

Оригинальные исследования / Original research



© ПОТАПОВА Н. Л., ГАЙМОЛЕНКО И. Н., СТРАМБОВСКАЯ Н. Н.

УДК 616.248-053.2-07:615.356

DOI: 10.20333/2500136-2020-1-20-26

Ассоциация полиморфизма гена VDR и вентиляционного баланса при бронхиальной астме

Н. Л. Потапова¹, И. Н. Гаймоленко¹, Н. Н. Страмбовская²

¹Читинская государственная медицинская академия, Чита 672000, Российская Федерация

²Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко, Улан-Удэ 670000, Российская Федерация

Цель исследования. Изучить роль ассоциации генотипов и аллелей полиморфизма *BsmI* гена *VDR* с вентиляционными нарушениями при бронхиальной астме у детей.

Материал и методы. За период 2015-2017гг. обследовано 154 ребенка с бронхиальной астмой разной степени тяжести (73 ребенка с легким течением, 22 – со среднетяжелой и 59 – с тяжелой БА) и 34 относительно здоровых ребенка в качестве контрольной группы. Группы обследованных сопоставимы по полу и возрасту. Проведено молекулярно-генетическое типирование полиморфного локуса *BsmI c.IVS.G>A* гена рецептора *VDR* (*rs1544410*, *G63980A*).

Результаты. Генотип *GG* полиморфизма *BsmI c.IVS.G>A* гена рецептора *VDR* встречается у пациентов с бронхиальной астмой в 4,4 раза чаще по сравнению со здоровыми индивидуумами (26,6 % против 6,0 %) ($OR=5,81$, $\chi^2=10,73$, $p=0,005$). Генотип *AA* преобладает в группе контроля, составляя 53 % против 28 % у пациентов с БА.

Не обнаружено статистических различий в частоте распределения генотипов и аллелей полиморфизма *BsmI* гена рецептора *VDR* у детей с разной степенью тяжести астмы. Носительство генотипа *GG* сопровождается резким снижением показателей ОФВ1 и ФЖЕЛ до 41 % и 43 % соответственно среди детей, больных бронхиальной астмой ($p<0,05$).

Заключение. У детей с бронхиальной астмой отмечается более высокая частота встречаемости генотипа *GG* полиморфизма *BsmI c.IVS.G>A* гена рецептора *VDR*. Пациенты-носители генотипа *GG* полиморфизма *G63980A* гена *VDR* имеют резко выраженное снижение ОФВ1 и ФЖЕЛ, что возможно указывает на необратимые изменения архитектуры стенки бронхов и позволяет расценивать его как возможный предиктор вентиляционного дисбаланса при данном заболевании.

Данный факт позволяет предполагать определенный вклад данного полиморфизма в реализацию структурной дезорганизации при ремоделировании дыхательных путей.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, полиморфизм гена *VDR*, вентиляционные нарушения.

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

Для цитирования: Потапова НЛ, Гаймоленко ИН, Страмбовская НН. Ассоциация полиморфизма гена *VDR* и вентиляционного баланса при бронхиальной астме. *Сибирское медицинское обозрение*. 2020;(1):20-26. DOI: 10.20333/2500136-2020-1-20-26

Association of VDR gene polymorphism and ventilation balance in bronchial asthma

N.L. Potapova, I.N. Gaymolenko, N.N. Strambovskaya

¹Chita State Medical Academy, Chita 672000, Russian Federation

²Republic clinical hospital named after N. A. Semashko, Ulan-Ude 670000, Russian Federation

The aim of the research is to study the role of association of genotypes and polymorphism alleles of *VDR* gene *BsmI* with ventilation disorders in children with bronchial asthma.

Material and methods. For the period from 2015 to 2017 154 children with asthma of various severity (73 children with mild course, 22 with moderate and 59 with severe asthma) and 34 relatively healthy children in a control group were examined. The groups of the examined are comparable by sex and age parameters. Molecular genetic typing of polymorphic locus *BsmI c.IVS.G>A* of *VDR* receptor gene (*rs1544410*, *G63980A*) was carried out.

Results. *GG* genotype of *BsmI c.IVS.G>A* polymorphism of *VDR* receptor gene is 4.4 times more common in patients with asthma compared with healthy individuals (26.6 % versus 6.0 %) ($OR = 5.81$, $\chi^2 = 10.73$, $p = 0.005$). *AA* genotype prevails in the control group, accounting 53 % versus 28 % in patients with BA. No statistical differences were found in distribution frequency of genotypes and alleles of *BsmI* polymorphism of *VDR* receptor gene in children with various asthma severity. Carriage of *GG* genotype is accompanied by sharp decrease in FEV1 and FVLC parameters to 41 % and 43 %, respectively, in children with bronchial asthma ($p < 0.05$).

Conclusion. Children with bronchial asthma have higher incidence of *GG* genotype of *BsmI c.IVS.G>A* polymorphism of *VDR* receptor gene. Patients carrying genotype *GG G63980A* polymorphism of *VDR* gene have a pronounced decrease in FEV1 and FVLC, which may indicate irreversible changes in bronchial wall architecture and can be regarded as a possible predictor of ventilation imbalance in this disease. This fact suggests certain contribution of polymorphism to implementation of structural disorganization during respiratory tract remodeling.

Key words: bronchial asthma, children, *VDR* gene polymorphism, ventilation disorders.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Potapova NL, Gaymolenko IN, Strambovskaya NN. Association of VDR gene polymorphism and ventilation balance in bronchial asthma. *Siberian Medical Review*.2020;(1):20-26. DOI: 10.20333/2500136-2020-1-20-26

Введение

Основой современного подхода в медицине являются генетические предпосылки, позволяющие спрогнозировать риск развития и течение различных заболеваний. Наибольший интерес с позиции генетической детерминации представляет бронхиальная астма (БА). Гетерогенность клинических проявлений предполагает участие большого числа генов, опосредующих сложные взаимоотношения в патогенезе данной болезни.

Особое внимание в последнее время обращено к витамину Д и его метаболитам. Под витамином Д подразумевают группу жирорастворимых веществ, содержание которого зависит как от внешних факторов, так и нарушений основных этапов его метаболизма. Кроме того известно, что генетическая основа уровня сывороточного $25(\text{OH})_2$ может существенно влиять на вариабельность его концентрации от 43 до 77 % [1].

Наличие рецепторов к витамину Д в разнообразных клеточных линиях подтверждает функциональную поливалентность данного прогормона. Реализация его эффектов зависит от функционирования гена рецептора витамина Д (*VDR*). К настоящему моменту выделены наиболее изученные варианты однонуклеотидных последовательностей *VDR* - *BsmI*, *FokI*, *TaqI* и *ApaI* [2].

Полногеномное секвенирование гена *VDR* позволило доказать универсальность витамина Д с принципиально новых позиций. Оказалось, что витамин Д экспрессирует внутриядерные белки, поддерживая стабильность генома. Это подкрепляется несомненными доказательствами важности дефицита витамина Д в нарушении экспрессии всех генов человека [3, 4, 5, 6].

Действительно, результаты перспективных исследований в данной области демонстрируют вовлеченность полиморфизма гена рецептора витамина Д в развитие остеопороза, ревматоидного артрита и др. Также в ряде работ доказан вклад полиморфизма гена *VDR* в течение таких заболеваний, как атопический дерматит, сахарный диабет и миопия [7]. Следует отметить, что общим патогенетическим звеном в ряде заболеваний является влияние гидроксиколекальциферола на экспрессию белков внеклеточного матрикса, что подтверждает его участие в обменных процессах соединительной ткани [8].

Дефицит витамина Д, по данным ряда авторов, может инициировать дебют бронхиальной астмы и влиять на ее течение, усиливая дезорганизацию внеклеточного матрикса вследствие осаднения и накопления протеогликанов и коллагена, нарушения

дифференцировки миоцитов в бронхиальной стенке. Данный факт позволяет предполагать долгосрочное влияние гидроксиколекальциферола реализацию вентиляционных нарушений при БА [9, 10, 11, 12].

Традиционно полиморфный маркер *BsmI* гена *VDR* рассматривался как предиктор нарушений костного метаболизма. Установлен вклад данного полиморфного локуса в минеральную плотность кости, течение миопии, заболеваний соединительной ткани посредством возможной регуляции экспрессии генов коллагенов [13]. Учитывая значимую роль коллагенов в структурной дезорганизации дыхательных путей, не исключается возможная роль полиморфизма *BsmI* в процессе ремоделирования и изменении метаболизма компонентов базальной мембраны при бронхиальной астме [14].

Цель исследования: изучение роли ассоциации генотипов и аллелей полиморфизма *BsmI* гена *VDR* с вентиляционными нарушениями при бронхиальной астме у детей.

Материал и методы

Глубина поиска в данном исследовании составила 3 года (2015-2017 гг.). С соблюдением принципа информированного добровольного согласия сформирована группа из 154 детей - жителей Забайкальского края. Около половины пациентов (73/47,4 %) страдали бронхиальной астмой в легком варианте, у 14,3 % (22) зарегистрировано среднетяжелое и у 38,3 % (59) - тяжелая бронхиальная астма. Сравнение данных проводили с данными 34 детей 2 группы здоровья, сопоставимых с исследуемой группой по гендерному и возрастному признаку.

Критерии включения в основную группу: возраст детей от 2 до 18 лет; базисная терапия соответственно степени тяжести. Исключались пациенты с признаками острых инфекционных заболеваний, обострением хронических заболеваний; не включались пациенты, отказавшиеся от участия в исследовании.

Критерии включения в контрольную группу: возраст детей от 2 до 18 лет; отсутствие хронических и аллергических заболеваний. Критерии исключения: острые инфекционные заболевания; наличие аллергических заболеваний у обследуемых и их родственников; хронические заболевания.

Комплекс обследования пациентов соответствовал рекомендациям отечественных согласительных документов (Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики, 2015-2017) и проводился в условиях специализированного пульмонологического отделения Краевой детской клинической больницы г. Чита (гл. врач В.В.

Комаров). Медиана возраста обследуемых составила 9,0 лет (6,0-11,0). Соотношение мальчиков и девочек 1,2:1,0.

Для молекулярно-генетического анализа выбран полиморфный локус *BsmIc.IVS.G>A* гена рецептора VDR (*rs1544410, G63980A*). Молекулярно-генетическое типирование для выявления групп аллелей гена рецептора VDR проведено на 154 образцах ДНК, полученной из периферической крови здоровых и детей, больных БА, термокоагуляционным методом с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь» (Литех, Россия). Оценка результатов проводилась согласно инструкции производителя.

Распределение распространенности генотипов полиморфизмов исследуемых генов в группе больных астмой и группе контроля соответствовало ожидаемому равновесию Харди – Вайнберга. Сравнения частот аллелей и генотипов на начальном этапе проводились между группами детей с БА и группой контроля, далее для оценки ассоциации с тяжелым течением БА между группами с легкой и тяжелой астмой с контрольной выборкой. Достоверность различий в распределении частот аллелей и генотипов оценивали по критерию χ^2 . С целью оценки ассоциаций аллелей и генотипов с исходом рассчитывали относительный риск (ОР) с указанием 95 % доверительного интервала (ДИ). Статистическая обработка данных молекулярно-генетического обследования проводилась с использованием on-line калькулятора (<http://gen-exp.ru/calculator.php>) [15].

Для анализа вентиляционного баланса выбраны 2 основных критерия: объем форсированного выдоха за первую секунду и форсированная жизненная емкость легких как косвенный показатель остаточного объема легких. Количественные данные представлены в виде медианы (Me, 25-75 перцентили). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Значимость различий абсолютных величин между несвязанными

группами определялась по критерию Манна – Уитни.

Этическая экспертиза. Проведение исследования было организовано в соответствии с этическими принципами, предъявляемыми Хельсинкской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki 1964, 2011 - поправки) и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утверждёнными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003г. № 266. Протокол клинического исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ЧГМА МЗ РФ.

Результаты и обсуждение

Длительность заболевания составила 4,0 года (1,0-6,5). Сопутствующий аллергический ринит зарегистрирован у 41,6 % (64) пациентов. Количество эозинофилов периферической крови соответствовало верхней границе нормальных значений - 4,0 (2,0-6,0). Содержание общего сывороточного иммуноглобулина Е превышало референсные значения – 204,2 МЕ/мл (69,185-552,5). Рентгенологическое исследование продемонстрировало статистически значимые признаки воздушных «ловушек» в виде гиперинфляции и гиперинфляции с неравномерностью вентиляции у значительного числа пациентов с тяжелым течением БА - 39 (66,1%) и 9 (15,2%) соответственно.

Показатели внешнего дыхания соответствовали классической картине функции легких при астме, продемонстрировав несколько более низкие значения ОФВ1 и ФЖЕЛ при среднетяжелом варианте, что может быть связано с небольшим объемом данной выборки. В целом, изменения легочной вентиляции характеризовались генерализованной обструкцией (табл. 1).

Распространенность генотипов по полиморфизму *G63980A* гена VDR среди детей, больных БА и здоровых лиц отражена в таблице 1.

Распределение частот некоторых генотипов между группами имело значимые различия. Так, генотип

Таблица 1

Показатели легочной вентиляции у детей, больных БА, Me (25-75 перцентили)

Table 1

Indicators of pulmonary ventilation in children with asthma, Me (25-75 percentiles)

Показатели, %	Легкая n=73	Среднетяжелая n=22	Тяжелая n=59
ЖЕЛ	97,0 (83,3-104,5)	94,5 (92,5- 101,0)	91,5 (83,5-104,5)
ФЖЕЛ	74,0 (53,0-86,0)	55,0 (42,8-77,0)*	63,5 (42,0-81,0)
ОФВ1	66,5 (56,0-85,0)	53,0 (45,0-69,8)	56,5 (40,0-66,3)
МОС25	62,0 (44,0-84,3)	54,5 (39,0-70,0)	53,5 (35,5-69,0)
МОС50	66,0 (54,0-74,0)	59,0 (28,5-55,0)	41,0 (28,0-55,8)*
МОС75	58,2 (51,0-67,3)	54,0 (49,0 -58,75)	53,5 (48,0-61,5)

Примечание: * $p < 0,01$ – значимость различий по критерию Манна-Уитни с группой легкой БА.

Note: * $p < 0.01$ — significance of differences according to Mann-Whitney criterion compared with the group of mild BA.

63980 GG гена VDR встречался со значимой разницей в 4,4 раза чаще в группе пациентов с БА, составив 26,6 % против 6 % в группе здоровых лиц (OR=5,81, $\chi^2=10,73$, $p=0,005$). Частота гетерозиготного варианта полиморфного локуса 63980GA гена VDR была практически одинакова в сравниваемых когортах. Частота гомозигот варианта 63980AA гена VDR преобладала у пациентов группы контроля в 2 раза по сравнению с группой больных индивидуумов, однако данные различия не достигали статистической значимости (OR = 0,34, $\chi^2=10,73$, $p=0,005$) (табл. 2).

Исходя из полученной информации, можно предположить, что для детей с БА характерно более частое носительство генотипа GG полиморфизма G63980A гена VDR.

Частота аллельных вариантов BsmIc.IVS7 G>A в гене рецептора VDR представлена в таблице 3.

Аллель А является доминирующей у здоровых детей и в генотипах G/A и A/A составляет 94 %. Минорный аллель G, накапливаясь у детей, больных бронхиальной астмой, встречается одинаково часто с аллелем А.

Итак, при анализе полиморфизма BsmIc.IVS7 G>A гена VDR мы получили данные о более высокой частоте встречаемости аллеля G у пациентов с БА по сравнению с контрольной выборкой.

При оценке частоты встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма G63980A гена VDR мы можем

наблюдать отсутствие значимых различий у пациентов с разной степенью тяжести бронхиальной астмы (табл. 4).

Предполагая определенный вклад полиморфизма G63980A гена VDR в состояние коллагенового компонента внеклеточного матрикса и, как следствие, уменьшение площади просвета дыхательных путей мы обратили внимание на состояние основных показателей вентиляционного баланса пациентов с БА в зависимости от уточненного генотипа и тяжести заболевания.

Хочется заметить, что полученные данные дополнили наше представление о вкладе полиморфизма G63980A гена VDR в течение заболевания. Итак, рисунок 1 демонстрирует медиану значений ОФВ₁ в зависимости от генотипа при разных вариантах течения БА. Мы можем видеть, что, несмотря на практически одинаковую частоту встречаемости генотипов, наиболее низкие показатели объема форсированного выдоха зарегистрированы у носителей генотипа GG (от 43 до 63 %), самые высокие – при носительстве генотипа AA (от 62 до 76 %). Генотип GG полиморфизма G63980A гена VDR при тяжелом течении астмы был значимо связан с резким снижением ОФВ₁ до 43 % ($p<0,05$). Этот факт позволяет сделать предположение, что помимо стандартного представления об участии полиморфизма G63980A гена VDR в костном метаболизме,

Таблица 2

Распределение генотипов BsmIc.IVS7 G>A гена рецептора VDR среди детей с БА и здоровых лиц

Table 2

Distribution of BsmIc.IVS7 G>A genotype of VDR receptor gene in children with BA and in healthy individuals

Генотип	Частота встречаемости генотипа		Уровень значимости	OR		χ^2
	БА n=154	Контроль n=34		Значение	95 % ДИ	
G/G	41 (26,6 %)	2 (6 %)	0,005	5,81	1,33 – 25,31	10,73
G/A	70 (45,4 %)	14 (41 %)		1,19	0,56 – 2,53	
A/A	43 (28 %)	18 (53 %)		0,34	0,16 – 0,74	

Примечание: * p - в сравнении с группой контроля.

Note: * p – compared with the control group.

Таблица 3

Распределение аллелей BsmIc.IVS7 G>A гена рецептора VDR среди детей с БА и здоровых лиц

Table 3

Distribution of BsmIc.IVS7 G>A alleles of VDR receptor gene in children with BA and in healthy individuals

Аллель	Больные БА n=154	Контроль (n=34)	χ^2	Уровень значимости	OR	
					значение	95% - ный ДИ
Аллель G	49,4	26,5	11,77	0,0006	2,71	1,51 – 4,85
Аллель А	50,6	73,5			0,37	0,21 – 0,66

Примечание: * p - в сравнении с группой контроля.

Note: * p compared with the control group.

Таблица 4

Частота встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма G63980A гена VDR среди здоровых, лиц с легкой и тяжелой БА

Table 4

Frequency of alleles and genotypes of GDR396A polymorphism of VDR gene in healthy people, in ones with mild and severe BA

Полиморфизм исследуемых генов при легкой БА						
Полиморфизм	Генотип, аллель	Легкая БА n=73	Контроль n=34	χ^2	Уровень значимости	OR [95% ДИ]
VDR (G63980A)	GG	28,8	5,9	11,32	p=0,004	6,46 [1,42 – 29,42]
	GA	46,6	41,2			1,25 [0,55 – 2,84]
	AA	24,7	52,9			0,29 [0,12 – 0,69]
	Аллель G	52,1	26,5	12,33	p=0,0005	3,02 [1,61-5,66]
	Аллель A	47,9	73,5			0,33 [0,18-0,62]
Полиморфизм исследуемых генов при тяжелой БА						
Полиморфизм	Генотип, аллель	Тяжелая БА n=59	Контроль n=34	χ^2	Уровень значимости	OR [95 % ДИ]
VDR (G63980A)	GG	25,4	5,9	6,42	p=0,04	5,45 [1,16 – 25,55]
	GA	40,7	41,2			0,98 [0,42 – 2,31]
	AA	33,9	52,9			0,46 [0,19 – 1,08]
	Аллель G	45,8	26,5	6,77	p=0,009	2,34 [1,22 – 4,49]
	Аллель A	54,2	73,5			0,43 [0,22 – 0,82]

Примечание: χ^2 – оценка таблиц сопряжения; OR – отношение шансов; ДИ – 95% доверительный интервал отношения шансов.

Note: χ^2 – estimation of adjacency matrix; OR – odds ratio; CI – 95% confidence interval of odds ratio.

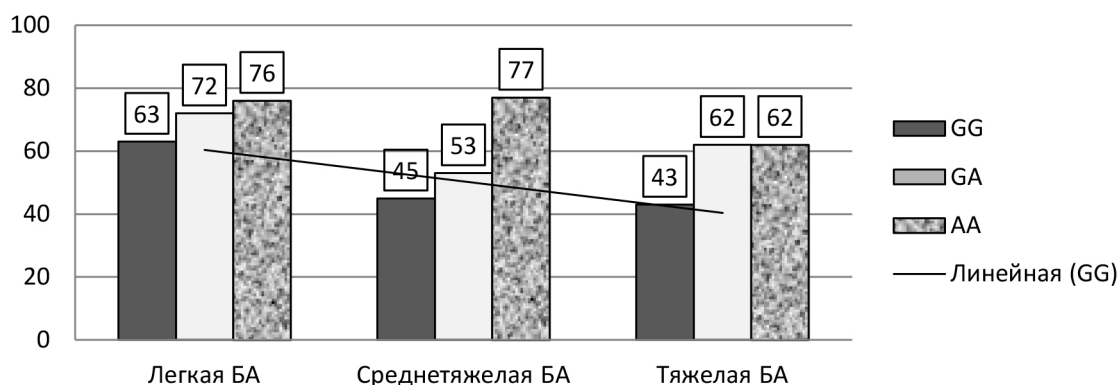


Рисунок 1. Медиана значений ОФВ1 в зависимости от генотипа полиморфизма G63980A гена VDR.

Figure 1. Median of FEV1 values, depending on genotype GDR396A polymorphism of VDR gene.

вероятно, не до конца ясны возможные межгенные взаимодействия и его влияние на экстрацеллюлярный матрикс, обуславливающие данную вентиляционную картину.

Аналогичная ситуация прослеживается при уточнении состояния показателя ФЖЕЛ. Пациенты-носители генотипа GG полиморфизма G63980A гена VDR независимо от степени тяжести астмы имеют сниже-

ние ФЖЕЛ. Генотип AA, по всей вероятности, выполняет протективную функцию, так как ФЖЕЛ данной когорты соответствует значениям условной нормы (от 67 до 79%). Значимое резкое снижение ФЖЕЛ, косвенно характеризующее дисфункцию малых дыхательных путей, ассоциировано с генотипом GG и составляет 41% при тяжелой БА против 69% при легком течении БА (p<0,05) (рис. 2).

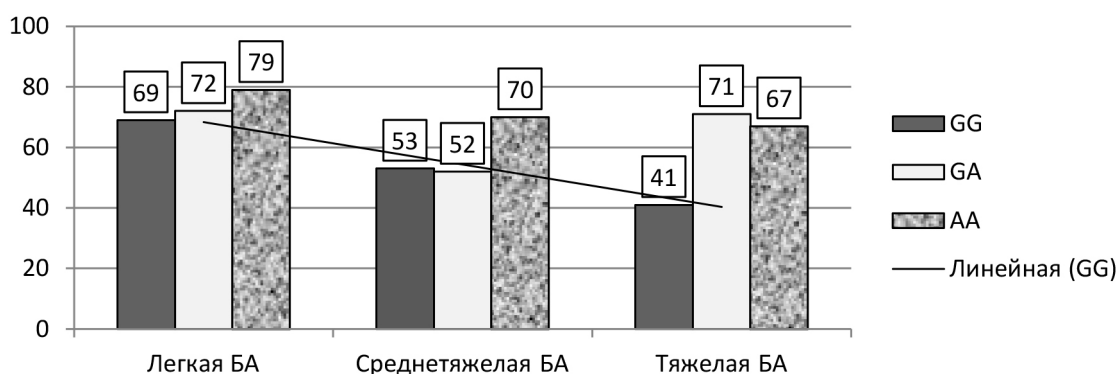


Рисунок 2. Медиана значений ФЖЕЛ в зависимости от генотипа полиморфизма G63980A гена VDR.
Figure 2. Median FVLC values, depending on genotype GDR396A polymorphism of VDR gene.

Таким образом, можно высказать предположение, что генотип GG полиморфизма G63980A гена VDR ассоциирован с вентиляционными нарушениями при бронхиальной астме. Не исключено, что данный показатель может отражать степень и обратимость структурных изменений дыхательных путей.

Полученные результаты могут быть полезны врачам-специалистам при прогнозировании выраженности нарушений легочной вентиляции.

Заключение

Проведенное исследование позволяет сделать следующие выводы:

Носительство генотипа GG полиморфизма G63980A гена VDR встречается у пациентов с бронхиальной астмой в 4,4 раза чаще, чем в контрольной группе (26,6 % против 6,0 %) (OR=5,81, $\chi^2=10,73$, $p=0,005$).

Пациенты-носители генотипа GG полиморфизма G63980A гена VDR имеют резко выраженное снижение ОФВ1 и ФЖЕЛ, что возможно указывает на необратимые изменения архитектуры стенки бронхов и позволяет расценивать его как возможный предиктор вентиляционного дисбаланса при данном заболевании.

Данные сведения помогут учитывать вовлеченность полиморфизма G63980A гена VDR при прогнозе течения бронхиальной астмы у детей.

Литература/References

- Hiraki LT, Major JM, Chen C Exploring the genetic architecture of circulating 25-hydroxyvitamin D. *Genetic Epidemiology*. 2013; 37 (1): 92-98.
- Einisman H, Reyes ML, Angulo J, Cerda J, López-Lastra M, Castro-Rodriguez JA. Vitamin D levels and vitamin D receptor gene polymorphisms in asthmatic children: a case-control study. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2015; 26(6):545-50.
- Kolluri H, Deplewski D. Dilemmas in Vitamin D Management in Children and Adolescents. *Pediatric Annals*. 2019;48(8):e298-e303.

- Caprio M, Infante M, Calanchini M, Mammi C, Fabbri AVitamin D: not just the bone. Evidence for beneficial pleiotropic extraskeletal effects. *Eat Weight Disorders*. 2017;22(1):27-41. DOI: 10.1007/s40519-016-0312-6

- Sypniewska G, Krintus M, Fulgheri G, Siodmiak J, Kuligowska-Prusinska M, Stepien-Jaszowska B25-Hydroxyvitamin D, biomarkers of eosinophilic inflammation, and airway remodeling in children with newly diagnosed untreated asthma. *Allergy and Asthma Proceedings*. 2017;38(3): 29-36. DOI: 10.2500/aap.2017.38.4026

- Громова ОА, Торшин ИЮ, Спиричев ВБ. Полногеномный анализ сайтов связывания рецептора витамина Д указывает на широкий спектр потенциальных применений витамина Д в терапии. *Медицинский совет*. 2016; (1): 12-21.[Gromova OA, Torshin IYu, Spirichev VB. Full-genomic analysis of vitamin D receptor binding sites indicates a wide range of potential applications of vitamin D in therapy. *Medical Council*. 2016; (1): 12-21. (In Russian)]

- Marino R, Misra M. Extra-Skeletal Effects of Vitamin D. *Nutrients*. 2019;(11):714-60. DOI: 10.3390/nu11071460

- Бухалко МА, Скрипченко НВ, Скрипченко ЕЮ, Имянитов ЕН. Значение полиморфизма гена рецептора витамина Д в патологии человека. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2017;62(6):23-28. [Buhalko MA, Skripchenko NV, Skripchenko EYu, Imjanitov EN. Significance of vitamin D receptor gene polymorphism in human pathology. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2017;62(6):23-28. (In Russian)] DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-6-23-28

- Майлян ЭА. Влияние генетических полиморфизмов генов системы витамина Д на сывороточный уровень 25(ОН) (обзор). *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2017;16(1):19-26. [Majljan JeA. Effect of genetic polymorphisms of vitamin D genes on serum level 25(OH) (review). *Vestnik of the Smolensk State Medical Academy*. 2017;16(1):19-26. (In Russian)]

10. Потапова НЛ, Гаймоленко ИН, Власова АН. Витамин Д и бронхиальная астма у детей. *Уральский медицинский журнал*. 2019; 6(174):83-86. [Potapova NL, Gajmolenko IN, Vlasova AN. Vitamin D and asthma in children. *Ural Medical Journal*. 2019; 174(6):83-86. (In Russian)]

11. Foong RE, Bosco A, Jones A, Gout A, Gorman S, Hart PH, Zosky GR. The effects of in utero vitamin D deficiency on airway smooth muscle mass and lung function. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 2015;53(5):664-675.

12. Ozturk Thomas G, Tutar E, Tokuc G, Oktem S. 25-hydroxy Vitamin D Levels in Pediatric Asthma Patients and its Link with Asthma Severity. *Cureus*. 2019;11(3):e4302. DOI: 10.7759/cureus.4302

13. Майлян ЭА, Резниченко НА, Майлян ДЭ. Ассоциация полиморфизма генов системы витамина Д с некоторыми заболеваниями человека. *Вятский медицинский вестник*. 2017;2(54):30-40. [Majljan JeA, Reznichenko NA, Majljan DJe. Association of vitamin D system gene polymorphism with some human diseases. *Medical Newsletter of Vyatka*. 2017;2(54):30-40. (In Russian)]

14. Пальшина АМ, Пальшина СГ, Сафонова СЛ, Пальшин ВГ. На заметку клиницисту: современный взгляд на метаболизм витамина Д и полиморфизм гена рецептора витамина Д. *Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. Серия: Медицинские науки*. 2018;3(12):34-42. [Pal'shina AM, Pal'shina SG, Safonova SL, Pal'shin VG. A

note to the Clinician: a modern look at vitamin d metabolism and vitamin d receptor gene polymorphism. *Vestnik of North-Eastern Federal University. Medical Sciences*. 2018;3(12):34-42. (In Russian)]

15. Ген-эксперт. Генетическая экспертиза. Ссылка активна на 05.05.2019. [Gene-expert. Genetic examination. Accessed May 05, 2019. (In Russian)] <http://gen-exp.ru/calculator.php>

Сведения об авторах

Потапова Наталья Леонидовна, к.м.н., доцент, Читинская государственная медицинская академия; адрес: Российская Федерация, 672000, г. Чита, ул. Горького 39а; тел.: +7(3022)354324; e-mail: nataliapotap@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9670-9211>

Гаймоленко Инесса Никандровна, д.м.н., профессор, Читинская государственная медицинская академия; адрес: Российская Федерация, 672000, г. Чита, ул. Горького 39а; тел.: +7(3022)354324; e-mail: ingaim@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8771-5230>

Страмбовская Наталья Николаевна, к.м.н., доцент, Региональный сосудистый центр ГБУЗ Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко; адрес: Российская Федерация, 670031, г. Улан-Удэ, ул. Павлова, 12; тел.: 8(3012)20-02-56; e-mail: strambovskaia@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4288-2895>

Author information

Natalya L. Potapova, Cand.Med.Sci., Associate Professor, Chita State Medical Academy, Address: 39a, Gorkiy Str., Chita, Russian Federation 672000; Phone: +7(3022)354324; e-mail: nataliapotap@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9670-9211>

Inessa N. Gaymolenko, Dr.Med.Sci., Professor, Chita State Medical Academy, Address: 39a, Gorkiy Str., Chita, Russian Federation 672000; Phone: +7(3022)354324; e-mail: ingaim@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8771-5230>

Natalya N. Strambovskaia, Cand.Med.Sci., Associate Professor, head of the regional vascular center GBUZ Republican clinical hospital named after N. A. Semashko; Address: 12, Pavlova Str., Ulan-Ude, Russian Federation 670031; Phone: +7(3012)200256; e-mail: strambovskaia@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4288-2895>

Дата поступления 06.11.2019 г.
Дата рецензирования 11.12.2019 г.
Принята к печати 13.12.2019 г.

Received 06 November 2019
Revision Received 11 December 2019
Accepted 13 December 2019



This work is licensed under the Creative Commons Attribution 4.0 International License. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.