вітаміну D шляхом саплементації міцелярного водного розчину холекальциферолу в щоденній дозі 2000 МО з пробіотичним комплексом в щоденній дозі $0,5 \times 10^9$ КУО життєздатних *Lactobacillus rhamnosus* GG та $0,5 \times 10^9$ КУО життєздатних *Bifidobacterium breve* під контролем сироваткової концентрації 25-гідроксикальциферолу.

З метою виявлення генетичної схильності розвитку гастроінтестинальної харчової алергії у важких чи сумнівних випадках захворювання у дітей раннього віку, а також з метою ранньої діагностики гастроінтестинальної харчової алергії у дітей раннього віку, що мають фактори ризику розвитку алергічного запалення травного тракту, рекомендовано визначати поліморфізми гену рецептору вітаміну D за поліморфним локусом BsmI та гену вітамін D-зв'язуючого білку за поліморфним локусом rs7041. Гомозиготи Т/Т за поліморфним локусом rs7041 гена вітамін D-зв'язуючого білку мають генетичну схильність до розвитку гастроінтестинальної харчової алергії. Гомозиготи А/А за поліморфним локусом BsmI гену рецептору вітаміну D мають протективну генетичну схильність, перешкоджаючи розвитку алергічного ураження травного тракту.

При наявності недостатнього рівня 25-гідроксикальциферолу в сироватці крові на фоні проведення саплементації вітаміну D впродовж 1 місяця дітям раннього віку з гастроінтестинальною харчовою алергією, рекомендовано провести генотипування поліморфізму rs 7041 гену вітамін D-зв'язуючого білку. Виявлення генотипу T/T слід вважати фактором недостатнього засвоєння вітаміну D та рекомендувати продовжити прийом міцелярного водного розчину холекальциферолу в щоденній дозі 2000 МО з пробіотичним комплексом в щоденній дозі $0,5 \times 10^9$ КУО життездатних *Lactobacillus rhamnosus* GG та $0,5 \times 10^9$ КУО життездатних *Bifidobacterium breve* до 3 місяців під контролем сироваткової концентрації 25-гідроксикальциферолу.

Результати роботи впроваджені в лікувальну роботу Комунального некомерційного підприємства «Міська дитяча клінічна лікарня № 19» Харківської міської ради та Комунального некомерційного підприємства «Міська дитяча поліклініка №2» Харківської міської ради, Комунального некомерційного підприємства «Івано-Франківська обласна дитяча клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради».

Публікації. За темою дисертації опубліковано 10 наукових праць, із них 5 статей у наукових фахових виданнях України, з яких 1- у періодичному науковому виданні, яке входить до наукометричної бази Scopus, та 1 – у періодичному науковому виданні, яке входить до наукометричної бази Web of Science, 4 тез у збірниках наукових праць.

Ключові слова: алергія, вітамін D, діагностика, поліморфізм, діти, D-гіповітаміноз, лікування, симптоми, харчова алергія, інтерлейкін-10, інтерлейкін-17A, гени.

SUMMARY

Horianska M.G. Diagnostic and treatment optimization of gastrointestinal food allergy in young children considering the vitamin D-dependent mechanisms of its formation.

Dissertation for obtaining the scientific degree of Doctor of Philosophy in the specialty 228 "Pediatrics". - State Institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O.M. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, 2022.

Allergic pathology continues to grow rapidly all over the world, equaling the scale of an "epidemic" of the 21st century, that actualizes the search for new methods of diagnosis, treatment and prevention of allergic diseases. The attention of many allergic pathology researchers is focused on the gastrointestinal tract, which initially comes into contact with allergens and subsequently becomes the target of allergic reactions. 48-67% of young children have the digestive tract damage, as a manifestation of food allergy, and in general, up to 10-20% of children of the first years of life suffer from food allergy.

The prevalence growing of gastrointestinal food allergy prompts to investigate its pathogenetic features and to develop effective correction ways of detected abnormalities. Inadequate vitamin D supply, which is found in most residents of Ukraine, has a negative effect on the course of various chronic diseases, including allergic and gastroenterological ones, however, studies of the vitamin D role in a gastrointestinal food allergy in young children have not been conducted.

Among the mechanisms of the possible connection between allergic inflammation and vitamin D, the immunological connection is considered prominent, in particular due to the influence on the regulators of immunopathological processes - cytokines. In order to clarify the possible

immune mechanisms of the vitamin D influence in gastrointestinal food allergy in young children, we conducted a study of regulatory and proinflammatory cytokine - interleukin-10 (IL-10) and interleukin-17A (IL-17A).

An important role belongs to the genetic component in the implementation of vitamin D-dependent allergic reactions. The influence of polymorphisms of vitamin D receptor gene and vitamin D-binding protein gene in allergic and gastroenterological diseases is confirmed by numerous studies, however, the significance of these gene polymorphisms in the pathogenesis of gastrointestinal food allergy remains uncertain.

The study of the pathogenetic mechanisms of the vitamin D influence on the gastrointestinal food allergy course, as well as the development of differentiated schemes for the correction of vitamin D deficiency in allergic gastrointestinal inflammation in young children are aimed at increasing the effectiveness of this disease treatment and solving an urgent medical and biological task.

The dissertation is devoted to optimizing the diagnosis and treatment of gastrointestinal food allergy in young children based on the study of risk factors, vitamin D supply, cytokine status, gene polymorphisms and the development of differentiated ways of vitamin D deficiency correction.

103 children aged from 1 month to 3 years were examined to solve the set tasks. 77 young children with gastrointestinal food allergy were included in the main group. The comparison group included 26 children aged 1-36 months with heavy individual and family allergic anamnesis.

The nosological structure of patients in the main group was represented by the following forms of gastrointestinal food allergy: 7 children had immediate gastrointestinal hypersensitivity, food protein-

induced enterocolitis syndrome was presented in 49 patients, food protein-induced enteropathy was registered in 9 examined and food protein-induced proctocolitis - in 12 children.

The anamnestic data analysis revealed risk factors for gastrointestinal food allergy, which included a heavy obstetric history and drug treatment of mothers of children with gastrointestinal food allergy during pregnancy, an early artificial feeding introduction and antibiotic therapy during the first months of the child's life, an aggravated family allergic history and an aggravated family history of chronic gastrointestinal diseases.

Intestinal dysbiosis manifestations were present in 93.5% of examined patients with allergic lesions of the digestive tract, which can contribute to disorders of the intestinal epithelium barrier function and increase allergic inflammation.

81.8% of examined patients had allergic inflammation of the gastrointestinal tract induced by cow's milk protein, 40.3% - induced by egg proteins, 15.6% of patients had wheat as the causative allergen of gastrointestinal food allergy, and 5.2% - soy.

71.4% of examined children with gastrointestinal food allergy had an insufficient level of vitamin D supply, with an average blood serum concentration of 25-hydroxycalciferol of (25.18 ± 0.47) ng/ml, which exceeded the threshold of statistical reliability in relation to the comparison group, in which the vitamin D level was insufficient only in 15.4% of children. Vitamin D deficiency was not detected in any of the subjects in both groups. In patients with food protein-induced enteropathy, the mean values of 25(OH)D concentration in blood serum were significantly lower than the values of children with other forms of gastrointestinal food allergy ($p < 0.05$), which is probably related to

disorders of vitamin D intestine absorption in children with this form of allergic damage to the gastrointestinal tract.

In examined children with gastrointestinal food allergy a variability of gastrointestinal symptoms was noted, complaints included abdominal pain and dyspeptic syndrome, diarrhea, stool impurities, vegeto-visceral and skin syndromes. Decreased or lack of appetite and a diarrheal syndrome were the most frequent complaints for examined children with gastrointestinal food allergy and vitamin D insufficient supply, and were recorded significantly more often than among patients with gastrointestinal food allergy who had an optimal level of vitamin D supply (83.6% versus 18.2%, and 76.4% versus 40,9% respectively, $p < 0,05$).

According to the data on the polymorphic variant rs7041 of the vitamin D-binding protein (VDBP) gene, it was found that T/T homozygotes were more significantly observed in the group of examined patients with gastrointestinal food allergy ($p < 0.05$), which makes it possible to assume this genotype as a factor associated with the risk factor of gastrointestinal food allergy development. The analysis of the BsmI A/G polymorphic variant of the vitamin D receptor gene (VDR) revealed a significantly more frequent homozygous A/A genotype ($p < 0.05$) among children who did not have allergic pathology, which suggests that this genotype is protective against gastrointestinal food allergy development. G/A genotype was significantly more frequent in children with gastrointestinal food allergy and an insufficient 25(OH)D blood serum level, ($p < 0.05$)

A significant increase in the average concentrations of IL-17A ((193.0±15.8) pg/ml) and IL-10 ((124.7±9.9) pg/ml) was determined in young children with gastrointestinal allergic inflammation, in contrast to patients of the comparison group ((45.7±18.1) pg/ml and (32.1±11.4

pg/ml), respectively) ($p < 0.05$), that allows us to propose the determination of these cytokines serum concentrations as markers of allergic inflammation activity in early-aged patients with gastrointestinal food allergy.

Children with gastrointestinal food allergy and insufficient vitamin D supply had a significantly higher mean concentration of pro-inflammatory IL-17A and regulatory IL-10 than children with gastrointestinal food allergy and optimal vitamin D supply - (219.6 ± 17.01) ng/ml versus (142.6 ± 30.82) ng/ml, and (140.7 ± 10.07) ng/ml versus (94.2 ± 20.57) ng/ml, ($p < 0.05$), which indicates a more intense activity of allergic inflammation in children with gastrointestinal food allergy and insufficient vitamin D supply.

The examined children, who had 25(OH)D serum levels below 30 ng/ml, in order to correct insufficient supply of vitamin D, were divided into 2 groups ($n=38$), which were comparable in terms of age, sex, and baseline 25(OH)D blood serum concentration level. Patients of group 1 ($n=19$) were included in the basic gastrointestinal food allergy treatment with a daily intake of supplement containing an aqueous micellar cholecalciferol solution at a dose of 2000 international units (IU) per day and a probiotic complex that included $0,5 \times 10^9$ colony forming units of viable *Lactobacillus rhamnosus* ATCC53103 (LGG) and $0,5 \times 10^9$ colony forming units of viable *Bifidobacterium breve* BR03, during 1 month. Patients of group 2 ($n=19$), in addition to the basic gastrointestinal food allergy treatment, received only cholecalciferol in a comparable daily dose of 2000 IU for 1 month.

After the therapy course with vitamin D supplementation, patients with gastrointestinal tract allergies of both groups had a statistically significant clinical effectiveness based on symptoms scoring system, as well as an increase in the average serum 25-hydroxycalciferol

concentration above the threshold level (>30 ng/ml) in 76.3% of treated patients.

After the treatment course with cholecalciferol supplementation, a significant decrease in the average concentration of the pro-inflammatory cytokine IL-17A was also noted in patients in group 1 and group 2 ((111.3 ± 17.3) pg/ml and (127.4 ± 17.7) pg/ml, respectively) in comparison with the average concentration before treatment ((210.7 ± 25.8) pg/ml and (229.1 ± 24.1) pg/ml, respectively), which we regarded as a decrease in the inflammatory process intensity.

Patients of group 1, whose treatment course included a probiotic complex, had a significantly higher mean serum 25(OH)D concentration compared to children of group 2 ((46.62 ± 3.4) ng/ml versus (34.59 ± 1.73) ng/ml in accordance). This determines the increase in the vitamin D assimilation intensity, if the probiotic complex LGG and Bifidobacterium breve BR03 is added to the therapeutic complex of young children with gastrointestinal food allergy and insufficient vitamin D supply.

The serum 25(OH)D concentration did not reach the threshold limit of 30 ng/ml in 23.7% of the examined patients after a complex treatment course lasting 1 month, (the average value was (28.23 ± 0.56) ng/ml). All these patients (100%) had the T/T genotype at the rs7041 polymorphic locus of the VDBP gene.

Patients with genotypes G/G and G/T from group 1, who additionally received the probiotic complex, had a significantly higher mean 25(OH)D blood serum concentration ((48.60 ± 3.49) ng/ml) after the course of treatment than patients in group 2 ((38.57 ± 1.90) ng/ml). This proves the increase in the vitamin D assimilation efficiency, provided that the probiotic complex LGG and Bifidobacterium breve BR03 is added to the therapeutic complex of young children with gastrointestinal food allergy and the vitamin D insufficient level, even in the absence of the

genetic risk factor influence for insufficient vitamin D absorption (genotype T/T according to polymorphic locus rs7041 of the VDBP gene).

Children whose serum 25(OH)D concentration did not reach the threshold of 30 ng/ml after the course of treatment were offered further supplementation with an aqueous micellar solution of cholecalciferol in a combination with the probiotic complex LGG and Bifidobacterium breve BR03 for next 2 months under serum 25(OH)D concentration control.

The examined patients with optimal level of serum 25(OH)D concentration were offered further supplementation with an aqueous micellar solution of cholecalciferol in a prophylactic dose of 500 IU in accordance with international and Ukrainian recommendations.

The scientific novelty of the obtained results.

For the first time, the clinical and paraclinical features of the gastrointestinal food allergy course in young children, depending on the vitamin D supply, were comprehensively analyzed.

Risk factors for the development of gastrointestinal allergic inflammation in young children were clarified.

A significantly higher frequency of an insufficient 25-hydroxycholecalciferol blood serum concentration level was established in young children with gastrointestinal food allergy (71.4%), compared to children of a similar age group without allergic pathology (15.4%), ($p < 0.05$).

For the first time, polymorphisms of the vitamin D receptor gene at the BsmI A/G polymorphic locus (rs1544410, A>G) and the vitamin D-binding protein gene at the c.1296T>G polymorphic locus (rs7041, p. Asp432Glu) were determined in patients with gastrointestinal food allergy of the Ukrainian population.

For the first time, it was found that T/T homozygotes for the polymorphic variant rs7041 of the vitamin D-binding protein gene were

more likely to be observed in patients with gastrointestinal food allergy ($p < 0.05$), which makes it possible to assume this genotype as a factor associated with the risk of gastrointestinal food allergy developing.

For the first time, a significantly more frequent homozygous genotype A/A ($p < 0.05$) of the BsmI A/G polymorphic variant of the vitamin D receptor gene was found among children without allergic pathology, prompting us to consider this genotype as protective against the gastrointestinal food allergy development.

For the first time, significantly higher serum concentrations of pro-inflammatory IL-17A and regulatory IL-10 in young children with gastrointestinal food allergy were analyzed and revealed.

For the first time, the greater efficacy of a combination of a probiotic complex, containing 10^8 viable *Lactobacillus rhamnosus* ATCC53103 and 10^8 *Bifidobacterium breve* BR03 bacteria, and 2000 IU per day of an aqueous micellar cholecalciferol solution has been demonstrated to increase serum 25(OH)D concentrations in young children with gastrointestinal food allergy, compared to monosupplementation with cholecalciferol.

For the first time, the T/T genotype of the polymorphic variant rs7041 of the vitamin D-binding protein gene was determined as a risk factor for insufficient vitamin D absorption in young children with gastrointestinal food allergy.

The practical significance of the research findings.

The practical significance of the research results is to optimize the diagnosis and treatment of gastrointestinal food allergy in young children by determining the 25-hydroxycalciferol blood serum concentration and the subsequent correction of insufficient 25-hydroxycalciferol serum levels using a combination of a probiotic complex containing $0,5 \times 10^9$ colony forming units of viable *Lactobacillus rhamnosus* ATCC53103 and

0,5 x 10⁹ colony forming units of viable bacteria *Bifidobacterium breve* BR03, and 2000 IU per day of an aqueous micellar solution of cholecalciferol with serum 25-hydroxycalciferol concentration control.

It is recommended to determine polymorphisms of the vitamin D receptor gene at the BsmI polymorphic locus and the vitamin D-binding protein gene at the rs7041 polymorphic locus in order to improve the early diagnosis of gastrointestinal food allergy in young children. T/T homozygotes at the rs7041 polymorphic locus of the vitamin D-binding protein gene are associated with the risk of gastrointestinal food allergy and insufficient vitamin D absorption. A/A homozygotes at the BsmI polymorphic locus of the vitamin D receptor gene are associated with the absence of gastrointestinal allergic damage risk.

The results of the research were implemented into the clinical work of the Municipal Enterprise "Children's City Clinical Hospital № 19 of Kharkiv City Council" and the Municipal Enterprise "Children's City Clinical Hospital № 2 of Kharkiv City Council", the Municipal Enterprise "Ivano-Frankivsk Regional Children's Clinical Hospital of the Ivano-Frankivsk Regional Council".

Publications. 10 scientific works have been published on the results of the dissertation, including 5 articles in specialized scientific publications of Ukraine, of which 1 - in a periodical scientific journal of the Scopus scientometric database, and 1 - in a periodic scientific journal of the scientometric Web of Science database, 4 abstracts in collections of research papers.

Key words: food allergy, vitamin D, diagnosis, polymorphism, children, D-hypovitaminosis, treatment, symptoms, food allergy, interleukin-10, interleukin-17A, genes.