



Ганчар Е.П. ✉, Гутикова Л.В., Гурин А.Л.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Уровень витамина D и полиморфизм гена VDR [rs1544410] при осложненном течении беременности

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Гутикова Л.В., Ганчар Е.П. – концепция и дизайн исследования; Ганчар Е.П. – сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста; Гурин А.Л. – редактирование статьи.

Подана: 15.05.2024

Принята: 26.08.2024

Контакты: lena-ganchar@rambler.ru

Резюме

Цель. Изучить частоту дефицита/недостаточности витамина D, полиморфизм гена VDR (BsmI) [rs1544410] у пациентов с преэклампсией, задержкой роста плода, антенатальной гибелью плода, проживающих в Гродненском регионе Республики Беларусь.

Материалы и методы. Объект исследования: 72 женщины с осложненным течением беременности (основная группа 1), 28 беременных с физиологическим течением гестации (контрольная группа 2). В основной группе выделены 3 подгруппы с учетом нозологии осложнений: 1А – 22 пациента с преэклампсией, 1В – 38 пациентов с задержкой роста плода, 1С – 12 беременных с антенатальной гибелью плода.

Результаты. У женщин с осложненным течением беременности в 94,44% случаев наблюдается дефицит витамина D в сыворотке крови, в контрольной группе данный показатель составил 35,71% ($p_{1-2} < 0,05$). У пациентов с осложненным течением гестации уровень витамина D статистически значимо ниже, чем у пациентов с физиологическим течением беременности: 8,92 [6,87–11,71] нг/мл и 26,02 [13,52–32,38] нг/мл соответственно ($p_{1-2} < 0,01$). В подгруппе 1А уровень витамина D составил 7,4 [2,91–9,35] нг/мл, в подгруппе 1В – 9,01 [6,73–10,9] нг/мл, в подгруппе 1С – 13,17 [11,41–21,85] нг/мл ($p_{1A-2} < 0,05$, $p_{1B-2} < 0,05$, $p_{1C-2} < 0,05$). У женщин с дефицитом витамина D чаще встречается полиморфизм гена VDR (rs1544410) – С/Т, нормальный уровень витамина D – при полиморфизме С/С.

Заключение. Высокая частота дефицита витамина D при осложнениях беременности подтверждает потенциал использования данного витамина в профилактике и лечении осложнений гестации. Определение стартовой концентрации витамина D позволит обосновать пациентам необходимость приема данного витамина, избежать полипрагмазии, персонифицировать прегравидарную подготовку и усилить мотивационную приверженность терапии.

Ключевые слова: витамин D, беременность, преэклампсия, задержка роста плода



Ganchar E. ✉, Gutikova L., Gurin A.
Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Vitamin D Level and VDR Gene Polymorphism [Rs1544410] In Complicated Pregnancy

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Gutikova L., Ganchar E. – concept and design of the study; Ganchar E. – collection and processing of material, statistical data processing, text writing; Gurin A. – editing the article.

Submitted: 15.05.2024

Accepted: 26.08.2024

Contacts: lena-ganchar@rambler.ru

Abstract

Purpose. To study the frequency of vitamin D deficiency/insufficiency, VDR (BsmI) gene polymorphism [rs1544410] in patients with preeclampsia, fetal growth restriction, antenatal fetal death living in the Grodno region of the Republic of Belarus.

Materials and methods. Subject of the study: 72 women with complicated pregnancy (main group 1), 28 pregnant women with a physiological course of gestation (control group 2). In the main group, 3 subgroups were identified taking into account the nosology of complications: 1A – 22 patients with preeclampsia, 1B – 38 patients with fetal growth restriction, 1C – 12 pregnant women with antenatal fetal death.

Results. In women with complicated pregnancy, in 94.44% of cases there is a deficiency of vitamin D in the blood serum; in the control group, this figure was 35.71% ($p_{1-2} < 0.05$). In patients with complicated gestation, vitamin D levels are statistically significantly lower than in patients with physiological pregnancy: 8.92 [6.87–11.71] ng/ml and 26.02 [13.52–32.38] ng/ml, respectively ($p_{1-2} < 0.01$). In subgroup 1A, the level of vitamin D was 7.4 [2.91–9.35] ng/ml, in subgroup 1B – 9.01 [6.73–10.9] ng/ml, in subgroup 1C – 13.17 [11.41–21.85] ng/ml ($p_{1A-2} < 0.05$, $p_{1B-2} < 0.05$, $p_{1C-2} < 0.05$). In women with vitamin D deficiency, the VDR gene polymorphism (rs1544410) – C/T is more common; normal vitamin D levels are found with the C/C polymorphism.

Conclusion. The high incidence of vitamin D deficiency in pregnancy complications confirms the potential of using this vitamin in the prevention and treatment of gestational complications. Determining the starting concentration of vitamin D will allow patients to justify the need to take this vitamin, avoid polypharmacy, personalize preconception preparation and strengthen motivational adherence to therapy.

Keywords: vitamin D, pregnancy, preeclampsia, fetal growth restriction

■ ВВЕДЕНИЕ

Исследование метаболического цикла витамина D (холекальциферола) и его воздействия на организм относится к актуальным вопросам современного здравоохранения [1, 2]. За последние полвека представления научного сообщества о роли холекальциферола в организме претерпели кардинальные изменения. После открытия в 1969 г. кальцитриола – биологически активного метаболита витамина D, а также последующего обнаружения специфического для этого витамина ядерного рецептора

VDR ученые пришли к пониманию, что ранее рассматриваемый лишь как пищевая добавка для предотвращения рахита холекальциферол на самом деле является пре-прогормоном, играющим ключевую роль в регулировании значительного числа важнейших биологических реакций в организме [3]. Новые методы исследования генома человека показали, что более 3% генов, закодированных в человеческой ДНК, содержат рецепторы к кальцитриолу. Кальцитриол не только регулирует процессы, связанные с кальциево-фосфорным обменом, но также опосредует широкий спектр плеiotропных эффектов: иммунные реакции, регуляцию клеточной пролиферации (в том числе злокачественной), восстановление поврежденной ДНК и многие другие [4–6].

Влияние дефицита витамина D на развитие патологии костно-мышечной системы изучено достаточно хорошо, тем не менее проблема гиповитаминоза остается актуальной по всему миру. В исследовании Palacios C. и Gonzalez L. были проанализированы научные исследования, посвященные распространенности дефицита и недостаточности витамина D в различных странах. Из 3226 научных статей, опубликованных в период с 2003 до 2013 года, были отобраны 103 статьи, полностью соответствующие строгим критериям достоверности и репрезентативности, и на основании этих статей был подготовлен сводный отчет [2]. Недостаточность и дефицит витамина D оказались широко распространены среди различных групп населения вне зависимости от уровня жизни в стране или географической широты ее расположения. Так, среди взрослого населения США дефицит витамина D ($25(\text{OH})\text{D}_3 < 20$ нг/мл) наблюдался у 34–37% населения, в Великобритании у 47%, в Германии у 58%, в Финляндии у 65% населения. В странах, расположенных ближе к экватору, распространенность дефицита даже выше: в Иране – 51%, в Индии – 66%, в Пакистане – 58%, в Бангладеш – 80%. В данном случае культурные факторы, такие как ношение полностью закрывающей тело одежды или использование средств защиты от УФ-излучения, могут приводить к состояниям дефицита витамина D, несмотря на сопутствующую данным широтам значительную инсоляцию.

В Республике Беларусь проведено ограниченное число исследований распространенности дефицита витамина D в разных популяционных группах. Для адекватного синтеза витамина D_3 в организме солнечный свет должен содержать спектр УФ-излучения в диапазоне от 280 до 315 нм (UVB). Однако этот диапазон эффективно поглощается озоновым слоем и рассеивается в атмосфере Земли. Количество такого излучения, достигающего земной поверхности, зависит от того, какое расстояние солнечный свет вынужден преодолевать в атмосфере: чем больше расстояние, тем меньше излучения достигает поверхности. Максимальное количество UVB достигает поверхности Земли, когда Солнце находится в зените, т. е. расстояние, которое солнечный свет проходит в атмосфере, минимально. Если Солнце не поднимается высоко над горизонтом, а такое его положение в Восточной Европе наблюдается с конца осени до начала весны, то эффективное солнечное излучение вообще не достигает земной поверхности [7]. Данные по метеоусловиям в Гродненском регионе свидетельствуют, что количество солнечных дней в течение года составляет 25%, а 75% – это облачные и пасмурные дни [8]. Таким образом, для жителей Гродненского региона Республики Беларусь проблема недостатка солнечного излучения и, как следствие, дефицита витамина D является чрезвычайно актуальной.

Особую актуальность дефицит холекальциферола приобретает в период беременности [9, 10]. Современные представления о плеiotропных эффектах витамина D позволяют предположить, что недостаток этого вещества может снижать вероятность наступления беременности либо, в случае ее наступления, увеличивать риски развития патологии. Эти эффекты связаны со способностью метаболитов холекальциферола регулировать аутоиммунные реакции организма, а также контролировать клеточную пролиферацию. Ряд исследований показывают, что дефицит витамина D ассоциирован с развитием преэклампсии, гестационного сахарного диабета и других осложнений беременности, однако причинно-следственные связи в данном случае еще недостаточно изучены [11–13]. Тем не менее очевидно, что для нормального протекания беременности важен не только сам факт компенсации дефицита витамина D, но также и скорость его компенсации, потому что негативное влияние гиповитаминоза способно изменять течение беременности уже на ранних ее сроках. Следовательно, необходимо определить адекватную дозировку холекальциферола, способную компенсировать как непосредственно дефицит витамина D, так и возможное негативное влияние сезонного фактора [14, 15]. В Республике Беларусь проводятся единичные исследования, посвященные влиянию дефицита витамина D на течение беременности.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить частоту дефицита/недостаточности витамина D, полиморфизм гена VDR (rs1544410) у пациентов с преэклампсией, задержкой роста плода, антенатальной гибелью плода, проживающих в Гродненском регионе Республики Беларусь.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели было проведено проспективное исследование методом случай – контроль. Объектом исследования были две группы пациентов: основная группа 1, состоящая из 72 женщин с осложненным течением беременности, и контрольная 2 – 28 беременных с физиологическим течением гестации. В основной группе выделены 3 подгруппы с учетом нозологии осложнений: 1А – 22 пациента с преэклампсией (ПЭ), 1В – 38 пациентов с задержкой роста плода (ЗРП), 1С – 12 беременных с антенатальной гибелью плода (АГП). Группы были сопоставимы по сроку беременности при взятии венозной крови для анализа. Исследование проводилось в осенне-зимний период. Диагностика ПЭ основывалась на Международной статистической классификации болезней (МКБ-Х) и соответствовала критериям, разработанным Европейским обществом по изучению артериальной гипертензии, ПЭ была определена как гипертензия (давление выше 140/90 мм рт. ст.) и протеинурия (содержание белка выше 0,3 г/л в моче). Диагноз ЗРП был подтвержден постнатально, согласно центильным таблицам ВОЗ для детей. Все женщины дали свое информированное согласие на участие в исследовании, которое было одобрено комитетом по этике медицинских исследований УЗ «Гродненский областной клинический перинатальный центр». Для включения в исследование беременных были установлены следующие критерии: срок беременности 22–38 недель, возраст от 18 до 45 лет, наличие одноплодной беременности и информированное согласие на участие.

Критерии исключения: отказ пациентов от участия в исследовании, многоплодная беременность, аномалии плода, тяжелые соматические заболевания, тяжелые психические заболевания, острые инфекционные заболевания матери.

Методом иммуноферментного анализа (ИФА) оценивался уровень 25(OH)D общего в сыворотке крови. Метод определения основан на твердофазном «сэндвич»-варианте иммуноферментного анализа. Количественное определение уровня витамина D проводилось с помощью набора Human25-Dihydroxy vitamin D ELISA Kit. Cat. №E1981Hu.

Уровень 25(OH)D в крови <20 нг/мл расценивался как дефицит витамина D, от 20 до 30 нг/мл – как недостаточность, 30–80 нг/мл – как оптимальный для организма, что согласуется с международными рекомендациями [16].

Полиморфный статус rs1544410 гена VDR определяли методом аллельной дискриминации с использованием ПЦР в режиме реального времени и флуоресцентно-меченых зондов. Полиморфизм гена VDR (rs1544410) выявляли в соответствии со следующими критериями:

- С/С – полиморфизм не обнаружен, нарушение функциональной активности отсутствует;
- С/Т – обнаружен полиморфный вариант гена в гетерозиготном состоянии;
- Т/Т – обнаружен гомозиготный вариант полиморфного гена.

Статистический анализ полученных данных выполнен при помощи компьютерного пакета программ Statistica 10.0, база данных составлена в среде Excel пакета Microsoft Office 2010.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст обследуемых пациентов составил 32 [29,5–35] года. При анализе антропометрических данных не выявлено статистически значимых различий между группами и подгруппами ($p_{1-2} > 0,05$).

Социальная характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 2. При анализе показателей менструальной функции, паритета родов значимых различий между группами и подгруппами выявлено не было. Анализ репродуктивной функции выявил статистически значимые различия в частоте самопроизвольных выкидышей в анамнезе: 30,14% в основной группе 1 и 8,33% – в контрольной 2 ($p_{1-2} < 0,05$). Изучение показателей частоты встречаемости гинекологической патологии у обследуемых женщин не выявило статистически значимых различий между группами и подгруппами. Анализ структуры экстрагенитальной патологии у обследованных женщин показал более высокую частоту заболеваний сердечно-сосудистой системы и мочевыводящей системы, преимущественно за счет хронического пиелонефрита у женщин основной группы по сравнению с контрольной ($p_{1-2} < 0,05$).

Определение содержания витамина D в сыворотке крови у женщин с осложненным течением беременности (основная группа 1) показало выраженное снижение его уровня по сравнению с контрольной группой 2. В среднем его значение составило 8,92 [6,87–11,71] нг/мл, тогда как у пациентов с физиологическим течением беременности – 26,02 [13,52–32,38] нг/мл ($p_{1-2} < 0,01$). Анализ содержания витамина D в подгруппах показал выраженный дефицит витамина, так, в подгруппе 1А пациентов с ПЭ данный показатель составил 7,4 [2,91–9,35] нг/мл, в подгруппе 1В с ЗРП – 9,01



Таблица 1
Социальная характеристика пациентов в исследуемых группах и подгруппах, абс., %, ДИ₉₅
Table 1
Social characteristics of patients in the study groups and subgroups, abs, %, CI₉₅

Показа- тели	Основная группа 1, n=72	Подгруппа 1А, n=22	Подгруппа 1В, n=38	Подгруппа 1С, n=12	Контрольная группа 2, n=28	р-уровень
Образование и социальный статус						
Среднее	10 (13,89%; ДИ ₉₅ 7,72–23,71)	2 (9,09%; ДИ ₉₅ 2,53–27,81)	4 (10,53%; ДИ ₉₅ 4,17–24,14)	4 (33,33%; ДИ ₉₅ 13,81–60,93)	5 (17,86%; ДИ ₉₅ 7,88–35,59)	p ₁₋₂ >0,05 p _{1А-2} >0,05 p _{1В-2} >0,05 p _{1С-2} >0,05 p _{1А-1В} >0,05 p _{1А-1С} >0,05 p _{1В-1С} >0,05
Среднее специаль- ное	19 (26,39%; ДИ ₉₅ 17,59–37,58)	6 (27,27; ДИ ₉₅ 13,15–48,15)	8 (21,05%; ДИ ₉₅ 11,07–36,34)	5 (41,67%; ДИ ₉₅ 19,33–68,05)	5 (17,86%; ДИ ₉₅ 7,88–35,59)	p ₁₋₂ >0,05 p _{1А-2} >0,05 p _{1В-2} >0,05 p _{1С-2} >0,05 p _{1А-1В} >0,05 p _{1А-1С} >0,05 p _{1В-1С} >0,05
Высшее	43 (59,72%; ДИ ₉₅ 48,18–70,28)	14 (63,64%; ДИ ₉₅ 42,96–80,27)	26 (68,42%; ДИ ₉₅ 52,54–80,91)	3 (25%; ДИ ₉₅ 8,89–53,23)	18 (64,29%; ДИ ₉₅ 45,83–79,3)	p ₁₋₂ >0,05 p _{1А-2} >0,05 p _{1В-2} >0,05 p _{1С-2} >0,05 p _{1А-1В} >0,05 p _{1А-1С} >0,05 p _{1В-1С} >0,05
Семейное положение						
Замужем, граждан- ский брак	63 (87,5%; ДИ ₉₅ 77,92–93,28)	21 (95,45%; ДИ ₉₅ 78,2–99,19)	32 (84,21%; ДИ ₉₅ 69,58–92,56)	10 (83,33%; ДИ ₉₅ 55,19–95,3)	22 (78,57%; ДИ ₉₅ 60,46–89,79)	p ₁₋₂ >0,05 p _{1А-2} >0,05 p _{1В-2} >0,05 p _{1С-2} >0,05 p _{1А-1В} >0,05 p _{1А-1С} >0,05 p _{1В-1С} >0,05
Не заму- жем	9 (12,5%; ДИ ₉₅ 6,72–22,08)	1 (4,55%; ДИ ₉₅ 0,81–21,8)	6 (15,79%; ДИ ₉₅ 7,44–30,42)	2 (16,67%; ДИ ₉₅ 4,7–44,81)	6 (21,43%; ДИ ₉₅ 10,21–39,54)	p ₁₋₂ >0,05 p _{1А-2} >0,05 p _{1В-2} >0,05 p _{1С-2} >0,05 p _{1А-1В} >0,05 p _{1А-1С} >0,05 p _{1В-1С} >0,05
Отягощающие факторы						
Никотино- вая зави- симость	4 (5,56%; ДИ ₉₅ 2,18–13,44)	2 (9,09%; ДИ ₉₅ 2,53–27,81)	2 (5,26%; ДИ ₉₅ 1,45–17,28)	0 (ДИ ₉₅ 0–24,25)	1 (3,57%; ДИ ₉₅ 0,63–17,71)	p ₁₋₂ >0,05 p _{1А-2} >0,05 p _{1В-2} >0,05 p _{1С-2} >0,05 p _{1А-1В} >0,05 p _{1А-1С} >0,05 p _{1В-1С} >0,05

Таблица 2
Клиническая характеристика пациентов в исследуемых группах и подгруппах, абс., %, ДИ₉₅
Table 2
Clinical characteristics of patients in the study groups and subgroups, abs, %, CI₉₅

Показа- тели	Основная группа 1, n=72	Подгруппа 1А, n=22	Подгруппа 1В, n=38	Подгруппа 1С, n=12	Контрольная группа 2, n=28	р-уровень
Менструальная и репродуктивная функция						
Менархе до 10 лет	12 (16,67%; ДИ ₉₅ 9,8–26,91)	4 (22,22%; ДИ ₉₅ 14,17– 33,09)	6 (15,79%; ДИ ₉₅ 7,44–30,42)	2 (16,67%; ДИ ₉₅ 4,7–44,81)	5 (17,86%; ДИ ₉₅ 7,88– 35,59)	p ₁₋₂ >0,05 p _{1A-2} >0,05 p _{1B-2} >0,05 p _{1C-2} >0,05 p _{1A-1B} >0,05 p _{1A-1C} >0,05 p _{1B-1C} >0,05
Нерегу- лярный характер менструа- ций	18 (25%; ДИ ₉₅ 16,44– 36,09)	6 (27,27%; ДИ ₉₅ 13,15– 48,15)	10 (26,32%; ДИ ₉₅ 14,97– 42,01)	2 (16,67%; ДИ ₉₅ 4,7–44,81)	5 (17,86%; ДИ ₉₅ 7,88– 35,59)	p ₁₋₂ >0,05 p _{1A-2} >0,05 p _{1B-2} >0,05 p _{1C-2} >0,05 p _{1A-1B} >0,05 p _{1A-1C} >0,05 p _{1B-1C} >0,05
Перворо- дящие	30 (41,67%; ДИ ₉₅ 30,99–53,2)	8 (36,36%; ДИ ₉₅ 19,73– 57,04)	14 (36,84%; ДИ ₉₅ 23,3–52,71)	8 (66,67%; ДИ ₉₅ 39,07– 86,19)	10 (35,71%; ДИ ₉₅ 20,7– 54,17)	p ₁₋₂ >0,05 p _{1A-2} >0,05 p _{1B-2} >0,05 p _{1C-2} >0,05 p _{1A-1B} >0,05 p _{1A-1C} >0,05 p _{1B-1C} >0,05
Повторно- рождающие	42 (58,33%; ДИ ₉₅ 46,8–69,01)	14 (63,63%; ДИ ₉₅ 42,96– 80,27)	24 (63,16%; ДИ ₉₅ 47,29– 76,62)	4 (33,33%; ДИ ₉₅ 13,81– 60,93)	18 (64,29%; ДИ ₉₅ 45,83– 79,3)	p ₁₋₂ >0,05 p _{1A-2} >0,05 p _{1B-2} >0,05 p _{1C-2} >0,05 p _{1A-1B} >0,05 p _{1A-1C} >0,05 p _{1B-1C} >0,05
Артифи- циальные аборты	18 (25%; ДИ ₉₅ 16,44– 36,09)	5 (22,73%; ДИ ₉₅ 10,12– 43,44)	11 (28,95%; ДИ ₉₅ 17,01– 44,76)	2 (16,67%; ДИ ₉₅ 4,7–44,81)	8 (28,57%; ДИ ₉₅ 15,25– 47,06)	p ₁₋₂ >0,05 p _{1A-2} >0,05 p _{1B-2} >0,05 p _{1C-2} >0,05 p _{1A-1B} >0,05 p _{1A-1C} >0,05 p _{1B-1C} >0,05
Самопро- извольные выкидыши	22 (30,56%; ДИ ₉₅ 21,13– 41,96)	8 (36,36%; ДИ ₉₅ 19,73– 57,04)	12 (31,58%; ДИ ₉₅ 19,09– 47,46)	2 (16,67%; ДИ ₉₅ 4,7–44,81)	8 (28,57%; ДИ ₉₅ 15,25– 47,06)	p ₁₋₂ >0,05 p _{1A-2} >0,05 p _{1B-2} >0,05 p _{1C-2} >0,05 p _{1A-1B} >0,05 p _{1A-1C} >0,05 p _{1B-1C} >0,05
Привычное невынаши- вание	8 (11,11%; ДИ ₉₅ 5,74–20,42)	2 (9,09%; ДИ ₉₅ 2,53–27,81)	5 (13,16%; ДИ ₉₅ 5,76–27,33)	1 (8,33%; ДИ ₉₅ 1,49–35,38)	0 (ДИ ₉₅ 0–12,06)	p ₁₋₂ >0,05 p _{1A-2} >0,05 p _{1B-2} >0,05 p _{1C-2} >0,05 p _{1A-1B} >0,05 p _{1A-1C} >0,05 p _{1B-1C} >0,05



Продолжение таблицы 2

Гинекологические заболевания в анамнезе						
Воспалительные заболевания органов малого таза	12 (16,67%; ДИ ₉₅ 9,8–26,91)	5 (22,73%; ДИ ₉₅ 10,12–43,44)	4 (10,53%; ДИ ₉₅ 4,17–24,14)	3 (25,0%; ДИ ₉₅ 8,89–53,23)	4 (14,29%; ДИ ₉₅ 5,7–31,49)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1A-2} > 0,05$ $p_{1B-2} > 0,05$ $p_{1C-2} > 0,05$ $p_{1A-1B} > 0,05$ $p_{1A-1C} > 0,05$ $p_{1B-1C} > 0,05$
Инфекции, передаваемые половым путем	18 (25%; ДИ ₉₅ 16,44–36,09)	5 (22,73%; ДИ ₉₅ 10,12–43,44)	9 (23,68%; ДИ ₉₅ 12,99–39,2)	4 (33,33%; ДИ ₉₅ 13,81–60,93)	4 (14,29%; ДИ ₉₅ 5,7–31,49)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1A-2} > 0,05$ $p_{1B-2} > 0,05$ $p_{1C-2} > 0,05$ $p_{1A-1B} > 0,05$ $p_{1A-1C} > 0,05$ $p_{1B-1C} > 0,05$
Миома матки	8 (11,11%; ДИ ₉₅ 5,74–20,42)	3 (13,64%; ДИ ₉₅ 4,75–33,34)	2 (5,26%; ДИ ₉₅ 1,45–17,28)	3 (25,0%; ДИ ₉₅ 8,89–53,23)	6 (21,43%; ДИ ₉₅ 10,21–39,54)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1A-2} > 0,05$ $p_{1B-2} > 0,05$ $p_{1C-2} > 0,05$ $p_{1A-1B} > 0,05$ $p_{1A-1C} > 0,05$ $p_{1B-1C} > 0,05$
Дисплазия шейки матки	4 (5,56%; ДИ ₉₅ 2,18–13,44)	2 (9,09%; ДИ ₉₅ 2,53–27,81)	2 (5,26%; ДИ ₉₅ 1,45–17,28)	0 (ДИ ₉₅ 0–24,25)	0 (ДИ ₉₅ 0–12,06)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1A-2} > 0,05$ $p_{1B-2} > 0,05$ $p_{1C-2} > 0,05$ $p_{1A-1B} > 0,05$ $p_{1A-1C} > 0,05$ $p_{1B-1C} > 0,05$
Синдром поликистозных яичников	4 (5,56%; ДИ ₉₅ 2,18–13,44)	1 (4,55%; ДИ ₉₅ 0,81–21,8)	2 (5,26%; ДИ ₉₅ 1,45–17,28)	1 (8,33%; ДИ ₉₅ 1,49–35,38)	1 (3,57%; ДИ ₉₅ 0,63–17,71)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1A-2} > 0,05$ $p_{1B-2} > 0,05$ $p_{1C-2} > 0,05$ $p_{1A-1B} > 0,05$ $p_{1A-1C} > 0,05$ $p_{1B-1C} > 0,05$
Бесплодие	4 (5,56%; ДИ ₉₅ 2,18–13,44)	2 (9,09%; ДИ ₉₅ 2,53–27,81)	1 (2,63%; ДИ ₉₅ 0,47–13,49)	1 (8,33%; ДИ ₉₅ 1,49–35,38)	1 (3,57%; ДИ ₉₅ 0,63–17,71)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1A-2} > 0,05$ $p_{1B-2} > 0,05$ $p_{1C-2} > 0,05$ $p_{1A-1B} > 0,05$ $p_{1A-1C} > 0,05$ $p_{1B-1C} > 0,05$
Врожденные пороки развития матки	2 (2,78%; ДИ ₉₅ 0,77–9,58)	0 (ДИ ₉₅ 0–14,87)	1 (2,63%; ДИ ₉₅ 0,47–13,49)	1 (8,33%; ДИ ₉₅ 1,49–35,38)	0 (ДИ ₉₅ 0–12,06)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1A-2} > 0,05$ $p_{1B-2} > 0,05$ $p_{1C-2} > 0,05$ $p_{1A-1B} > 0,05$ $p_{1A-1C} > 0,05$ $p_{1B-1C} > 0,05$
Соматические заболевания в анамнезе						
Болезни органов дыхания	11 (15,28%; ДИ ₉₅ 8,75–25,32)	4 (22,22%; ДИ ₉₅ 14,17–33,09)	6 (15,79%; ДИ ₉₅ 7,44–30,42)	1 (8,33%; ДИ ₉₅ 1,49–35,38)	4 (14,29%; ДИ ₉₅ 5,7–31,49)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1A-2} > 0,05$ $p_{1B-2} > 0,05$ $p_{1C-2} > 0,05$ $p_{1A-1B} > 0,05$ $p_{1A-1C} > 0,05$ $p_{1B-1C} > 0,05$

Окончание таблицы 2

Болезни органов зрения	18 (25,0%; ДИ ₉₅ 16,44–36,09)	4 (22,22%; ДИ ₉₅ 14,17–33,09)	11 (28,95%; ДИ ₉₅ 17,01–44,76)	3 (25,0%; ДИ ₉₅ 8,89–53,23)	4 (14,29%; ДИ ₉₅ 5,7–31,49)	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1A-2}>0,05$ $p_{1B-2}>0,05$ $p_{1C-2}>0,05$ $p_{1A-1B}>0,05$ $p_{1A-1C}>0,05$ $p_{1B-1C}>0,05$
Болезни мочевыделительной системы	19 (26,39%; ДИ ₉₅ 17,59–37,58)	4 (22,22%; ДИ ₉₅ 14,17–33,09)	12 (31,58%; ДИ ₉₅ 19,09–47,46)	4 (33,33%; ДИ ₉₅ 13,81–60,93)	5 (17,86%; ДИ ₉₅ 7,88–35,59)	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1A-2}>0,05$ $p_{1B-2}>0,05$ $p_{1C-2}>0,05$ $p_{1A-1B}>0,05$ $p_{1A-1C}>0,05$ $p_{1B-1C}>0,05$
Болезни сердечно-сосудистой системы	36 (50,0%; ДИ ₉₅ 38,75–61,25)	12 (54,55%; ДИ ₉₅ 34,66–73,08)	20 (52,63%; ДИ ₉₅ 37,26–67,52)	4 (33,33%; ДИ ₉₅ 13,81–60,93)	8 (28,57%; ДИ ₉₅ 15,25–47,06)	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1A-2}>0,05$ $p_{1B-2}>0,05$ $p_{1C-2}>0,05$ $p_{1A-1B}>0,05$ $p_{1A-1C}>0,05$ $p_{1B-1C}>0,05$
Болезни органов пищеварения	16 (22,22%; ДИ ₉₅ 14,17–33,09)	6 (27,27%; ДИ ₉₅ 13,15–48,15)	7 (18,42%; ДИ ₉₅ 9,22–33,42)	3 (25,0%; ДИ ₉₅ 8,89–53,23)	9 (32,14%; ДИ ₉₅ 17,93–50,66)	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1A-2}>0,05$ $p_{1B-2}>0,05$ $p_{1C-2}>0,05$ $p_{1A-1B}>0,05$ $p_{1A-1C}>0,05$ $p_{1B-1C}>0,05$
Болезни эндокринной системы	18 (25%; ДИ ₉₅ 16,44–36,09)	5 (22,73%; ДИ ₉₅ 10,12–43,44)	10 (26,32%; ДИ ₉₅ 14,97–42,01)	3 (25,0%; ДИ ₉₅ 8,89–53,23)	6 (21,43%; ДИ ₉₅ 10,21–39,54)	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1A-2}>0,05$ $p_{1B-2}>0,05$ $p_{1C-2}>0,05$ $p_{1A-1B}>0,05$ $p_{1A-1C}>0,05$ $p_{1B-1C}>0,05$

[6,73–10,9] нг/мл, в подгруппе 1C – 13,17 [11,41–21,85] нг/мл ($p_{1A-1B}>0,05$, $p_{1A-2}<0,05$, $p_{1B-2}<0,05$, $p_{1C-2}<0,05$). Распространенность дефицита/недостаточности витамина D у пациентов в исследуемых группах и подгруппах представлена в табл. 3.

Анализ данных показал, что у женщин с осложненным течением беременности в 94,44% случаев наблюдается дефицит витамина D в сыворотке крови, тогда как в контрольной группе данный показатель составил 35,71% ($p_{1-2}<0,05$).

Распределение полиморфизма гена VDR (rs1544410) в группах и подгруппах представлено в табл. 4. Не выявлено статистически значимых различий между группами по частоте встречаемости благополучного полиморфизма гена VDR (rs1544410) – C/C, так, в основной группе частота встречаемости данного сочетания аллелей составила 34,72%; а в контрольной группе – 57,14%; ($p_{1-2}>0,05$). Частота неблагоприятного полиморфизма T/T в основной группе составила 13,89%; в контрольной группе – 10,71% ($p_{1-2}>0,05$).

Нами проведен анализ уровня витамина D с учетом полиморфизма гена VDR (rs1544410) – табл. 5.



Таблица 3
Распространенность дефицита/недостаточности витамина D у пациентов в исследуемых группах и подгруппах, абс., %, ДИ₉₅
Table 3
Prevalence of vitamin D deficiency/insufficiency in patients in the study groups and subgroups, abs, %, CI₉₅

Уровень витамина D	Основная группа 1, n=72	Подгруппа 1А, n=22	Подгруппа 1В, n=38	Подгруппа 1С, n=12	Контрольная группа 2, n=28	р-уровень
Дефицит	68 (94,44%; ДИ ₉₅ 86,56–97,82)	22 (100%; ДИ ₉₅ 85,13–100)	38 (100%; ДИ ₉₅ 90,82–100)	8 (66,67%; ДИ ₉₅ 39,07–86,19)	10 (35,71%; ДИ ₉₅ 20,7–54,17)	p ₁₋₂ <0,05 p _{1А-2} <0,05 p _{1В-2} <0,05 p _{1С-2} >0,05 p _{1А-1В} >0,05 p _{1А-1С} >0,05 p _{1В-1С} <0,05
Недостаточность	4 (5,56%; ДИ ₉₅ 2,18–13,44)	0 (ДИ ₉₅ 0–14,87)	0 (ДИ ₉₅ 0–9,18)	4 (33,33%; ДИ ₉₅ 13,81–60,93)	7 (25,0%; ДИ ₉₅ 12,68–43,36)	p ₁₋₂ >0,05 p _{1А-2} >0,05 p _{1В-2} <0,05 p _{1С-2} >0,05 p _{1А-1В} >0,05 p _{1А-1С} >0,05 p _{1В-1С} <0,05
Нормальный уровень	0 (ДИ ₉₅ 0–5,07)	0 (ДИ ₉₅ 0–14,87)	0 (ДИ ₉₅ 0–9,18)	0 (ДИ ₉₅ 0–24,25)	11 (39,29%; ДИ ₉₅ 23,57–57,59)	p ₁₋₂ <0,05 p _{1А-2} <0,05 p _{1В-2} <0,05 p _{1С-2} <0,05 p _{1А-1В} >0,05 p _{1А-1С} >0,05 p _{1В-1С} >0,05

Таблица 4
Распространенность полиморфизма гена VDR (rs1544410) у пациентов в исследуемых группах и подгруппах, абс., %, ДИ₉₅
Table 4
Prevalence of VDR gene polymorphism (rs1544410) in patients in the study groups and subgroups, abs, %, CI₉₅

Полиморфизм гена VDR (rs1544410)	Основная группа 1, n=72	Подгруппа 1А, n=22	Подгруппа 1В, n=38	Подгруппа 1С, n=12	Контрольная группа 2, n=28	р-уровень
С/С	25 (34,72%; ДИ ₉₅ 24,75–46,24)	5 (22,73%; ДИ ₉₅ 10,12–43,44)	16 (42,11%; ДИ ₉₅ 27,86–57,81)	4 (33,33%; ДИ ₉₅ 13,81–60,93)	16 (57,14%; ДИ ₉₅ 39,07–73,49)	p ₁₋₂ >0,05 p _{1А-2} >0,05 p _{1В-2} >0,05 p _{1С-2} >0,05 p _{1А-1В} >0,05 p _{1А-1С} >0,05 p _{1В-1С} >0,05
С/Т	37 (51,39%; ДИ ₉₅ 40,07–62,57)	13 (59,09%; ДИ ₉₅ 38,73–76,74)	17 (44,74%; ДИ ₉₅ 30,15–60,3)	7 (58,33%; ДИ ₉₅ 31,95–80,67)	9 (32,14%; ДИ ₉₅ 17,93–50,66)	p ₁₋₂ >0,05 p _{1А-2} >0,05 p _{1В-2} >0,05 p _{1С-2} >0,05 p _{1А-1В} >0,05 p _{1А-1С} >0,05 p _{1В-1С} >0,05
Т/Т	10 (13,89%; ДИ ₉₅ 7,72–23,71)	4 (18,18%; ДИ ₉₅ 7,31–38,51)	5 (13,16%; ДИ ₉₅ 5,76–27,33)	1 (8,33%; ДИ ₉₅ 1,49–35,38)	3 (10,71%; ДИ ₉₅ 3,71–27,19)	p ₁₋₂ >0,05 p _{1А-2} >0,05 p _{1В-2} >0,05 p _{1С-2} >0,05 p _{1А-1В} >0,05 p _{1А-1С} >0,05 p _{1В-1С} >0,05

Таблица 5
Распространенность дефицита/недостаточности витамина D у пациентов в исследуемых группах и подгруппах с учетом полиморфизма гена VDR (rs1544410), абс., %, ДИ₉₅
Table 5
Prevalence of vitamin D deficiency/insufficiency in patients in the study groups and subgroups, taking into account the polymorphism of the VDR gene (rs1544410), abs, %, CI₉₅

Уровень витамина D	Поли-морфизм гена VDR (rs1544410)	Основная группа 1, n=72	Подгруп-па 1А, n=22	Подгруппа 1В, n=38	Подгруп-па 1С, n=12	Кон-трольная группа 2, n=28	p-уровень
Дефицит	C/C	23 (31,94%; ДИ ₉₅ 22,32–43,39)	5 (22,73%; ДИ ₉₅ 10,12–43,44)	16 (42,11%; ДИ ₉₅ 27,86–57,81)	2 (16,67%; ДИ ₉₅ 4,7–44,81)	6 (21,43%; ДИ ₉₅ 10,21–39,54)	p ₁₋₂ >0,05 p _{1A-2} >0,05 p _{1B-2} >0,05 p _{1C-2} >0,05 p _{1A-1B} >0,05 p _{1A-1C} >0,05 p _{1B-1C} >0,05
	C/T	35 (48,61%; ДИ ₉₅ 37,43–59,93)	13 (59,09%; ДИ ₉₅ 38,73–76,74)	17 (44,74%; ДИ ₉₅ 30,15–60,3)	5 (41,67%; ДИ ₉₅ 19,33–68,05)	5 (17,86%; ДИ ₉₅ 7,88–35,59)	p ₁₋₂ <0,05 p _{1A-2} <0,05 p _{1B-2} >0,05 p _{1C-2} >0,05 p _{1A-1B} >0,05 p _{1A-1C} >0,05 p _{1B-1C} >0,05
	T/T	10 (13,89%; ДИ ₉₅ 7,72–23,71)	4 (18,18%; ДИ ₉₅ 7,31–38,51)	5 (13,16%; ДИ ₉₅ 5,76–27,33)	1 (8,33%; ДИ ₉₅ 1,49–35,38)	1 (3,57%; ДИ ₉₅ 0,63–17,71)	p ₁₋₂ >0,05 p _{1A-2} >0,05 p _{1B-2} >0,05 p _{1C-2} >0,05 p _{1A-1B} >0,05 p _{1A-1C} >0,05 p _{1B-1C} >0,05
Недоста-точность	C/C	2 (2,78%; ДИ ₉₅ 0,77–9,58)	0 (ДИ ₉₅ 0–14,87)	0 (ДИ ₉₅ 0–9,18)	2 (16,67%; ДИ ₉₅ 4,7–44,81)	3 (10,71%; ДИ ₉₅ 3,71–27,19)	p ₁₋₂ >0,05 p _{1A-2} >0,05 p _{1B-2} >0,05 p _{1C-2} >0,05 p _{1A-1B} >0,05 p _{1A-1C} >0,05 p _{1B-1C} >0,05
	C/T	1 (1,39%; ДИ ₉₅ 0,25–7,46)	0 (ДИ ₉₅ 0–14,87)	0 (ДИ ₉₅ 0–9,18)	1 (8,33%; ДИ ₉₅ 1,49–35,38)	2 (7,14%; ДИ ₉₅ 1,98–22,64)	p ₁₋₂ >0,05 p _{1A-2} >0,05 p _{1B-2} >0,05 p _{1C-2} >0,05 p _{1A-1B} >0,05 p _{1A-1C} >0,05 p _{1B-1C} >0,05
	T/T	1 (1,39%; ДИ ₉₅ 0,25–7,46)	0 (ДИ ₉₅ 0–14,87)	0 (ДИ ₉₅ 0–9,18)	1 (8,33%; ДИ ₉₅ 1,49–35,38)	2 (7,14%; ДИ ₉₅ 1,98–22,64)	p ₁₋₂ >0,05 p _{1A-2} >0,05 p _{1B-2} >0,05 p _{1C-2} >0,05 p _{1A-1B} >0,05 p _{1A-1C} >0,05 p _{1B-1C} >0,05



Окончание таблицы 5

Нормальный уровень	С/С	0 (ДИ ₉₅ 0–5,07)	0 (ДИ ₉₅ 0–14,87)	0 (ДИ ₉₅ 0–9,18)	0 (ДИ ₉₅ 0–24,25)	7 (25%; ДИ ₉₅ 12,68–43,36)	$p_{1-2}<0,05$ $p_{1A-2}>0,05$ $p_{1B-2}<0,05$ $p_{1C-2}>0,05$ $p_{1A-1B}>0,05$ $p_{1A-1C}>0,05$ $p_{1B-1C}>0,05$
	С/Т	0 (ДИ ₉₅ 0–5,07)	0 (ДИ ₉₅ 0–14,87)	0 (ДИ ₉₅ 0–9,18)	0 (ДИ ₉₅ 0–24,25)	2 (7,14%; ДИ ₉₅ 1,98–22,64)	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1A-2}>0,05$ $p_{1B-2}>0,05$ $p_{1C-2}>0,05$ $p_{1A-1B}>0,05$ $p_{1A-1C}>0,05$ $p_{1B-1C}>0,05$
	Т/Т	0 (ДИ ₉₅ 0–5,07)	0 (ДИ ₉₅ 0–14,87)	0 (ДИ ₉₅ 0–9,18)	0 (ДИ ₉₅ 0–24,25)	0 (ДИ ₉₅ 0–12,06)	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1A-2}>0,05$ $p_{1B-2}>0,05$ $p_{1C-2}>0,05$ $p_{1A-1B}>0,05$ $p_{1A-1C}>0,05$ $p_{1B-1C}>0,05$

У женщин с дефицитом витамина D чаще встречается полиморфизм С/Т ($p_{1-2}<0,05$), нормальный уровень витамина D – при полиморфизме С/С ($p_{1-2}<0,05$). Различий полиморфизма гена VDR (rs1544410) между подгруппами выявлено не было.

Информация о полиморфизме гена VDR (rs154441) позволит дифференцированно назначать оптимальную дозу витамина D для профилактики и лечения гестационных осложнений: пациентам с выявленным генотипом С/С и С/Т назначить дозу витамина D 2000 ЕД/день; с генотипом Т/Т – 4000 ЕД/день.

Недостаточная обеспеченность витамином D является проблемой общественно-го здравоохранения во всем мире. В силу многогранного регуляторного действия (на иммунитет, на биохимические и клеточные процессы) витамин D выступает чрезвычайно значимым фактором, определяющим благоприятное течение беременности, а также адекватное внутриутробное и постнатальное развитие ребенка. В связи с этим предупреждение недостаточной обеспеченности витамином D у беременных и новорожденных детей должно стать обязательным компонентом в профилактической работе не только педиатров и неонатологов, но и акушеров-гинекологов.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Определение содержания витамина D в сыворотке крови у женщин с осложненным течением беременности (основная группа 1) показало выраженное снижение его уровня по сравнению с контрольной группой 2. В среднем его значение составило 8,92 [6,87–11,71] нг/мл, тогда как у пациентов с физиологическим течением беременности – 26,02 [13,52–32,38] нг/мл ($p_{1-2}<0,01$). Анализ содержания витамина D в подгруппах показал выраженный дефицит витамина, так, в подгруппе 1А пациентов с ПЭ данный показатель составил 7,4 [2,91–9,35] нг/мл, в подгруппе 1В с ЗРП – 9,01 [6,73–10,9] нг/мл, в подгруппе 1С – 13,17 [11,41–21,85] нг/мл ($p_{1A-1B}>0,05$, $p_{1A-2}<0,05$, $p_{1B-2}<0,05$, $p_{1C-2}<0,05$).

Не выявлено статистически значимых различий между группами по частоте встречаемости благополучного полиморфизма гена VDR (rs1544410) – C/C, так, в основной группе частота встречаемости данного сочетания аллелей составила 34,72%; а в контрольной группе – 57,14% ($p_{1-2} > 0,05$). Частота неблагоприятного полиморфизма T/T в основной группе составила 13,89%; в контрольной группе – 10,71% ($p_{1-2} > 0,05$).

Определение стартовой концентрации витамина D позволит обосновать пациентам необходимость приема данного витамина, избежать полипрагмазии, персонифицировать прегравидарную подготовку и усилить мотивационную приверженность терапии. Информация о полиморфизме гена VDR (rs154441) позволит дифференцированно назначить оптимальную дозу витамина D для профилактики гестационных осложнений.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Berestovskaia V., Laricheva E., Khekhlin Iu. The off-season vitamin D3 deficiency of in children and adolescents of Moscow. *Klin Lab Diagn.* 2012;12:5–7. (in Russian)
2. Palacios C., and Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014;144:138–145. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.11.003.
3. DeLuca H.F. 25-Hydroxycholecalciferol, the probable metabolically active form of vitamin D. Isolation, identification, and subcellular location. *Am J Clin Nutr.* 1969;124(4):442–450. doi: 10.1001/archinte.124.4.442.
4. Abrams S. In utero physiology: role in nutrient delivery and fetal development for calcium, phosphorus, and vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(2):604–607. doi: 10.1093/ajcn/85.2.604S.
5. Bao L., Chen M., Lei Y. et al. Association between vitamin D receptor BsmI polymorphism and bone mineral density in pediatric patients: A meta-analysis and systematic review of observational studies. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(17):e6718. doi: 10.1097/MD.00000000000006718.
6. Song G.G., Bae S.C., Lee Y.H. Vitamin D receptor FokI, BsmI, and TaqI polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Z Rheumatol.* 2016;75(3):322–329. doi: 10.1007/s00393-015-1581-6.
7. Platonova N., Rybakova A., Nikankina L. et al. Vitamin D and pregnancy: current state of the problem in the central regions of the Russian Federation. *Problems of endocrinology.* 2020;66(6):81–87. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12693>. (in Russian)
8. Available at: <https://www.gismeteo.by/weather-grodno-4243/>
9. Abbasalizadeh S., Abam F., Mirghafourvand M. et al. Comparing levels of vitamin D, calcium and phosphorus in normotensive pregnant women and pregnant women with preeclampsia. *J Obstet Gynaecol.* 2020;40(8):1069–1073. doi: 10.1080/01443615.2019.1678575. Epub 2019 Dec 8.
10. Achkar M., Dodds L., Giguère Y. et al. Vitamin D status in early pregnancy and risk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212(4):511.e1–7. doi: 10.1016/j.jog.2014.11.009. Epub 2014 Nov 13.
11. Bodnar L., Simhan H., Catov J. et al. Maternal vitamin D status and the risk of mild and severe preeclampsia. *Epidemiology.* 2014;25(2):207–14. doi: 10.1097/EDE.0000000000000039.
12. Monier I., Baptiste A., Tsatsaris V. et al. First Trimester Maternal Vitamin D Status and Risks of Preterm Birth and Small-For-Gestational Age. *Nutrients.* 2019;11(12):3042. doi: 10.3390/nu11123042.
13. Vivanti A., Monier I., Salakos E. et al. Vitamin D and pregnancy outcomes: Overall results of the FEPED study. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2020;49(8):101883. doi: 10.1016/j.jogoh.2020.101883. Epub 2020 Jul 27.
14. Wei S.-Q., Qi H.-P., Luo Z.-C. et al. Maternal vitamin D status and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26(9):889–99. doi: 10.3109/14767058.2013.765849. Epub 2013 Feb 11.
15. Zakharova I., Maltsev S., Zubkov V. et al. The influence of vitamin D on the course of pregnancy and the health of newborns and young children: a modern view of the problem. *RMJ. Mother and child.* 2020;3(3):174–181. doi: 10.32364/2618-8430-2020-3-3-174-181. (in Russian).
16. Dedov I., Melnichenko G., Mokrysheva N. et al. Draft federal clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency. *Osteoporosis and osteopathy.* 2021;24(4):4–26. doi: 10.14341/osteo12937. (in Russian)