



Влияние рецептора витамина D на нарушения костного метаболизма у недоношенных детей, рожденных с помощью метода экстракорпорального оплодотворения

Дружинина Н.А.¹, Мерзлякова Д.Р.^{1,2}, Хафизова Н.Р.¹, Горбунова В.Ю.¹, Имаева Л.Р.¹, Вахитова Г.А.¹, Халикова Л.Р.^{1,3}

¹Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России, Уфа, Россия

²Республиканская детская клиническая больница, Уфа, Россия

³Республиканский клинический перинатальный центр Министерства здравоохранения Республики Башкортостан, Уфа, Россия

Резюме

Цель. Изучить влияние рецептора витамина D на нарушения костного метаболизма у недоношенных детей, рожденных с помощью метода экстракорпорального оплодотворения.

Материал и методы. Проведено исследование 189 недоношенных детей. Дети разделены на 2 группы в зависимости от метода рождения. Первая группа (основная) – дети, рожденные с применением метода ЭКО. Вторая группа (контрольная) – дети, рожденные через естественные родовые пути. Проводился анализ гена VDR рецептора в зависимости от групп наблюдения.

Результаты. Установлено, что у детей, рожденных с применением метода ЭКО, признаки остеопении были более выражены. Генетические исследования показали, что частота встречаемости мутантного аллеля *В и гомозиготного мутантного генотипа В/В гена VDR выше у недоношенных детей, рожденных с применением метода ЭКО. Мутантный гомозиготный генотип В/В встречается в основной группе детей с частотой 35%, что значительно выше, чем в контрольной группе детей (17%). Изменение костного метаболизма – одна из важных причин нарушения костно-мышечной системы, которая находится в тесной ассоциации с молекулярно-генетическим полиморфизмом гена VDR.

Заключение. Проведенные исследования позволили сделать следующий вывод: частота мутантного аллеля *В и гомозиготного по мутантному аллелю генотипа В/В встречается чаще у недоношенных детей, рожденных с применением метода ЭКО. Частота аллеля *В в группе недоношенных детей, рожденных с применением метода ЭКО, составляет 50%, что выше, чем в группе недоношенных детей, рожденных естественным путем (40%). Тем не менее, выявленные генетические различия не связаны с процедурой метода ЭКО, это наследуемые от родителей сочетания аллелей генов. Знание наследственных факторов риска низкого уровня витамина D3 может иметь большое практическое значение для прогнозирования нарушений костного метаболизма у недоношенных детей.

Ключевые слова: рецептор витамина D, ген VDR, недоношенные дети, ЭКО

Источник финансирования: Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов: Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Дружинина Н.А., Мерзлякова Д.Р., Хафизова Н.Р., Горбунова В.Ю., Имаева Л.Р., Вахитова Г.А., Халикова Л.Р. Влияние рецептора витамина D на нарушения костного метаболизма у недоношенных детей, рожденных с помощью метода экстракорпорального оплодотворения. *Вестник восстановительной медицины*. 2021; 20 (5): 92–98. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2021-20-5-92-98>

Для корреспонденции: Мерзлякова Динара Рафкатовна, e-mail: dinara-merzlyakova@mail.ru

Статья получена: 02.07.2021
Статья принята к печати: 12.10.2021

The Effect of the Vitamin D Receptor on Bone Metabolism Disorders in Premature Infants Born Using In Vitro Fertilization

Natalia A. Druzhinina¹, Dinara R. Merzlyakova^{1,2}, Naila R. Hafizova¹, Valentina Yu. Gorbunova¹, Lilia R. Imaeva¹, Gulnaz A. Vahitova¹, Lilia R. Khalikova^{1,3}

¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

²Republican Children's Clinical Hospital, Ufa, Russian Federation

³Republican Clinical Perinatal Center, Ufa, Russian Federation

Abstract

Aim. To study the effect of the vitamin D receptor on bone metabolism disorders in premature infants born using in vitro fertilization (IVF).

Material and methods. A study was conducted on 189 premature infants, divided into 2 groups. The first group is premature babies born using the IVF method. The second group – children were born naturally. The VDR receptor gene was analyzed depending on the observation groups.

Results. It was found that in children born with IVF, the signs of osteopenia were more pronounced. Genetic studies have shown that the frequency of mutant allele *B and homozygous mutant genotype B/B of the VDR gene is more common in premature babies born with IVF. Mutant homozygous genotype B/B occurs in the main group of children with a frequency of 35%, which is significantly higher than in the control group of children (17%). Changes in bone metabolism are one of the important causes of musculoskeletal system disorders, which is closely associated with the molecular genetic polymorphism of the VDR gene.

Conclusion. The studies conducted led to the following conclusion: the frequency of the mutant allele *B and homozygous for the mutant allele genotype B / B, occurs more often in premature babies born using IVF. The frequency of the *B allele in the group of premature babies born using IVF is 50%, which is higher than in the group of premature babies born naturally (40%). However, the identified genetic differences are not associated with the IVF procedure. These are combinations of gene alleles inherited from the parents. Knowledge of hereditary risk factors for low vitamin D3 levels can be of great practical importance for predicting bone metabolism disorders in premature infants.

Keywords: vitamin D receptor, VDR gene, premature babies, IVF

Acknowledgments: The study had no sponsorship.

Conflict of interest: The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For citation: Druzhinina N.A., Merzlyakova D.R., Hafizova N.R., Gorbunova V.Yu., Imaeva L.R., Vahitova G.A., Khalikova L.R. The Effect of the Vitamin D Receptor on Bone Metabolism Disorders in Premature Infants Born Using In Vitro Fertilization. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2021; 20 (5): 92-98. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2021-20-5-92-98>

For correspondence: Dinara R. Merzlyakova, e-mail: dinara-merzlyakova@mail.ru

Received: Jul 02, 2021

Accepted: Oct 12, 2021

На сегодняшний день, согласно данным ассоциаций GWAS (Genome-wide association study), выделяют «гены», стойкое изменение которых может оказать непосредственное воздействие на содержание витамина D3 в плазме крови. К ним относятся следующие гены: ген интенсификации 7-дегидрохолестеринредуктазы – *DHCR7*; ген, контролирующей активность микросомальных ферментов – *CYP2R1*; ген 25-миоандральной гидроксиллазы – *CYP27A*; ген протеина, ассоциированного с витамином D3 – *GC (VDBP)* [1, 2].

Витамин D3 – холекальциферол синтезируется в мальпигиевом и базальном слое эпидермиса кожи при активном участии 7-дегидрохолестерола в результате неферментативной, зависимой от ультрафиолетового света, реакции фотолиза. Активность образования витамина D3 прямо зависит от ультрафиолетового индекса и находится в обратной зависимости от степени пигментации кожи. В эпидермисе кожи холекальциферол связывается с витамином D3–транспортным белком (*VDBP*), и 70% его из кровотока поступает в печень, а другая часть поступает в жировые клетки, где происходит образование депо витамина D3 [3]. В купферовских клетках печени под воздействием мембранного фермента семейства цитохрома P450, холекальциферол гидроксيليруется и образуется активный метаболит – 25(OH)D (25-гидроксивитамин D– кальцидиол). В результатах последних исследований по изучению плейотропных эффектов витамина D3 показано, что в этой реакции задействованы изоферменты цитохрома P450: *CYP2C9* и *CYP2D6* [4]. Более 90% витамина D3 связано с витамин-D-связывающим белком (*VDBP*), который, в свою очередь, связан с сывороточным альбумином. У человека изучены 3 основных варианта *VDBP* (*Gc1F*, *C2*, и *Gc1S*), которые отличаются их сходством к витамину D3. Выявлено, что снижение уровня витамина D3 уже в детском возрасте ассоциировано с высокими рисками сердечно-сосудистой патологии, в том числе с высоким артериальным давлением, снижением липопротеинов высокой плотности, повышением концентрации паратиреоидного гормона.

Вышеперечисленные изменения могут потенцировать развитие сердечно-сосудистых заболеваний в

молодом возрасте [1, 2, 5, 6]. Дефицит витамина D3 способствует развитию атеросклероза, что в свою очередь приводит к дисфункции эндотелия, образованию пенных клеток и пролиферации гладкомышечных клеток. Антигипертензивные свойства витамина D3 включают подавление ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, ренопротекторные эффекты, прямое воздействие на эндотелиальные клетки и метаболизм кальция, ингибирование роста клеток гладких волокон сосудов, профилактику вторичного гиперпаратиреоза и благоприятное воздействие на сердечно-сосудистые факторы риска. Генетические факторы считаются лидирующими причинами нарушений метаболизма костной ткани.

В настоящее время, по данным литературы, выделены гены, а также их сочетания, вызывающие патологию костного метаболизма (*ERa*), либо провоцирующие данное состояние (*VDR*) [3, 4, 7-12]. Доказано, что люди, которые имеют генетический фактор риска дефицита витамина D3, нуждаются в более высоких дозах препаратов витамина [13-16]. Поэтому анализ наследственных факторов риска низкого уровня витамина D3 может иметь огромное практическое значение для детей в разные возрастные периоды [9,17,18].

Мишенями активных метаболитов витамина D3 являются рецепторы витамина D3 (*VDR*), которые находятся более, чем в 38 тканях организма и обеспечивают его плейотропный эффект. В тканях-мишенях *VDR* функционируют как в клеточных ядрах – в качестве фактора, влияющего на транскрипцию около 3% всего человеческого генома, так и в плазматических мембранах, как модулятор экспрессии генов и активности важнейших физико-химических и биохимических процессов в организме [16]. На генном уровне активные метаболиты витамина D3 связываются со специфическими рецепторными белками. Комплекс D3(*VDR*) имеет специфичный ДНК – связывающий домен. Во время взаимодействия активной формы комплекса витамина D3 (*VDR*) с хроматином регуляторных областей ДНК образуется соединение *VDR*-ДНК, в результате чего избирательно стимулируется транскрипция ДНК. Этот процесс приводит к биосинтезу новых молекул мРНК и трансляции специфических белков, которые уча-

ствуют в формировании физиологического ответа [5, 19].

По результатам исследования с использованием GWAS были выделены гены, мутации в которых могут повлиять на концентрацию витамина D3: GC (VDBP) – ген, кодирующий белок, связывающийся с витамином D3; CYP2R1 – ген, контролирующий активность микросомальных ферментов; CYP27A1 – ген, кодирующий 25-гидроксилазы митохондрий; DHCR7 – ген контролирующий активность 7-дегидрохолестеринредуктазы [2]. Геномные эффекты витамин-D3 реализуются посредством соответствующих рецепторов – ядерные рецепторы витамина D3 (VDR), выявление полиморфизма которого влияет на реализацию биологических эффектов витамином D3 [1, 5]. По различным оценкам роль наследственных факторов в изменении сывороточных показателей D3 составляет от 23 до 80% [1, 2, 5]. Было проведено исследование среди японских детей (в возрасте до 4-х лет) на наличие ассоциации дефицита витамина D3 с наличием полиморфизмов в генах VDR(BSMI), NADSYN1 (rs10898191), GC(rs705117).

Среди детей основной группы с низкими значениями в сыворотке крови D3 в 5,6 раза чаще регистрировался гаплотип BAтS гена VDR (ОШ =5,61, ДИ 95%: 1,92-16,4, $p=0,0014$) по сравнению с контрольной группой [2, 19, 20]. Другое исследование касалось 1204 европейских женщин. При метаанализе исследований генома витамина D3 были генотипированы 29 однонуклеотидных полиморфизмов в 4-х генах (GC, CYP2R1, DHCR7 и CYP24A1). По результату исследования было выявлено, что лицам с наследственными факторами риска дефицита витамина D3, необходим более длительный прием препаратов и в более высоких дозировках. Главная роль принадлежит наследственному фактору, влияющему на сывороточные показатели витамина D3 (составляет 23-50%) [16, 18]. По мнению других авторов, значение наследственных факторов на уровень витамина D3 в плазме может достигать до 80 % [5, 12]. На данный момент в доступной литературе роль костного метаболизма у недоношенных детей, рожденных с применением метода ЭКО, в медицинской практике является малоизученной.

Цель. Изучить роль гена VDR у недоношенных детей, рожденных с применением метода ЭКО.

Материал и методы

Проведено исследование 189 недоношенных детей на базе ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» (г. Уфа) совместно с кафедрой генетики ФГБОУ ВО «Башкирский государственный педагогический университет им. М. Акмуллы» (г. Уфа). Критериями включения недоношенных детей в исследование были такие: возраст в пределах 3-36 месяцев, удовлетворительное общее состояние здоровья при включении в исследование, согласие родителей на забор крови, недоношенные дети при сроке гестации 24-34 недели, недоношенные дети, рожденные с применением метода ЭКО, массой тела при рождении меньше 1500 г и наблюдавшиеся в кабинете катамнеза ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» (г. Уфа). Критериями исключения недоношенных детей (ЭКО и не ЭКО) были: количество плодов более трех, доношенные дети, имеющие тяжелые пороки развития, дети старше 3 лет, отказ родителей от участия в исследовании, активный рахит. Дети были поделены на 2 группы: первую группу (основная, $n=101$) составили недоношенные дети, рождённые с применением метода ЭКО. Вторая группа (контрольная, $n=88$) – недоношенные дети, которые родились естественным путём.

Генетическое анализирование гена VDR (рецептор витамина D) проведено методом Real-time ПЦР. Материал – образцы ДНК венозной крови.

Статистический метод молекулярно-генотипического исследования выполнен при помощи цифровой программы SNPStats (<https://www.snpsstats.net>) и программы GMDR – Generalized Multifactor-Dimensionality Reduction с включением ряда критериев: Хи-квадрата, Акаике, отношения шансов (OR, CI) [21]. Данная программа позволяет SNPStats:

1. Сравнить группы по пяти возможным моделям наследования (кододоминантной, доминантной, рецессивной, сверхдоминантной и лог-аддитивной). Каждая из этих моделей отражает различные варианты сравнения генотипов: отдельные сравнения гетерозиготного и вариантного гомозиготного с референтным гомозиготным (кододоминантная), объединенное сравнение гетерозиготного и вариантного гомозиготного с референтным гомозиготным (доминантная), объединенное сравнение гетерозиготного и референтного гомозиготного с вариантным гомозиготным (рецессивная), объединенное сравнение двух гомозиготных генотипов с гетерозиготным (сверхдоминантная) и отдельные сравнения одного и двух вариантных аллелей с референтным (лог-аддитивная).
2. Вносить поправки на воздействие сопутствующих факторов (confounders): необходимых (пол, возраст) и модифицируемых (клинико-патологических, этнографических, социально-бытовых, климатических, поведенческих и других), с большой вероятностью оказывающих влияние на патологический процесс вне зависимости от генома индивидуума.
3. Рассчитывать равновесие Харди-Вайнберга, отражающее частотное распределение аллелей в изучаемой популяции и необходимое для контроля качества генотипирования (значение менее 0,05 для контрольной группы асимптоматических субъектов свидетельствует о неудовлетворительном качестве).
4. Рассчитывать модификаторы риска как для отдельных генных полиморфизмов, так и для их сочетаний (гаплотипов).

Для расчета q-значений берется только p-значение по наиболее вероятной для каждого генного полиморфизма модели наследования (с наименьшим информационным критерием Акаике). Кроме того, в таблицах необходимо максимально подробно представлять характеристики выборки и описывать все проанализированные генные полиморфизмы.

Результаты и обсуждения

Данное исследование представляет научный интерес (сведений по данному исследованию не найдено). Витамин D относится к веществам, имеющим особенно высокое значение для поддержания здоровья недоношенных детей в целом, а также для правильного развития костей и мышц, в частности.

Для выявления генетических факторов риска остеопении были проведены анализы распределения частот генотипов и аллелей полиморфных вариантов rs1544410 гена VDR, rs 2228570 гена VDR, вносящих вклад в нормальное развитие костно-мышечной ткани. Анализ частоты генотипов и аллелей полиморфизма rs1544410 гена VDR в группе с ЭКО и контрольной группе отражен в таблице 1.

Анализ распределения частот генотипов и аллелей по полиморфному варианту rs1544410 гена VDR показал, что протективный аллель *b достоверно чаще встречается в контрольной группе ($\chi^2=4,22$, $p=0,04$). Так, частота аллеля

Таблица 1. Распределение частот генотипов и аллелей по полиморфному варианту rs1544410 гена VDR
Table 1. Frequency distribution of genotypes and alleles by polymorphic variant rs1544410 of the VDR gene

Генотип / аллель Genotype / allele	Контрольная группа (n=88) / Control group (n=88)		Основная группа (ЭКО) (n=101) / Main group (IVF) (n=101)		p(x ²)
	n	p ⁱ +s ⁱ	n	p ⁱ +s ⁱ	
B/B	18	0,17±0,03	33	0,35±0,04	0,004(7,83)
B/b	32	0,46±0,05	28	0,31±0,04	0,023 (5,4)
b/b	38	0,37±0,05	40	0,34±0,04	0,772 (0,085)
*B	68	0,4±0,03	94	0,50±0,03	0,04 (4,22)
*b	108	0,6±0,03	108	0,50±0,03	0,04 (4,22)

Таблица 2. SNP-анализ rs1544410 гена VDR
Table 2. SNP analysis of rs1544410 of the VDR gene

Модель / Model	Генотип / Genotype	Группы исследования / Research groups		OR	p	AIC
		Контрольная группа (n=88) / Control group (n=88)	Основная группа (ЭКО (n=101) / Main group (IVF) (n=101)			
Доминантная / Dominant	b/b	38 (36,9%)	42 (34,1%)	1,00	0,67	315,3
	B/b–B/B	65 (63,1%)	81 (65,8%)	1,13 (0,65-1,95)		
Кодоминантная / Codominant	b/b	38 (36,9%)	42 (34,1%)	1,00	0,0044	306,7
	B/b	47(45,6%)	37 (30,1%)	0,71 (0,39-1,32)		
Сверхдоминантная / Overdominant	B/B	18 (17,5%)	44 (35,8%)	2,21 (1,10-4,46)	0,016	309,7
	b/b–B/B	56 (54,4%)	86 (69,9%)	1,00		
Рецессивная / Recessive	B/b	47 (45,6%)	37 (30,1%)	0,51 (0,30-0,89)	0,0018	305,8
	b/b–B/b	85 (82,5%)	79 (64,2%)	1,00		
Лог-аддитивная / Log-additive	B/B	18 (17,5%)	44 (35,8%)	2,63 (1,40-4,93)	0,045	311,5
	–	–	–	1,41 (1,00-1,97)		

*b в контрольной группе детей составляет 60%, при 50% в группе недоношенных детей, рожденных с применением метода ЭКО. Гетерозиготный генотип B/b встречается в группе недоношенных детей, рожденных естественным путем, с частотой 46%, а в группе недоношенных детей, рожденных методом ЭКО, с частотой 31%, что связано с протективной функцией аллеля *b, который характеризуется нормальным уровнем образования рецептора к витамину D, что приводит к умеренной работе последнего и не влияет на синтез изоформ коллагена в соединительной ткани.

В основной группе достоверно выше частота мутантного аллеля *B и гомозиготного по мутантному аллелю генотипа B/B ($\chi^2=4,22$, $p=0,04$, и $\chi^2=7,83$, $p=0,004$ соответственно). Частота аллеля *B в группе недоношенных детей, рожденных с применением метода ЭКО, составляет 50%, что выше, чем в группе недоношенных детей, рожденных естественным путем (40%). Мутантный гомози-

готный генотип B/B встречается в основной группе детей с частотой 35%, что значительно выше, чем в контрольной группе детей – 17%, и коррелирует с более активной экспрессией гена, что ведет к увеличению образования продукта и, следовательно, более активному ингибированию нормального синтеза коллагена (табл. 1).

Результаты изучения полиморфного варианта rs1544410 гена VDR с помощью программы «SNPstas» представлены в таблице 2.

Анализ гена VDR варианта rs1544410 выявил 2 модели взаимодействия: кодоминантную ($p=0,0044$, AIC=306,7, OR =2,21 (1,10-4,46)) и рецессивную ($p=0,0018$, AIC=305,8, ОШ=2,63, ДИ=1,40-4,93).

Кодоминантная модель взаимодействия показывает, что генотип B/B увеличивает риск возникновения патологии соединительной ткани независимо от остальных генотипов.

Учитывая, что наиболее подходящая модель выбирается согласно наименьшему критерию Акаике (AIC), в данном случае достоверной моделью взаимодействия считается рецессивная. Такая модель говорит о том, что для проявления заболевания требуются оба варианта непротективных аллелей, т.е. гомозигота – В/В. В сверхдоминантной модели указано на то, что генотип В/в оказывает протективное влияние (ОШ=0,51, ДИ=0,30-0,89).

Заключение

Проведенные исследования позволили сделать следующий вывод, что частота мутантного аллеля *В и гомозиготного по мутантному аллелю генотипа В/В, встречается чаще у недоношенных детей, рожденных с применением метода ЭКО. Частота аллеля *В в группе

недоношенных детей, рожденных с применением метода ЭКО, составляет 50%, что выше, чем в группе недоношенных детей (40%), рожденных естественным путем. Знание наследственных факторов риска низкого уровня витамина D3 может иметь большое практическое значение для прогнозирования нарушений костного метаболизма у недоношенных детей. Выявлена рецессивная модель взаимодействия аллелей, показывающая, что для проявления заболевания требуются оба варианта непротективных аллелей, т.е. гомозигота – В/В. Тем не менее, выявленные генетические различия не связаны с процедурой метода ЭКО, а это наследуемые от родителей сочетания аллелей генов. Выявленные генетические особенности дают возможность педиатру персонализированно регулировать коррекцию развития скелета за счет массажа, физических упражнений и питания.

Список литературы

- Engelman C.D., Meyers K.J., Iyengar S.K., Liu Z., Karki C.K., Igo Jr. R.P., Truitt B., Robinson J., Sarto G.E., Wallace R., Blodi B.A., Klein M.L., Tinker L., LeBlanc E.S., Jackson R.D., Song Y., Manson E. JoAnn, Mares J.A., Millen A.E. Vitamin D intake and season modify the effects of the GC and CYP2R1 genes on 25 hydroxyvitamin D concentrations. *The Journal of Nutrition*. 2013; 143(1): 17-26. <https://doi.org/10.3945/jn.112.169482>
- Nissen J., Rasmussen L.B., Ravn-Haren G., Andersen E.W., Hansen B., Andersen R., Mejborn H., Madsen K.H., Vogel U. Common variants in CYP2R1 and GC genes predict vitamin D concentrations in healthy Danish children and adults. *Plos One*. 2014; 9(2): e89907. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089907>
- Бойчук А.В., Будник Т.А., Боярчук О.Р. Обеспеченность беременных витамином D и ее влияние на антропометрические показатели новорожденного. *Вопросы питания*. 2020; 89(5): 80-88. <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10068>
- Екимов А.Н., Александрова Н.В., Шубина Е.С., Ритчер О.В., Гольцов А.Ю., Назаренко Т.А. Генотипирование эмбрионов с помощью фрагментного str-анализа после проведения полногеномной амплификации. *Акушерство и гинекология*. 2021; (1): 126-132. <https://doi.org/10.18565/aig.2021.1.126-132>
- Омарова Н.Х., Солтаханов Э.М., Омарова П.А. Генетические факторы дефицита витамина D3 и их клиническое значение. *Экологическая медицина* 2019; 2(1): 72-78. <https://doi.org/10.34662/EM.2019.2.1.72-78>
- Поворознюк В.В., Плудовски П., Балацкая Н.И., Муц В.Я. Дефицит и недостаточность витамина D: эпидемиология, диагностика, профилактика и лечение. Киев. 2015: 262 с.
- Захарова И.Н., Климов Л.Я., Ягупова А.В., Курьянинова В.А., Долбня С.В., Цуцаева А.Н., Дятлова А.А., Верисокина Н.Е., Альхимиди А.А., Минасян А.К. Внедрение национальной программы по профилактике и коррекции гиповитаминоза D у детей: первые результаты в группе раннего возраста. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2021; (100): 67-74. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2021-100-1-67-74>
- Кострова Г.Н., Малявская С.И., Лебедев А.В. Недостаточность витамина D и параметры углеводного обмена у детей и подростков с ожирением. *Вопросы питания*. 2021; (90): 57-64. <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-1-57-64>
- Савлевич Е.Л., Горбунов С.А., Фельшин Д.И., Герасимов А.Н., Молодницкая А.Ю. Анализ схем диагностики и лечения острых воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей по данным поликлиники управления делами Президента РФ. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2021; (100): 136-14. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2021-100-1-136-144>
- Harrison S.R., Li D., Jeffery L.E., Raza K., Hewison M. Vitamin D, Autoimmune Disease and Rheumatoid Arthritis. *Calcified Tissue International*. 2020; (106): 58-75. <https://doi.org/10.1007/s00223-019-00577-2>
- Jiang W., Wu D.B., Xiao G.B., Ding B., Chen E.Q. An epidemiology survey of vitamin D deficiency and its influencing factors. *Medicina Clinica (Barcelona)*. 2020; (154): 7-12. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2019.03.019>
- Lv L., Tan X., Peng X., Bai R., Xiao Q., Zou T., Tan J., Zhang H., Wang C. The relationships of vitamin D, vitamin D receptor gene polymorphisms, and vitamin D supplementation with Parkinson's disease. *Translational Neurodegeneration*. 2020; (9): 34 p. <https://doi.org/10.1186/s40035-020-00213-2>
- Богданова Г.С., Зайдиева З.С., Магомедханова Д.М., Заякин В.А. Назарова Е.А. Невынашивание беременности: общий взгляд на проблему. *Медицинский совет*. 2012; (3): 67-71.
- Захарова И.Н., Мальцев С.В., Боровик Т.Э., Яцык Г.В., Малявская С.И., Вахлова И.В., Шуматова Т.А., Романцова Е.Б., Романюк Ф.П., Климов Л.Я., Пирожкова Н.И., Колесникова С.М., Курьянинова В.А., Творогова Т.М., Васильева С.В., Мозжухина М.В., Евсеева Е.А. Результаты многоцентрового когортного исследования «Родничок» по изучению недостаточности витамина D у детей раннего возраста в России (2013-2014гг). *Педиатрия*. 2014; 13(6): 30-34. <https://doi.org/10.15690/vsp.v13i6.1198>
- Захарова И.Н., Мальцев С.В., Боровик Т.Э., Яцык Г.В., Малявская С.И., Вахлова И.В., Шуматова Т.А., Романцова Е.Б., Романюк Ф.П., Климов Л.Я., Елкина Т.Н., Пирожкова Н.И., Колесникова С.М., Курьянинова В.А., Васильева С.В., Мозжухина М.В., Евсеева Е.А. Недостаточность витамина D у детей раннего возраста в России (результаты многоцентрового исследования: зима 2013–2014 гг.). *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2014; 93(2): 75-80.
- Garland C.F., Kim J.J., Mohr S.B., Gorham E.D., Grant W.B., Giovannucci E.L., Baggerly L., Ramsdell J.W., Zeng K., Heaney R.P. Meta-analysis of all – cause mortality according to serum 25-Hydroxyvitamin D. *American Journal of Public Health*. 2014; 104(8): 43-50.
- Hosseini-nezhad A., Spira A., Holick M.F. Influence of vitamin D status and vitamin D3 supplementation on genome wide expression of white blood cells: a randomized double-blind clinical trial. *Plos One*. 2013; (8): 3 p. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058725>
- Mohammad H.M., Mousazadeh S., Maleknia M., Takhsid M. Association of vitamin D deficiency with vitamin D binding protein (DBP) and CYP2R1 polymorphisms in Iranian population. *Meta Gene*. 2021; 27(4): 100824. <https://doi.org/10.1016/j.mgene.2020.100824>
- Hiraki L.T., Major J.M., Chen C., Cornelis M.C., Hunter D.J., Rimm E.B., Simon K.C., Weinstein S.J., Purdue M.P., Yu K., Albanes D., Kraft P. Exploring the genetic architecture of circulating 25 – hydroxyvitamin D. *Genetic Epidemiology*. 2013; 37(1): 92-98. <https://doi.org/10.1002/gepi.21694>
- Fleet J.C., Schoch R.D. Molecular mechanisms for regulation of intestinal calcium absorption by vitamin D and other factors. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 2010; 47(4): 181-195. <https://doi.org/10.3109/10408363.2010.536429>
- Кутихин А.Г., Южалин А.Е., Понасенко А.В. Современные тенденции статистической обработки данных и представления результатов в кандидатных генетико-эпидемиологических исследованиях. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2017; 2(2): 77-82. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2017-2-2-77-82>

References

- Engelman C.D., Meyers K.J., Iyengar S.K., Liu Z., Karki C.K., Igo Jr. R.P., Truitt B., Robinson J., Sarto G.E., Wallace R., Blodi B.A., Klein M.L., Tinker L., LeBlanc E.S., Jackson R.D., Song Y., Manson E. JoAnn, Mares J.A., Millen A.E. Vitamin D intake and season modify the effects of the GC and CYP2R1 genes on 25 hydroxyvitamin D concentrations. *The Journal of Nutrition*. 2013; 143(1): 17-26. <https://doi.org/10.3945/jn.112.169482>
- Nissen J., Rasmussen L.B., Ravn-Haren G., Andersen E.W., Hansen B., Andersen R., Mejbørn H., Madsen K.H., Vogel U. Common variants in CYP2R1 and GC genes predict vitamin D concentrations in healthy Danish children and adults. *Plos One*. 2014; 9(2): e89907. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089907>
- Boychuk A.V., Budnik T.A., Boyarchuk O.R. Obespechennost beremennyh vitaminom D i eyo vliyanie na antropometricheskie pokazately novorogdennoy [Maternal vitamin D status and association with neonatal anthropometric measures]. *Problems of Nutrition*. 2020; 89(5): 80-88. <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10068> (In Russ.).
- Ekimov A.N., Alexandrova N.V., Shubina E.S., Ritsher O.V., Goltsov A.Yu., Nazarenko T.A. Genotipirovanie embrionov s pomochu fragmentnogo stranaliza posle provedeniya polnogenomnoy amplifikatsii [Embryo genotyping using fragment str analysis after genome-wide amplification]. *Obstetrics and Gynecology*. 2021; (1): 126-132. <https://doi.org/10.18565/aig.2021.1.126-132> (In Russ.).
- Omarova N.H., Soltakhanov E.M., Omarova P.A. Geneticheskoye snachenie [Genetic factors of vitamin D3 deficiency and their clinical significance]. *Environmental Medicine*. 2019; 2(1): 72-78. <https://doi.org/10.34662/EM.2019.2.1.72-78> (In Russ.).
- Povorozniuk V.V., Pludovski P., Balatskaia N.I., Muts V.Ya. Defitsit i nedostatochnost vitamina D epidemiologia, diagnostika, profilaktika i lechenie [Vitamin D deficiency and insufficiency: epidemiology, diagnosis, prevention and treatment]. Kiev. 2015: 262 p. (In Russ.).
- Zakharova I.N., Klimov L.Ya., Yagupova A.V., Kuryaninova V.A., Dolbnya S.V., Tsutsayeva A.N., Dyatlova A.A., Verisokina N.E., Alkhimidi A.A., Minasyan A.K. Vnedrenie nacionalnoy programmy po profilaktike i korrektsii gipovitaminosa D u detey: pervye rezultaty v gruppe rannego vosrasta [Introduction of the national program for the prevention and correction of hypovitaminosis D in children: the first results in the early age group]. *Journal «Pediatria»*. 2021; (100): 67-74. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2021-100-1-67-74> (In Russ.).
- Kostrova G.N., Malyavskaya S.I., Lebedev A.V. Nedostatochnost Vitamina D i parametry uglevodnogo obmena u detey i podrostcov s ogirenem [Vitamin D deficiency and obese adolescents]. *Problems of Nutrition*. 2021; (90): 57-64. <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-1-57-64> (In Russ.).
- Savlevich E.L., Gorbunov S.A., Felshin D.I., Gerasimov A.N., Molodnitskaya A.Yu. Analis shem diagnostiki i lecheniy astryh vospolitelnyh sabolevani verhnih dyhatelnyh putey po dannym polikliniki upravleniy delamy Prezidenta RF [Analysis of diagnostic and treatment schemes for acute inflammatory diseases of the upper respiratory tract according to the data of polyclinics of the Presidential Administration of the Russian Federation]. *Journal «Pediatria»*. 2021; (100): 136-144. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2021-100-1-136-144> (In Russ.).
- Harrison S.R., Li D., Jeffery S.A., Raza K., Hewison M. Vitamin D, Autoimmune Disease and Rheumatoid Arthritis. *Calcified Tissue International*. 2020; (106): 58-75. <https://doi.org/10.1007/s00223-019-00577-2>
- Jiang W., Wu D.B., Xiao G.B., Ding B., Chen E.Q. An epidemiology survey of vitamin D deficiency and its influencing factors. *Medicina Clinica (Barcelona)*. 2020; (154): 7-12. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2019.03.019>
- Lv L., Tan X., Peng X., Bai R., Xiao Q., Zou T., Tan J., Zhang H., Wang C. The relationships of vitamin D, vitamin D receptor gene polymorphisms, and vitamin D supplementation with Parkinson's disease. *Translational Neurodegeneration*. 2020; (9): 34 p. <https://doi.org/10.1186/s40035-020-00213-2>
- Bogdanova G.S., Zaidieva Z.S., Magometkhanova D.M., Zayakin V.A., Nazarova E.A. Nevynashivanie beremennosti: obshiy vsglyad na problemu [Miscarriage of pregnancy: a general view of the problem]. *Medical Council*. 2012; (3): 67-71 (In Russ.).
- Zakharova I.N., Maltsev S.V., Borovik T.E., Yatsyk G.V., Malyavskaya S.I., Vakhlova I.V., Shumatova T.A., Romantsova E.B., Romanyuk F.P., Klimov L.Ya., Pirozhkova N.I., Kolesnikova S.M., Kuryaninova V.A., Tvorogova T.M., Vasilyeva S.V., Mozhukhina M.V., Evseeva E.A. Rezultaty mnogocentrovogo kogortnogo issledovaniya «Rodnichok» po isucheniu nedostatochnosti vitamina D u detey rannego vosrasta v Rossii (2013-2014 gg.). [Vitamin D Insufficiency in Children of Tender Years in Russia: the Results of a Multi-Centre Cohort Study «Rodnichok» (2013-2014)]. *Current Pediatrics*. 2014; 13(6): 30-34. <https://doi.org/10.15690/vsp.v13i6.1198> (In Russ.).
- Zakharova I.N., Maltsev S.V., Borovik T.E., Yatsyk G.V., Malyavskaya S.I., Vakhlova I.V., Shumatova T.A., Romantsova E.B., Romanyuk F.P., Klimov L.Ya., Elkina T.N., Pirozhkova N.I., Kolesnikova S.M., Kuryaninova V.A., Vasilyeva S.V., Mozhukhina M.V., Evseeva E.A. Nedostatochnost vitamina D u detey rannego vosrasta v Rossii (rezultaty mnogocentrovogo issledovaniya: sima 2013-2014 gg.) [Vitamin D deficiency in young children in Russia (results of a multicenter study: winter 2013-2014)]. *Journal «Pediatria»*. 2014; 93(2): 75-80 (In Russ.).
- Garland C.F., Kim J.J., Mohr S.B., Gorham E.D., Grant W.B., Giovannucci E.L., Baggerly L., Ramsdell J.W., Zeng K., Heaney R.P. Meta-analysis of all – cause mortality according to serum 25-Hydroxyvitamin D. *American Journal of Public Health*. 2014; 104(8): 43-50.
- Hossein-nezhad A., Spira A., Holick M.F. Influence of vitamin D status and vitamin D3 supplementation on genome wide expression of white blood cells: a randomized double-blind clinical trial. *Plos One*. 2013; (8): 3 p. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058725>
- Mohammad H.M., Mousazadeh S., Maleknia M., Takhshid M. Association of vitamin D deficiency with vitamin D binding protein (DBP) and CYP2R1 polymorphisms in Iranian population. *Meta Gene*. 2021; 27(4): 100824. <https://doi.org/10.1016/j.mgene.2020.100824>
- Hiraki L.T., Major J.M., Chen C., Cornelis M.C., Hunter D.J., Rimm E.B., Simon K.C., Weinstein S.J., Purdue M.P., Yu K., Albanes D., Kraft P. Exploring the genetic architecture of circulating 25 – hydroxyvitamin D. *Genetic Epidemiology*. 2013; 37(1): 92-98. <https://doi.org/10.1002/gepi.21694>
- Fleet J.C., Schoch R.D. Molecular mechanisms for regulation of intestinal calcium absorption by vitamin D and other factors. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 2010; 47(4): 181-195. <https://doi.org/10.3109/10408363.2010.536429>
- Kutikhin A.G., Yuzhalin A.E., Ponasenkov A.V. Sovremennoye tendentsii statisticheskoy obrabotki dannyh i predstavleniya rezultatov v kandidatnyh genotipicheskikh isledovaniyakh [Modern trends in statistical data processing and presentation of results in candidate genetic and epidemiological studies]. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2017; 2(2): 77-82 <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2017-2-2-77-82> (In Russ.).

Информация об авторах:

Дружинина Наталья Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор, кафедра педиатрии с курсом ИДПО, Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России.

E-mail: druzh51@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1890-2470>

Мерзлякова Динара Рафкатовна, аспирант, кафедра педиатрии с курсом ИДПО, Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России; врач-педиатр кабинета катамнеза, Республиканская детская клиническая больница.

E-mail: Dinara-merzlykova@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-9037-7124>

Хафизова Наиля Римовна, кандидат медицинских наук, доцент, кафедра педиатрии с курсом ИДПО, Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России.

E-mail: nailjak@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1452-9998>

Горбунова Валентина Юрьевна, доктор биологических наук, профессор, заведующая кафедрой генетики, Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России.

E-mail: Valentina2075034@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8154-6851>

Имаева Лилия Разифовна, кандидат медицинских наук, доцент, кафедра педиатрии с курсом ИДПО, Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России.

E-mail: Liliya@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-6735-4896>

Вахитова Гульназ Абрековна, кандидат медицинских наук, доцент, кафедра педиатрии с курсом ИДПО, Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России.

E-mail: vgafn@bk.ru, ORCID ID <https://orcid.org/0000-0001-9452-0901>

Халикова Лилия Рафаэловна, врач-методист, Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России, Республиканский клинический перинатальный центр Министерства здравоохранения Республики Башкортостан.

E-mail: Halikova17-1976@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7909-7009>

Вклад авторов:

Дружинина Н.А., Мерзлякова Д.Р. – сбор материала; Горбунова В.Ю., Халикова Л.Р. – концепция и дизайн исследования; Имаева Л.Р., Вахитова Г.А., Хафизова Н.Р. – выполнение текстовой части работы.

Information about the authors:

Natalia A. Druzhinina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Pediatrics with the course, Bashkir State Medical University.

E-mail: druzh51@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1890-2470>

Dinara R. Merzlyakova, Postgraduate Student, Department of Pediatrics with the course IAPE, Bashkir State Medical University, Pediatrician of the Catamnesis Office, Republican Children's Clinical Hospital.

E-mail: Dinara-merzlyakova@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-9037-7124>

Naila R. Hafizova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pediatrics with the course IAPE, Bashkir State Medical University.

E-mail: nailjak@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1452-9998>

Valentina Yu. Gorbunova, Dr. Sci. (Biol.), Professor, Head of the Department; Department of Genetics, Bashkir State Pedagogical University.

E-mail: Valentina2075034@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8154-6851>

Lilia R. Imaeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pediatrics with the course IAPE, Bashkir State Medical University.

E-mail: Liliya@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-6735-4896>

Gulnaz A. Vakhitova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pediatrics with the course IAPE, Bashkir State Medical University.

E-mail: vgafn@bk.ru, ORCID ID <https://orcid.org/0000-0001-9452-0901>

Lilia R. Khalikova, Doctor-Methodologist, Bashkir State Medical University, Republican Clinical Perinatal Center.

E-mail: Halikova17-1976@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7909-7009>

Contribution:

Druzhinina N.A., Merzlyakova D.R. – collection of material; Gorbunova V.Yu., Khalikova L.R. – concept and design of the study; Imaeva L.R., Vakhitova G.A., Hafizova N.R. – execution of the text part of the work

