

Министерство здравоохранения Республики
НЕКОММЕРЧЕСКОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО
«ЗАПАДНО-КАЗАХСТАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ МАРАТА
ОСПАНОВА»
(НАО «ЗКМУ им. М. ОСПАНОВА»)

УДК: 616.391-053.2-07-085(574)

МРНТИ: 76.29.49

№ гос.регистрации 0121РК00543



УТВЕРЖДАЮ

Президент Правления - Ректора
НАО «ЗКМУ» им. М. Оспанова
Э.К. Исмагулова
2021 год

ОТЧЕТ

О НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ Д-
ВИТАМИННОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ ДО ГОДА В
КАЗАХСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ
(заключительный)

Руководитель НИР
д.м.н., профессор

Жумалина А.К.

Актобе 2021

СПИСОК ИСПОЛНИТЕЛЕЙ

Руководитель НТП д.м.н., профессор	 28.10.2021	Жумалина А.К. (введение, заключение)
Исполнители:		
д.м.н., профессор	 28.10.2021	Тусупкалиев Б.Т. (разделы 1, 2, заключение)
ассистент	 28.10.2021	Ким И.С. (разделы 3, 4)

РЕФЕРАТ

Отчет 41с., 8 таблиц, 12 рис., 22 источн., 4 прил.

ДЕТИ ДО ГОДА, ФИЗИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ, КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ, МЕТАБОЛИЗМ КОСТНОЙ ТКАНИ, D-ВИТАМИННЫЙ СТАТУС.

Объект исследования – Дети до 1 года казахской популяции

Цель исследования: Изучить D-витаминный статус у детей до года и провести оценку воздействия недостаточности витамина D в корреляции с генетическими факторами и способы коррекции.

Методы исследований: В соответствии с целью и задачами проекта обследованы 100 детей до года, находящихся в роддомах и детских клиниках г. Актобе с использованием следующих методик: Клинико-анамнестического исследования, определение в сыворотке крови витамина D, исследование на генетические маркеры.

В ходе выполнения НИР получены следующие научные результаты: у 80,2% матерей обследуемой группы выявлены отклонения в состоянии здоровья. Доказано, что наличие у матерей инфекционно-воспалительных заболеваний до и во время беременности, а также отсутствие D-витаминной профилактики повышает риск формирования D витаминной недостаточности и дефицита у их детей, соответственно, в 2,5 (OR=2,4 ДИ95% [1,1÷4,8]); 4 (OR=4,2 ДИ95% [1,9÷9,1]) раза.

Остеопения обусловлена неблагоприятными факторами антенатального и постнатального периода: осложненным течением настоящей беременности (AR=34,9%; p=0,01); ранним нерациональным искусственным вскармливанием (AR=42,3%; p=0,03); перенесенным на первом году жизни рахитом (AR=38,1%; p=0,02).

Пренатальное применение ВМП (витаминно-минеральный комплекс) у 24 женщин (18,5%) во время беременности отсутствовала полностью. Средний срок прекращения D-витаминной профилактики составлял 12,4±1,7 месяцев.

Средний уровень обеспеченности витамином D детей соответствовал недостаточности витамина D и составил в среднем 20,16 ±1,7 нг/мл. Введение прикорма увеличивало шансы нормализации уровня витамина D в 5 раз. Выявлено, что характер связи между генотипами T/T и T/C гена VDR и изменением концентрации витамина D ниже нормального значения наблюдается относительно сильный, что доказывает наличие прямой взаимосвязи между уровнем витамина D и риском развития патологии костной системы детей (F >0,05 ед.).

Область применения результатов: педиатрия, неонатология.

Рекомендовано: Детям с антенатальным дефицитом кальция целесообразно в период новорожденности исследовать минеральный обмен и маркеры костного ремоделирования на первом году жизни – костную прочность. Детям у матерей групп риска по дефициту кальция профилактику нарушений минерального обмена, линейного роста, костной прочности, деформаций скелета и развития рахита, необходимо осуществлять витамином D совместно с препаратами кальция. Пересмотреть профилактическую и лечебную дозу витамина D у детей до года казахской популяции.

Практическая значимость работы: прием матерью препаратов кальция и витамина D с первого триместра беременности положительно влияет на костную прочность скелета ребенка, снижает выраженность симптомов рахита и риск нарушений минерального обмена у младенцев. Прием препаратов кальция (1000 мг) и витамина D (400 МЕ), начиная с первого триместра, положительно влияет на качество кости матери и ребенка.

Доказано наличие прямой взаимосвязи между уровнем витамина D и риском развития патологии костной системы детей (F >0,05 ед.). Использование полученных результатов работы способствует снижению риска развития костной патологии у детей.

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6
ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ.....	8
Материалы и методы исследования.....	8
Результаты исследования.....	11
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	23
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	25
ПРИЛОЖЕНИЯ А Анкета.....	27
ПРИЛОЖЕНИЯ Б Индивидуальная регистрационная карта	28
ПРИЛОЖЕНИЯ В Календарный план.....	29
ПРИЛОЖЕНИЯ Г Перечень Научной продукции.....	32

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

В этом отчете о НИР используются следующие сокращения и обозначения:

ФР – физическое развитие

Кцт – кальцитонин

ИМТ – индекс массы тела

МПК – минеральная плотность кости (костной ткани)

МТ – масса тела

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ЭДТА – этилендиаминтетрауксуная кислота

ОЦС - относительная центробежная сила

ВМП- витаминно-минеральный комплекс

ГВ – грудное вскармливание

ИВ – искусственное вскармливание

ЦМВ –цитомегаловирус

ВПГ – вирус простого герпеса

ВВЕДЕНИЕ

В последнее время все большее внимание уделяют проблемам минерального обмена, остеопениям. Считается, что состояние костной ткани – это показатель, отражающий общее развитие ребенка, его функциональный статус, а также уровень здоровья в целом. Динамика костной массы человека характеризуется нарастанием ее в детском возрасте с достижением максимума к двадцати годам, затем ее стабилизацией и прогрессивной потерей после 35 лет, что приводит в итоге к развитию остеопороза [1,2,3]. Распространенность заболевания велика, так, в США остеопорозом страдает около 10 млн. человек, а снижение костной массы наблюдается ещё у 18 миллионов [4], по данным Центра здоровья детей (Москва) при денситометрии, проведенной у 1000 детей в возрасте 7–15 лет, у 40% обследованных было установлено снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) [5]. По данным исследования в Западном Казахстане среди 396 условно здоровых детей в возрасте 12-17 лет остеопения была выявлена в 70% случаев [6,7]. Выделяют критические периоды развития, когда высокая активность биологических процессов на фоне линейного роста и дифференцировки костной ткани сопровождается у детей ускоренным ремоделированием (резорбцией и формированием кости).

Критические периоды характеризуются высокими темпами роста костей скелета и характерны для детей первого года жизни, для детей в возрасте 5-7 лет и в периоде пубертата. [8]. В связи с этим, большое значение придается оценке состояния костного здоровья в зависимости от возраста, особенно в критические периоды роста, одним из которых, являются первый год жизни, куда входит период новорожденности [9,10]. Высокая частота остеопенических состояний у детей определяет актуальность изучения костного метаболизма. Обсуждается роль генетических факторов, модулирующих риски развития нарушений фосфорно-кальциевого обмена. Исследования иностранных авторов на близнецах показали, что уровень 25 (ОН) D в сыворотки крови имеет непосредственное влияние на генетические факторы [11]. Вклад генотипа в колебания сывороточных показателей 25(ОН) D составляет от 23-43% до 77-80%. [12]. В качестве основных генов кандидатов, мутации в которых влияют на концентрации 25(ОН) D, определены гены GC фВР, CYP24A1, CYP2R1, CYP27B1, VDR, NADSYN1/DHCR7 [13,14,15,16].

Нами выдвигается гипотеза, оценить возможную взаимосвязь генетических факторов и содержанием показателей костного метаболизма, что может иметь важное практическое значение для выявления детей, подверженных риску дефицита витамина D, изменениям костного метаболизма и индивидуализации лечебно-профилактических мероприятий. Учитывая, что подобные исследования не проводились у детей в казахской

популяции, перспективным является изучение у них зависимости процессов ремоделирования кости и генотипа. В связи с этим данное исследование является актуальным с точки зрения проведения молекулярно-генетического тестирования – VDR (rs1544410, rs2228570), RANKL (rs9594738, rs9594759), с изучением распределения частот аллелей и генотипов по полиморфизмам, анализа взаимосвязи молекулярно-генетических маркеров с показателями костного метаболизма и разработке алгоритма диагностики.

Цель: Изучить D- витаминный статус и особенности аллельного полиморфизма генов - VDR (rs1544410, rs2228570), RANKL (rs9594738, rs9594759) у детей казахской популяции

Задачи:

- 1) Провести комплексные исследования D витаминного статуса у детей до года в казахской популяции
- 2) Определить частоту аллельных вариантов генов VDR (rs1544410, rs2228570), RANKL (rs9594738, rs9594759,) у детей до года казахской популяции
- 3) Изучить связь между наличием аллельного полиморфизма генов VDR (rs1544410, rs2228570), RANKL (rs9594738, rs9594759,) и степенью недостаточности и дефицита витамина D у детей до года казахской популяции
- 4) Оценить роль определения полиморфизма генов VDR (rs1544410, rs2228570), RANKL (rs9594738, rs9594759,) в диагностике костного здоровья у детей до года казахской популяции

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ ОТЧЕТА О НИР

1 Общая характеристика исследования

Материалы и методы: В соответствии с целью исследования обследованы 100 детей в казахской популяции, рожденных и проживающих в г. Актобе.

Дизайн: описательное одномоментное поперечное исследование.

Аналитическая часть исследования осуществлялась на базе кафедры детских болезней №1 с неонатологией «ЗКМУ» имени Марата Оспанова.

Критерии включения: «практически» здоровые дети от 0 - 12 месяцев, (1,2 группы здоровья) [Приказ № 145 от 16 марта 2011 года] в удовлетворительном состоянии на момент исследования, без генетических синдромов, при наличии подписанного родителями или законными представителями информированного согласия.

Критерии исключения: дети, принимающие витамин D в лечебной дозе, наличие наследственных заболеваний, тяжелых хронических соматических заболеваний, инвалидность по другим заболеваниям, недоношенность, возраст старше 1 года.

Клинико-anamnestическое исследование включало: анализ анамнестических данных детей, анкетирование родителей, оценку инициального состояния здоровья ребенка.

На каждого ребенка, включённого в исследование, была заведена индивидуальная регистрационная карта (Приложение Б)

Для определения принадлежности ребенка к казахской популяции, родителями заполнялась анкета, утвержденная терминкомом ЗКМУ имени Марата Оспанова. При использовании анкеты конфликта интересов не имелось (Приложение А).

Биохимическое исследование крови проводилось в лаборатории "ОЛИМП" по адресу пр. Алии Молдагуловой 57, в г. Актобе. Забор сыворотки крови осуществлялся в условиях процедурного кабинета, с соблюдением общепринятых правил забора крови из вены для ее биохимического анализа. Кабинеты были оснащены всем необходимым, согласно приказам, для данной процедуры – стерильными одноразовыми шприцами с иглами; стерильными лотками с ватными шариками и пинцетом; жгутом, резиновой подушечкой и дезинфицирующими салфетками, стерильными пробирками, лотком для использованного материала. Забор крови будет производился натошак. Были использованы вакуумные системы VACUETTE® с желтой крышкой. Их объем составляет 5 мл. В них в заводских условиях помещен активатор свертывания, для снижения вероятности гемолиза и вспенивания образца. После забора крови, согласно официальной инструкции к вакуумным системам, медицинская сестра, переворачивала пробирку вверх дном 5-6 раз, смешивала набранную сыворотку с гелем-активатором. Далее медицинский персонал

помещает пробирки в центрифугу, при ускорении 1800g относительная центробежная сила (ОЦС) в течение 10 минут при комнатной температуре. Далее пробы с менее чем 0,5 мл сыворотки подвергались замораживанию при температуре -20 °С. Далее, соблюдая температурный режим, пробирки с биоматериалом отправлялись в централизованную лабораторию.

Методы: Д витамин-электрохемилюминесцентный иммуноанализ (ECLIA) согласно критериям Международного общества эндокринологов, обеспеченность витамином D (рекомендуемый уровень) диагностируется при значении 25(OH)D 30–80 нг/мл, недостаточность — при 20–30 нг/мл, дефицит — при 10–19 нг/мл, тяжелый дефицит — при значении менее 10 нг/мл [19]. Исследование на генетические маркеры будет проводиться по 4 полиморфизмам VDR (rs1544410, rs2228570), RANKL (rs 9594738, rs9594759) Биоматериал для исследования: цельная кровь (2 мл), взятая с ЭДТА(этилендиаминтетрауксуная кислота).

Метод определения: ПЦР и рестрикционный анализ. Будет определяться при помощи метода ПЦР «в реальном времени» с использованием примыкающих флуоресцентно-меченых проб (kissingprobes) путем измерения температуры плавления проб после амплификации (meltingcurveanalysis), будет проводится с помощью детектирующего амплификатора «ДТ прайм» (Научно практический центр ЗКМУ имени Марата Оспанова).

Методы статистической обработки, применяемые в работе для оценки достоверности результатов, проводились в Microsoft Excel с помощью сводных таблиц и описательных статистик из подключаемого пакета анализа Statistika 10.0 для персонального компьютера. Описательный анализ включал определение среднего арифметического значения, стандартного отклонения, ошибки среднего значения (m) при вычислении критерия Стьюдента. Использовали известные графические приемы для выражения статистических данных. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез в исследовании принимался равным 0,05. Для оценки категориальных признаков значения ассоциативных показателей — абсолютного риска (AR), относительного риска (RR), отношения шансов (OR).

Были обследованы 100 детей в возрасте до 1 года, из которых 60 мальчика и 40 девочек.

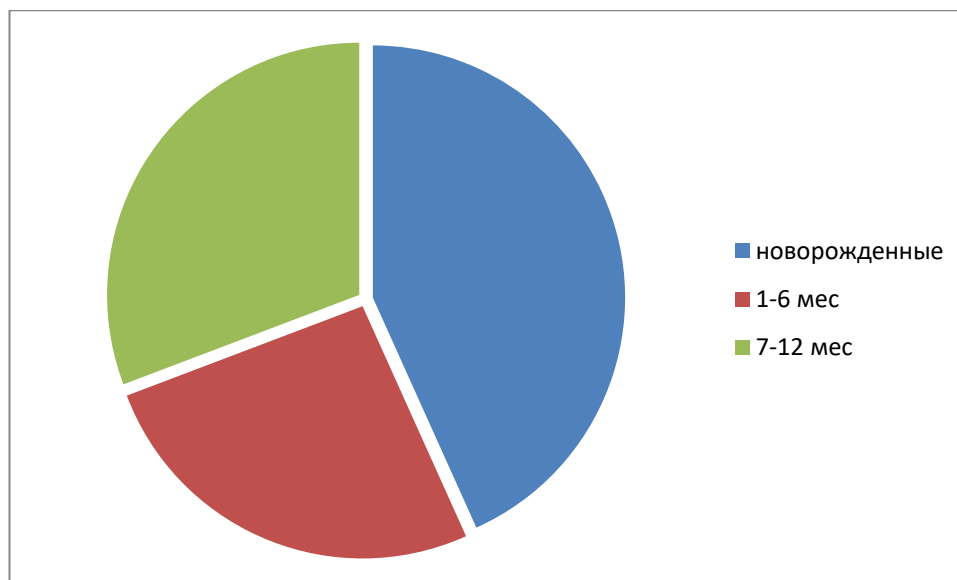


Рисунок 1 – Возрастная структура обследованных детей

Все обследованные дети были распределены по группам, в соответствии, с чем 1 группа была представлена детьми от 0-до 28 дней (новорожденные), 2 группу составили дети в возрасте от 1 до 6 месяцев, в 3 группу вошли дети старше 6 месяцев. Формирование возрастных групп обследованных детей было выполнено с учетом особенностей экзогенного поступления витамина D (рисунок 1). В частности, в 1 группе детей предполагается наличие прямой зависимости содержания витамина D от аналогичного материнского показателя. Количественное содержание витамина D во второй группе обследованных не зависит от экзогенных поступлений, т.к. дети данной возрастной группы не получают продукты прикорма. В 3 группе, представленной детьми старше 6 месяцев, предполагается дополнительное поступление витамина D с продуктами прикорма, в соответствии с содержанием Национальной программы оптимизации вскармливания детей первого года жизни.

2 Результаты и обсуждение

Исследование анамнеза показало, что большинство (80,2%) матерей обследуемой группы имели отклонения в состоянии здоровья. В структуре патологии матерей преобладали инфекционно-воспалительные заболевания (50%, n=30): хронические аднекситы, внутриматочные инфекции (микоплазмоз, хламидиоз), носительство герпетической инфекции (ЦМВ, ВПГ 1 типа, во время настоящей беременности — гестационные пиелонефриты, ОРЗ (синуситы, ангины, фарингиты). Большинство женщин (70,8%) находились в активном репродуктивном возрасте: каждый второй (49,2%) ребенок родился от 1 беременности; 76,2% детей — от доношенной беременности. Настоящая беременность сопровождалась анемией — у 68,9 %; сопровождалась ОРЗ — у 30,6%. Пренатальное применение ВМП (витамино-минеральный комплекс) у 24 женщин (18,5%) во время беременности отсутствовала полностью; остальные (n=57; 81,5%) в 20,2% (n=14) женщины получали только препараты кальция; в 35,7% (n=25) — комбинации ВМК с препаратами кальция; в 25,6% (n=32) — только ВМК. Пренатальная профилактика проводилась ВМК и препаратами кальция в 81,5% случаев. Постнатальная профилактика препаратами витамина D после 1-го года прекращалась; Средний срок прекращения D-витаминной профилактики составлял 12,4±1,7 месяцев. В 86,2% случаев профилактическая доза витамина D составляла 500 МЕ, у 13,8 % детей — 1000 МЕ.

Анализ развития и здоровья детей выявил, что ФР соответствовало паспортному возрасту у большинства (63,8%) обследованных; отставание в ФР наиболее часто регистрировалось во 2-м полугодии жизни в 13,8%. ФР было гармоничным у 62,3%, дисгармоничным — в 29,2%, резко дисгармоничный — в 8,5%. Треть детей (31,5%; n=22) имели позднее прорезывание зубов.

Обеспеченность витамином D детей

Среднее содержание витамина D в сыворотке крови в основной группе у обследуемых детей составило 20,16 ±1,7 нг/мл, что соответствовало недостаточности витамина D (таблица 1, рисунок. 2).

Таблица 1 – Содержание витамина D в сыворотке крови у обследуемых детей

25 (ОН)D Нг/мл	У всех детей	До 1 месяца	2-6 месяцев	7-12 месяцев	P
M±m	20,16±1.7	17,5±1.45	12,3±2,7	43.54±1,7	*

Примечание* P1-3, 1-4 <0,001

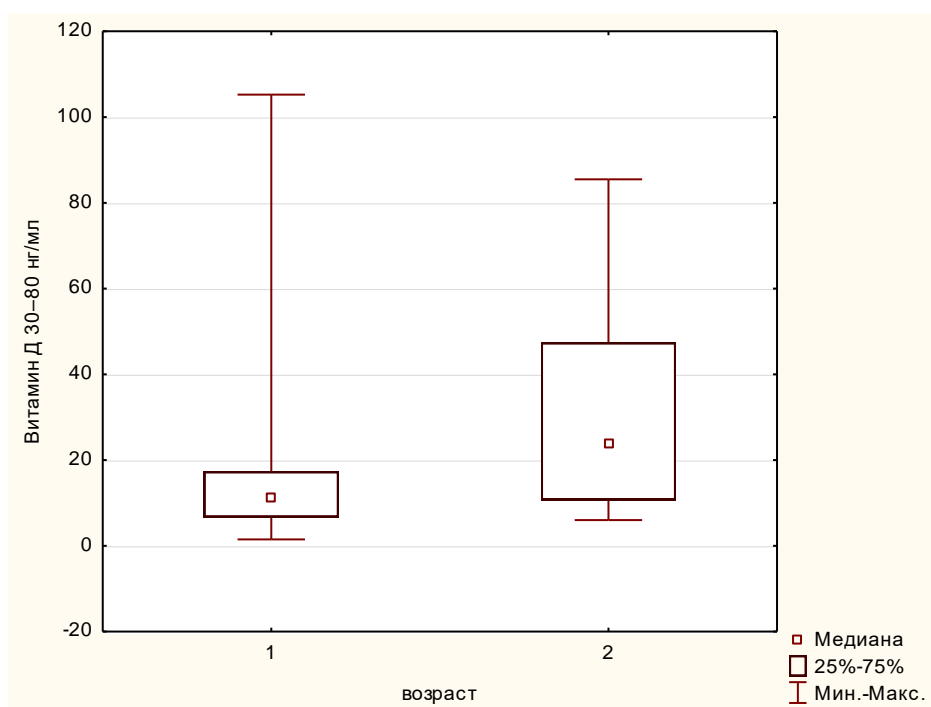


Рисунок 2 – Содержание витамина D в зависимости от возраста

Анализ частотного распределения обеспеченности выявил нормальный уровень витамина D лишь у 21,8 %, дефицит – у 59,2 % и недостаточность – у 19 % детей. Выявлена высокая частота дефицита витамина D у детей от 2 месяцев до 6 месяцев и до 1-го месяца (по 41,8 %, соответственно). На 1-м году 18,6 % детей имели нормальную обеспеченность витамином D (таблица 2).

Таблица 2 – Частота встречаемости нормальной обеспеченности, недостаточности и дефицита витамина D у обследуемых детей

25 (ОН)D Нг/мл	У всех детей 70 детей	До 0-6 месяцев	7-12 месяцев	P
		35 детей	35 детей	
		1	2	
Норма	21,8 % (15)	9,1 % (3)	77,8% (27)	*
Недостаточность	19 % (14)	-	22,2 % (8)	
Дефицит	59,2 % (41)	90,9% (32)		

P*1-2 <0,001

Обеспеченность витамином D в зависимости от вида вскармливания.

В зависимости от вида вскармливания дети были разделены на 4 группы: 1 группа— ГВ — n=38 (54,3 %); 2 группа — ИВ — n=10 (14,3 %); 3 группа — Г+ИВ — n=16(22,8 %); 4 группа — И+ИВ — n=5 (7,14 %) (рисунок 3).



Рисунок 3 – Обеспеченность витамином D от вида вскармливания

Содержание витамина D в сыворотке крови у детей в группах ГВ, Г+П, было нормальным и не имело достоверных различий, соответственно $35,20 \pm 11,7$; $42,7 \pm 3,05$ нг/мл; у детей, находившихся на искусственном вскармливании, соответствовало недостаточности — $21,9 \pm 2,744$ нг/мл. Выявлена высокая частота нормальной обеспеченности витамином D в группах, получавших прикормы, от вида вскармливания — Г+П ($42,7 \pm 3,05$ нг/мл); но низкая И+П — ($15,34 \pm 1,096$ нг/мл). Частота дефицита витамина D была максимальной в группах детей без прикормов и в группе И+П (рисунок 4).

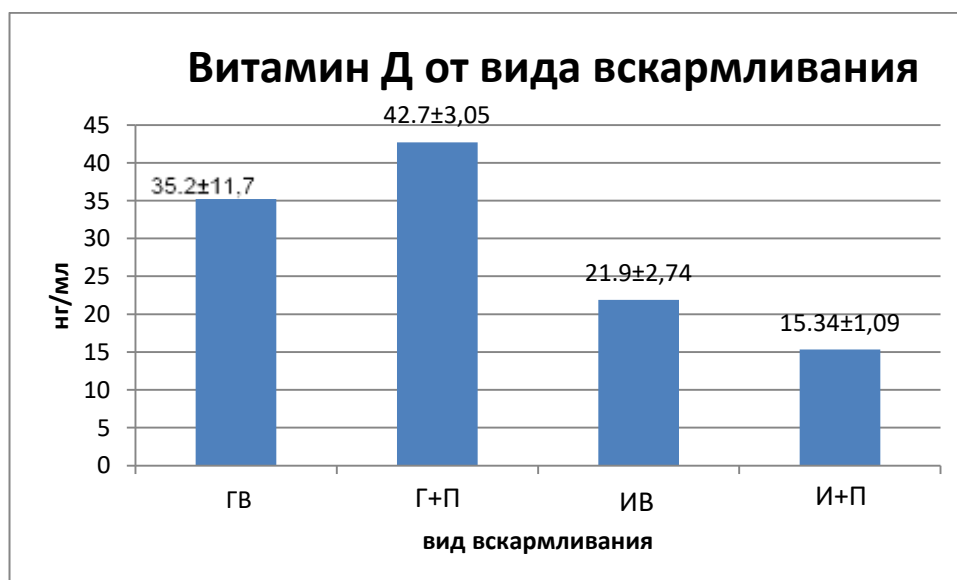


Рисунок 4 – Содержание витамина D от вида вскармливания

Таким образом, введение прикорма увеличивало шансы нормализации уровня витамина Д в 5 раз. При ГВ + ГП (OR=5,6; ДИ 95% [2,46÷12,8]) и при ИВ + ИП — в 4 раза (OR=4,0; ДИ 95% [0,87÷18,25])

Обеспеченность витамином D в зависимости от наличия/отсутствия D витаминной профилактики.

Низкая обеспеченность витамином D выявлялась чаще у детей без D-витаминной профилактики по сравнению с детьми с профилактикой на 1-м году жизни (n=37), соответственно 52,8% и 41,4%; p<0,01; Таким образом, при отсутствии D-витаминной профилактики на первых 6-ти месяцах выявляется риск развития низкой обеспеченности витамином D (20,38±0,784 нг/мл), чем при проведении профилактики (35,70±1,700 нг/мл) p<0,01 (таблица 3).

Таблица 3 – Обеспеченность витамином D в зависимости от D витаминной профилактики

25 (ОН)D Нг/мл	Профилактическая доза витамина Д			P
	500МЕ ,n=23	1000 МЕ,n=10	Не получали	
	1	2	3	
M±m	35,70±1,700	33,169±4,37	20,38±0,784	P 1-3<0,001 P1-2<0,001

Обеспеченность витамином D детей и здоровье матери.

Среди детей, рожденных от матерей с отклонениями в состоянии здоровья, 57,1% (n=40) имели низкую обеспеченность витамином D.

Среди детей, рожденных от матерей, не имевших заболеваний инфекционно-воспалительного характера, D-витаминная недостаточность встречалась в 42,9% случаев (n=35).

Таким образом, вероятность низкой обеспеченности витамином D ребенка возрастала в 1,6 раза, если мать имела инфекционно-воспалительные заболевания во время и до беременности (OR=1,6 ДИ 95% [1,8÷7,3]).

Расчет этиологической фракции показал, что если инфекционно-воспалительные заболевания женщины до и во время беременности являются причинно значимым фактором низкой обеспеченности витамином D детей в постнатальном периоде, то у 1,3% (AR%=1,3%) этих детей D-витаминная недостаточность изолированно связана с патологией у матери (таблица 4).

Таблица 4 – Связь уровня обеспеченности витамином D у детей с наличием инфекционного анамнеза у матери

Патология Беременной женщины	Снижение витамина D		AP ДИ 95%	Стандар тная ошибка S	RR ДИ 95%	OR ДИ 95%	AR%
	N	%					
Низкая обеспеченность витамина D (дефицит + недостаточность, n=70)							
Есть, n=65	40	61,5	21,5	0.345	[1,8÷7,3]	1,6	1,3
Нет, n=5	35	40	5,3÷37,7				

Обеспеченность витамином D и состояние здоровья детей

Анализ встречаемости «традиционных» для рахитического процесса симптомов – облысения затылочной области, позднего прорезывания зубов — при разном уровне обеспеченности витамином D выявил отсутствие связи между наличием этих симптомов и дефицитом витамина D. Напротив, облысение затылочной области чаще встречалось при нормальном уровне 25(OH)D в сыворотке крови, чем при низком (соответственно 66,7% и 33,3%), позднее прорезывание зубов — достоверно чаще при нормальной обеспеченности, чем при дефиците или низкой обеспеченности витамином D (78% и 12,2%; $p<0,01$; 78% и 21,9%; $p<0,01$)

У 100 детей было проведено молекулярно-генетическое исследование с определением следующих генных полиморфизмов: VDR rs1544410, VDR rs2228570, RANKL rs9594738, RANKL rs9594759. VDR rs1544410, также известный как полиморфизм BsmI (A<G) играет роль в нарушении метаболизма и снижении чувствительности к витамину D. VDR принадлежит ключевая роль в остеогенезе и минеральном обмене. В ряде исследований показана ассоциация полиморфизма VDR с возникновением переломов. Ген VDR кодирует ядерный гормональный рецептор витамина D3. Этот рецептор также функционирует в качестве рецепторов для вторичной желчной кислоты – литохолевой кислоты. Рецептор принадлежит к семейству трансактивных регуляторных факторов транскрипции и имеет сходство между последовательностями с рецепторами стероидных и тиреоидных гормонов. Последующие мишени этого ядерного гормонального рецептора главным образом участвуют в минеральном обмене, хотя рецептор регулирует целый ряд других метаболических путей, например, тех которые участвуют в иммунном ответе и раке. Мутации в этом гене связаны со II типом витамин

D-резистентного рахита. Однонуклеотидный полиморфизм в старт-кодоне приводит к смещению инициаторного кодона на три кодона от начала. В результате альтернативного сплайсинга образуются несколько вариантов транскриптов, кодирующих различные белки. Витамин D-рецепторы экспрессируются в кишечнике, щитовидной железе и почках и играют жизненно важную функцию в гомеостазе кальция. Наследственные мутации в гене VDR приводят к рахиту, который характеризуется мышечной слабостью, отставанием в росте, деформацией костей и вторичным гиперпаратиреозом. Человеческий ген, кодирующий рецептор витамина D локализован на хромосоме 12q12-q14.

Тип наследования мутации: аутосомно-доминантный (встречается у мужчин и женщин с одинаковой частотой, для развития заболевания достаточно унаследовать 1 мутантный вариант гена от одного из родителей, вероятность возникновения болезни у детей составляет 50 %).

У носителей варианта А данного полиморфизма наблюдается повышенный риск нарушений низкой минеральной плотности костной ткани, что приводит к ухудшению его механических свойств.

G- Снижение риска нарушений низкой минеральной плотности костной ткани.

У 17% детей был выявлен мутационный ген VDR rs1544410 (рисунок 5).

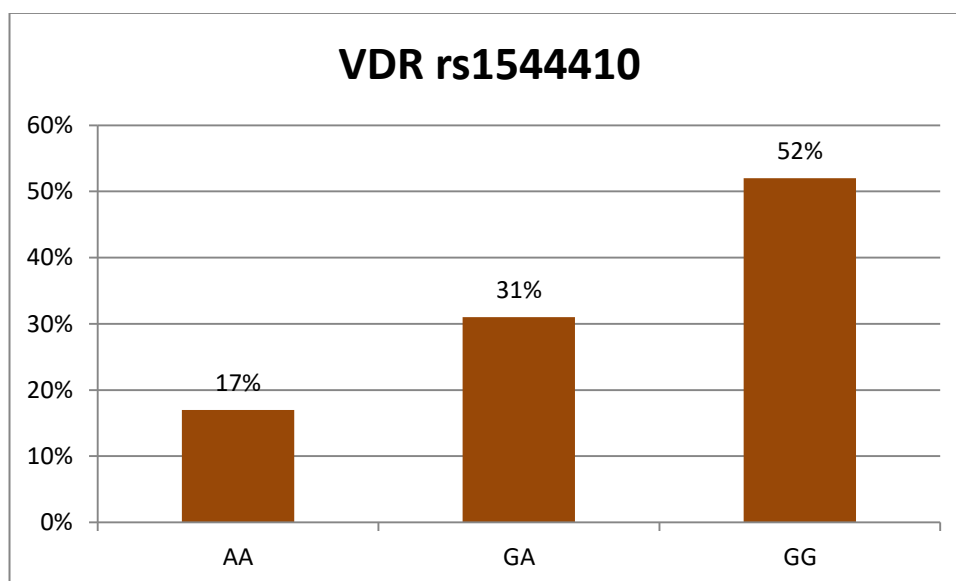


Рисунок 5–Распределение аллельного варианта полиморфизма гена VDR rs1544410 среди обследуемых детей

VDR rs2228570C<T расположена в гене VDR и представляет собой однонуклеотидную замену "C" на "T" в позиции 47,879,112 в хромосоме 12. У носителей варианта T повышенный риск нарушений низкой минеральной плотности костной ткани.С –

сниженный риск нарушений низкой минеральной плотности костной ткани. VDR rs2228570 дефектный ген был у 4% (рисунок 6).

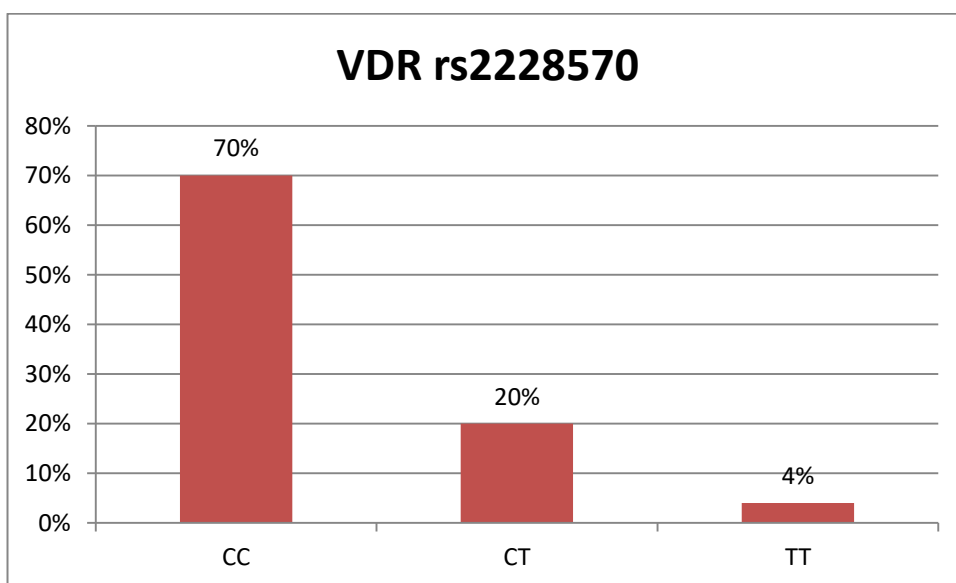


Рисунок 6–Распределение аллельного варианта полиморфизма гена VDR rs2228570 среди обследуемых детей

RANKL rs9594738C>T. Лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа-B. Его основная функция – стимуляция клеток, разрушающих костную ткань (остеокластов) и угнетение их апоптоза. У носителей варианта T данного полиморфизма наблюдается повышенная восприимчивость к изменениям минеральной плотности костной ткани. У носителей варианта C данного полиморфизма риск не ассоциирован. RANKL rs9594738 был выявлен у 28% (рисунок 7).

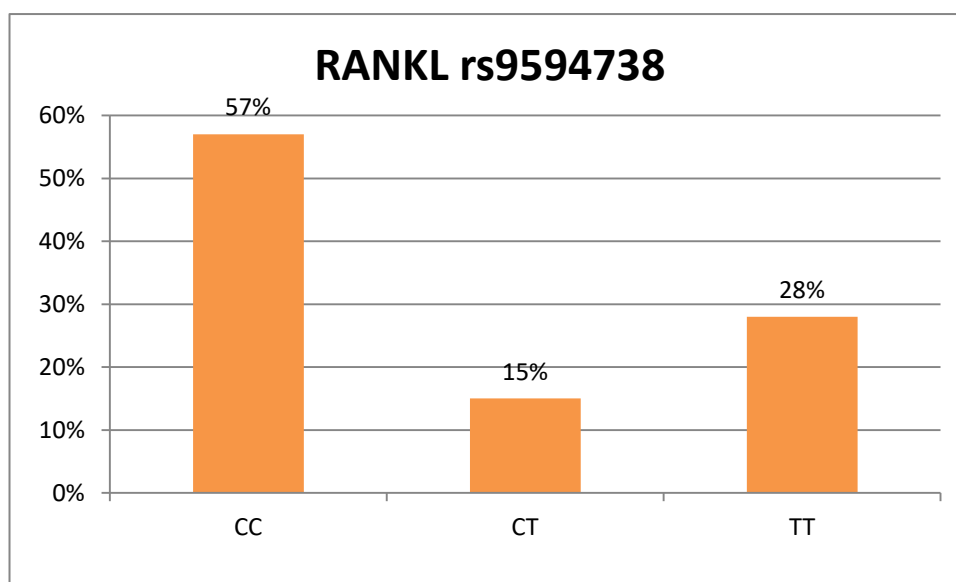


Рисунок 7–Распределение аллельного варианта RANKL rs 9594738 полиморфизма гена среди обследуемых детей

RANKL rs9594759C>T. Его основная функция – нарушение ремоделирования костной ткани. Ассоциирован с остеопорозом. У носителей варианта Т повышает восприимчивость к изменениям минеральной плотности костной ткани. У носителей варианта С данного полиморфизма риск не ассоциирован. RANKL rs9594759генотип ТТ был выявлен у 28% (рисунок 8)

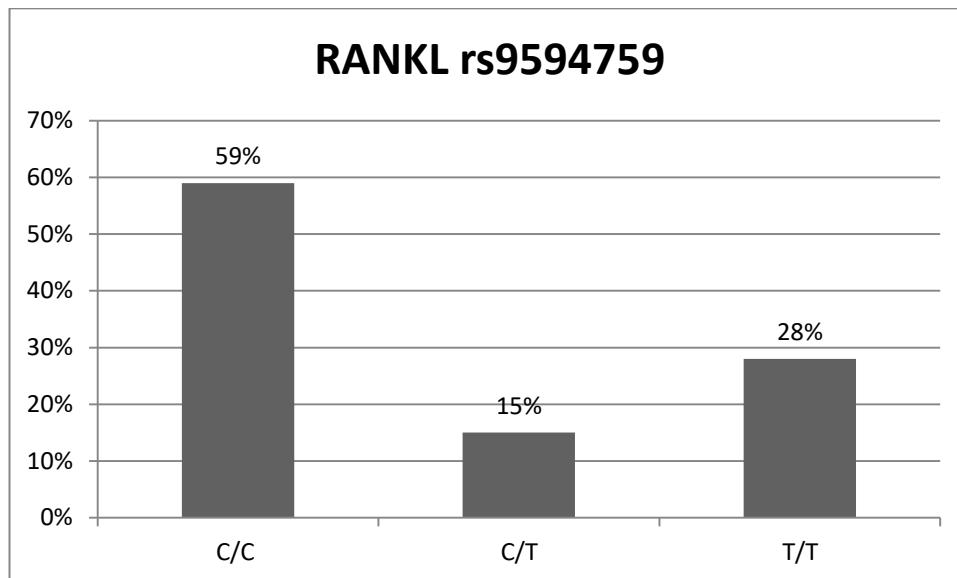


Рисунок 8–Распределение аллельного варианта RANKL rs9594759 полиморфизма гена среди обследуемых детей

При обследовании 100 детей было зафиксировано, что у (78%) ребенка отмечалось снижение уровня витамина D (в соответствии с референсными значениями) [18], среди которых у 69 (85,1%) был выявлен дефицит, а у 12 (14,8%) констатирована недостаточность витамина D. Согласно концентрации витамина D дети были распределены в 3 группы. 1 норма от 30,0 до 75,0, 2 группа-с недостаточностью витамина D, 3 группа дети с дефицитом витамина D

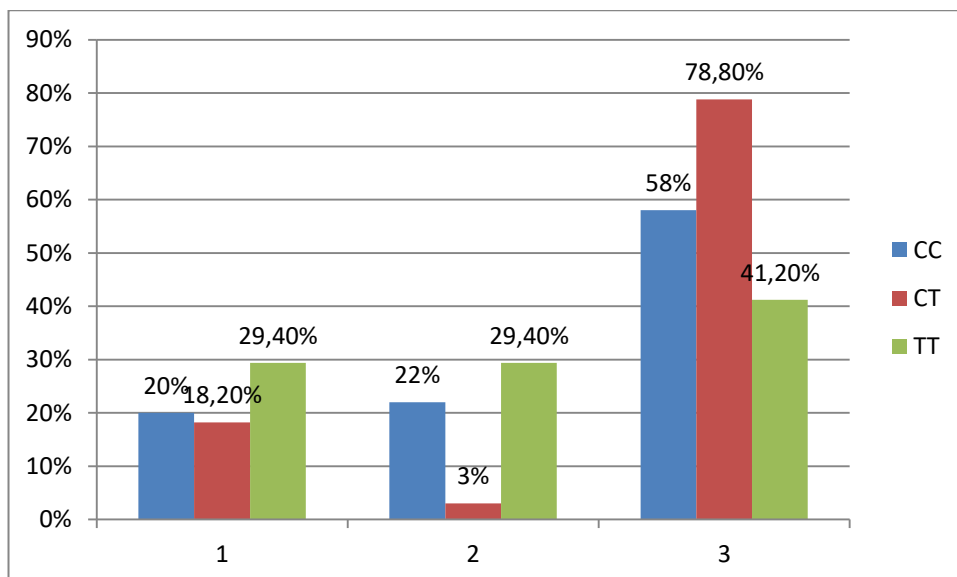


Рисунок 9 – Содержание витамина D в зависимости от RANKL rs9594759

У детей, имеющих RANKL rs9594759 с генотип C/C нормальные показатели витамина D отмечались в 20% случаев, недостаточность – в 22%, дефицит – в 58% случаев. При генотипе C/T: норма витамина D в 18,2%, недостаточность – в 3,0%, дефицит – в 78,8% случаев. T/T: норма – в 29,4%, недостаточность – в 29,4%, дефицит – в 41,2% случаев (рисунок 9).

RANKL rs9594738 с генотипом C/C нормальные показатели витамина D отмечались в 22,8%, недостаточность – в 19,2%, дефицит – в 57,8% случаев. C/T: норма – в 25,0%, недостаточность – в 21,4%, дефицит – в 53,5% случаев. T/T: норма – в 6,6%, дефицит – в 93,3% случаев (рисунок 10)

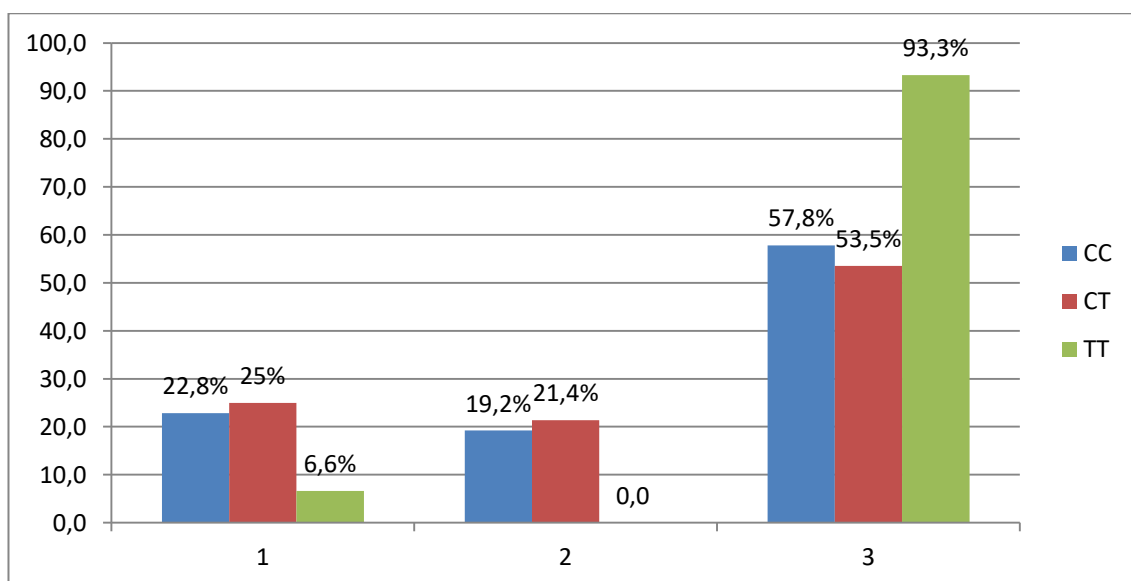


Рисунок 10 – Содержание витамина D в зависимости RANKL rs9594738

VDR rs2228570 с генотипом C/C нормальные показатели витамина D – в 13,4%, недостаточность – в 21,1%, дефицит – в 65,3 случаев. C/T: норма – в 29,0%, недостаточность – в 6,4%, дефицит – в 64,5% случаев. T/T: норма – в 29,4%, недостаточность – в 23,5%, дефицит – в 47,0% случаев (рисунок 11).

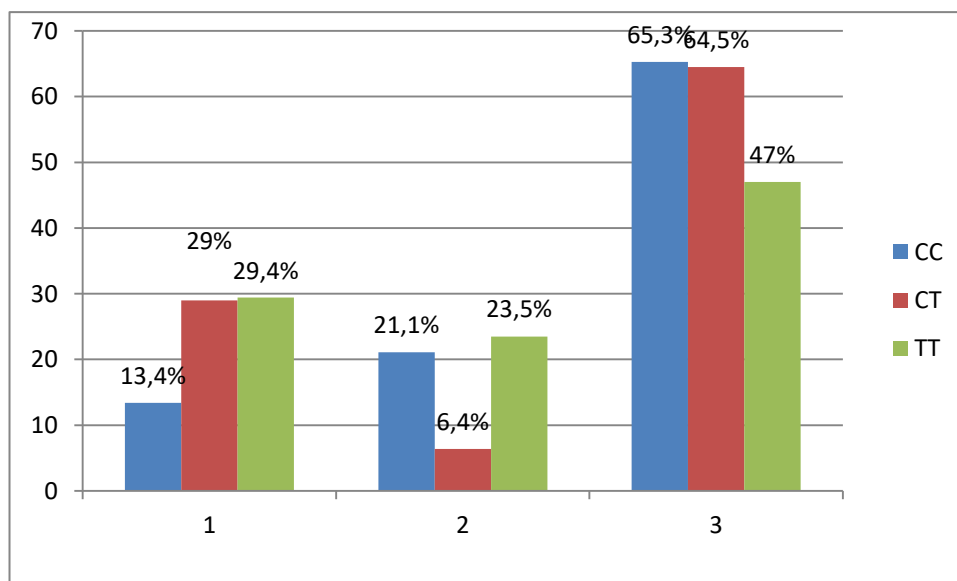


Рисунок 11 – Содержание витамина D в зависимости VDR rs2228570

VDR rs1544410 с генотипом G/G нормальные показатели витамина D – в 40%, недостаточность – в 15%, дефицит – в 45% случаев. G/A: норма – в 17,0%, недостаточность – в 18,0%, дефицит – в 64,0% случаев. A/A: дефицит – в 100% случаев (рисунок 12).

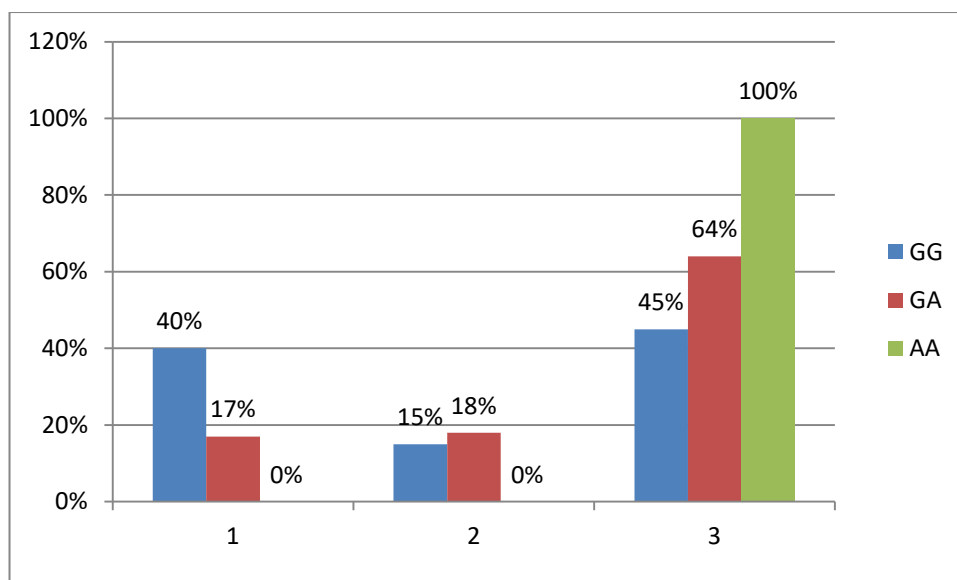


Рисунок 12 – Содержание витамина D в зависимости VDR rs1544410

Взаимосвязь между показателями концентрации витамина D у детей и распределением соответственно генотипам рассчитывалась с помощью 2 методов точного критерия Фишера и критерии КраммерV.

В качестве нулевой гипотезы нами было принято утверждение, что риск развития патологии костной системы не зависит от концентрации витамина D.

Критическим уровнем значимости была принята величина 0,05. При превышении рассчитанного критерия Фишера его критического значения принималась нулевая гипотеза.

При исследовании влияния уровня концентрации витамина D на риск развития патологии костной системы у детей в зависимости от генотипа установлено, что характер связи между генотипами T/T и T/C гена VDR и изменением концентрации витамина D ниже нормального значения наблюдается относительно сильный, так как значение критерия Фишера (F) было меньше значения критического уровня значимости ($F > 0,05$ ед.) соответственно при уровне значимости 0,05 (таблица 5).

Это означает, что в данном случае принимается альтернативная гипотеза и делается вывод о наличии прямой взаимосвязи между уровнем витамина D и риском развития патологии костной системы детей.

Таблица 5– Взаимосвязь между показателями концентрации витамина D у детей и RANKL rs9594738

RANKLrs 9594738	Витамин D		p
	Критерий Фишера КраммерV	Характер связи	
CC и CT	0,275	средняя	0,043
CC и TT	0,147	слабая	0,481
CT и TT	0,437	Относительно сильная	0,008

Из таблицы 5 выявили среднюю связь между генотипами CC, CT и витамином D и относительно сильную связь между CT, TT и витамином D.

Таблица 6– Взаимосвязь между показателями концентрации витамина D у детей и RANKL rs9594759

RANKL rs9594759	Витамин D		p
	Критерий Фишера КраммерV	Характер связи	
CC и CT	0,306	средняя	0,033
CC и TT	0,041	несущественная	0,93
CT и TT	0,411	Относительно сильная	0,026

Как видно из таблицы 6, видна взаимосвязь между показателями концентрации витамина D у детей и RANKL rs9594759. Выявили среднюю связь между генотипами CC, CT и относительно сильную связь между CT, TT и витамином D.

Таблица 7– Взаимосвязь между показателями концентрации витамина D у детей и VDR rs2228570

VDR rs2228570	Витамин D		p
	Критерий Фишера КраммерV	Характер связи	
CC и CT	0,248	средняя	0,047
CC и TT	0,194	слабая	0,27
CT и TT	0,255	средняя	0,208

Из таблицы 7 видна взаимосвязь между показателями концентрации витамина D у детей и VDR rs2228570. Выявили среднюю связь между генотипами CC, CT и витамином D.

Таблица 8– Взаимосвязь между показателями концентрации витамина D у детей и VDR rs1544410

VDR rs1544410	Витамин D		p
	Критерий Фишера КраммерV	Характер связи	
GG и GA	0,225	средняя	0,086
GG и AA	0,163	слабая	0,342
GA и AA	0,411	средняя	0,131

Из таблицы 8 видно, что нет связи между генотипами GG,GA,AA и витамином D. Уровень доказательности не значим.

Мы видим, что у всех генотипов при носительстве гетерозиготной и гомозиготной поврежденной аллели имеется взаимосвязь.

Патология костно-мышечной системы у подростков является результатом взаимодействия многих наследственных (генетических) факторов и неблагоприятных факторов внешней среды. Основная роль в патогенезе заболевания отводится более 30 генетическим факторам, которые рассредоточены по различным генным сетям как локального, так и интегрального порядка [2, 3]. Существенный прогресс в ранней диагностике и профилактике патологии костной системы достигнут благодаря внедрению в лабораторную практику точных методов количественной денситометрии и разработке четких количественных критериев оценки состояния костной системы. Несмотря на определенное противоречие данных по генетике остеопороза, результаты мета-анализов популяционных исследований позволили установить наличие аллельных вариантов которые достоверно ассоциированы с низкой минеральной плотностью костной ткани. К ним относят гены VDR и RANKL [10]. Тестирование аллельных вариантов этих генов открывает широкие возможности для профилактики патологии костной системы, так как позволяет эффективно выявлять лиц с высоким риском заболевания задолго до появления заболеваний опорно-двигательного аппарата. Эти методы принадлежат области превентивной медицины. Выявление гетерозигот и тем более гомозигот генотипа по патологическим аллелям гена ассоциированных с развитием остеопороза в 10–15 раз выше, чем в среднем в популяции, позволяет своевременно начать лечебные мероприятия по предотвращению этих заболеваний.

Подводя итог, можно сказать, витамин D, принимает активное участие в физиологической регуляции костного обмена, включая рост костей и процесс костного ремоделирования в последующем, что указывает на необходимость изучения в дальнейшем.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В соответствии с целью и задачами исследования за отчетный период проведено комплексное обследование детей до года казахской популяции. Полученные результаты оценивались по совокупности обследованных и методом сопоставления данных исследования. По полученным результатам сделаны следующие результаты и выводы.

Выводы:

- 1) По результатам исследования 80,2% матерей обследуемой группы имели отклонения в состоянии здоровья. Доказано, что наличие у матерей инфекционно-воспалительных заболеваний до и во время беременности, а также отсутствие D-витаминной профилактики повышает риск формирования D витаминной недостаточности и дефицита у их детей, соответственно, в 2,5 (OR=2,4 ДИ95% [1,1÷4,8]); 4 (OR=4,2 ДИ95% [1,9÷9,1]) раза);
- 2) Выявлено, что дети у матерей, не получавших препараты кальция и витамина Д3 или получавшие их со 2 триместра и позже, значимо чаще имели снижение костной прочности ($p<0,05$), нарушения минерального обмена ($p<0,05$) и костного метаболизма ($p<0,05$));
- 3) У детей до года остеопения обусловлена неблагоприятными факторами антенатального и постнатального периода: осложненным течением настоящей беременности (AR=34,9%; $p=0,01$); ранним нерациональным искусственным вскармливанием (AR=42,3%; $p=0,03$); перенесенным на первом году жизни рахитом (AR=38,1%; $p=0,02$));
- 4) Пренатальное применение ВМП (витаминно-минеральный комплекс) у 24 женщин (18,5%) во время беременности отсутствовала полностью; остальные ($n=57$; 81,5%) из них: в 20,2% ($n=14$) женщины получали только препараты кальция; в 35,7% ($n=25$) — комбинации ВМК с препаратами кальция; в 25,6% ($n=32$) — только ВМК.
- 5) Средний срок прекращения D-витаминной профилактики составлял $12,4 \pm 1,7$ месяцев. В 86,2% случаев профилактическая доза витамина D составляла 500 МЕ, у 13,8 % детей — 1000 МЕ;
- 6) Средний уровень обеспеченности витамином D детей соответствовал недостаточности витамина Д и составил в среднем $20,16 \pm 1,7$ нг/мл. Наилучшие показатели обеспеченности витамином D наблюдались у детей 7-12 месяцев ($43,54 \pm 1,7$ нг/мл); наиболее низкие показатели — у детей от 2 до 6 месяцев ($12,3 \pm 2,7$ нг/мл));
- 7) Введение прикорма увеличивало шансы нормализации уровня витамина D в 5 раз. При ГВ + ГП (OR=5,6; ДИ 95% [2,46÷12,8]) и при ИВ + ИП — в 4 раза (OR=4,0; ДИ 95% [0,87÷18,25]);

8) Определено, что у 54% детей определяется гомозиготный тип CC по RANKL rs9594759 и TT-17% соответственно, гетерозиготный CT-33%. По RANKL rs9594738 гомозиготный тип CC у 59% и TT у 28%, гетерозиготный CT-15%. По VDR rs2228570 гомозиготный тип CC у 52% и TT-17%, гетерозиготный CT-31%. VDR по rs2228570 гомозиготный тип GG отмечается у 76%, AA-4% и гетерозиготный GA-20%.

9) Установлено, что RANKL rs9594738 имеет среднюю связь между генотипами CC-CT и витамином D ($p=0,043$) и относительно сильную связь между генотипами CT-TT и витамином D ($p=0,008$). По RANKL rs9594759 среднюю связь между генотипами CC-CT и витамином D ($p=0,033$) и относительно сильную связь между генотипами CT-TT и витамином D ($p=0,026$). По VDR rs2228570 среднюю связь между генотипами CC-CT и витамином D ($p=0,047$);

10) Выявлено, что характер связи между генотипами T/T и T/C гена VDR и изменением концентрации витамина D ниже нормального значения наблюдается относительно сильный, что доказывает наличие прямой взаимосвязи между уровнем витамина D и риском развития патологии костной системы детей ($F > 0,05$ ед.).

Практическая значимость

- 1) Доказано, что прием матерью препаратов кальция и витамина D с первого триместра беременности положительно влияет на костную прочность скелета ребенка, снижает выраженность симптомов рахита и риск нарушений минерального обмена у младенцев.
- 2) Прием препаратов кальция (1000 мг) и витамина D (400 МЕ), начиная с первого триместра, положительно влияет на качество кости матери и ребенка.
- 3) Доказано наличие прямой взаимосвязи между уровнем витамина D и риском развития патологии костной системы детей ($F > 0,05$ ед.).

Практические рекомендации

- 1) Детям с антенатальным дефицитом кальция целесообразно в период новорожденности исследовать минеральный обмен и маркеры костного ремоделирования на первом году жизни — костную прочность.
- 2) Детям у матерей групп риска по дефициту кальция профилактику нарушений минерального обмена, линейного роста, костной прочности, деформаций скелета и развития рахита, необходимо осуществлять витамином D совместно с препаратами кальция).
- 3) Рекомендовать пересмотреть профилактическую и лечебную дозу витамина D у детей до года казахской популяции.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- 1 Струков В. И., Сергеева-Кондраченко М. Ю. Актуальные проблемы остеопороза. Под ред. В. И. Струкова. Пенза: Ростра. 2011. 342 с
- 2 Машейко И. В. Биохимические маркеры в оценке процессов ремоделирования костной ткани при остеопении и остеопорозе / И. В. Машейко // Журнал Гродненского государственного медицинского университета: ежеквартальный научно-практический журнал. - 2017. - Том 15, N 2. - С. 149-153.
- 3 Hedges T. Sun safety: what are the health messages? J. Royal Soc. Promot. Health. 2012; 128 (4): 164–169.
- 4 Мальцев Станислав Викторович. Снижение минеральной плотности кости у детей с гиперкальциурией, нефролитиазом и нефрокальцинозом / С. В. Мальцев, Т. В. Михайлова, С. С. Винокурова // Российский вестник перинатологии и педиатрии: научно-практический рецензируемый журнал. - 2016. - Том 61, N 5. - С. 160-165.
- 5 Cashman K.D. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? / K.D. Cashman, K.G. Dowling, Z. Skrabakova, M. Gonzalez-Gross, J. Valtuena, S. De Henauw, L. Moreno, C.T. Damsgaard, K.F. Michaelsen, C. Molgaard, et al. // American Journal of Clinical Nutrition. – 2016. – Vol. 103 (4). – P. 1033–1044.
- 6 Аманжолкызы А.А. Батыс Қазақстан жас өспірімдерінің сүйектіні минералды тығыздығының жағдайымен метаболиз мерекшеліктері [Текст]: автореф. дис. Насоиск. учен.степ. 616.71 – 053.6 (574.13)/ Аманжолкызы А.А.; Ақтөбе, 2017. - 113с.
- 7 Досимов Ж.Б. Остеопении у детей и подростков / Ж. Б. Досимов, А. Ж. Досимов // Педиатрия и детская хирургия. - 2013.-№3(73). - С. 49-52.
- 8 Natarajan C. R., Sankar M. J., Agarwal R., Pratar O. T., Jain V., Gupta N., Gupta A. K., Deorari A. K., Paul V. K., Sreenivas V. Trial of daily vitamin D supplementation in preterm infants. Pediatrics. 2014; 133 (3): 628–634.
- 9 Sachiko Kitanaka, Tsuyoshi Isojima, Minako Takaki, Chikahiko Numakura, Kiyoshi Hayasaka and Takashi Igarashi. Association of vitamin D-related gene polymorphisms with manifestation of vitamin D deficiency in children. Endocrine Journal 2012, 59 (11), 1007-1014
- 10 Flaherty EG, Perez-Rossello JM, Levine MA, Hennrikus WL, American Academy of Pediatrics Committee on Child Abuse and Neglect. Evaluating children with fractures for child physical abuse. Pediatrics 2014;133:e477–89.
- 11 Ayoub D, Hyman C, Cohen M, Miller M. A critical review of the classic metaphyseal lesion (CML): traumatic or metabolic? AJR Am J Roentgenol 2014;202:185–96.

- 12 Майлян Э.А. Влияние генетических полиморфизмов генов системы витамина d на сывороточный уровень 25(он)d . ВЕСТНИК, Смоленск, 2017,Т.16(1): 19-25
- 13 Wang T.J., Zhang F., Richards J.B. et al. Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome wide association study // Lancet. – 2010. – V.376, N9736. – P. 180-188.
- 14 Wang W., Ingles S.A., Torres-Mejía G. et al. Genetic variants and non-genetic factors predict circulating vitamin D levels in Hispanic and non-Hispanic White women: the Breast Cancer Health Disparities Study // International Journal of Molecular Epidemiology and Genetics. – 2014. – V.5, N1. – P. 31-46.
- 15 Nissen J., Rasmussen L.B., Ravn-Haren G. et al. Common variants in CYP2R1 and GC genes predict vitamin D concentrations in healthy Danish children and adults // PLoS One. – 2014. – V.9, N2. – e89907. – 27.02.14. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3937412/>
- 16 Miller WL. Genetic disorders of Vitamin D biosynthesis and degradation. J Steroid Biochem Mol Biol. 2017;165:101–108.
- 17 Хиггинс К. Расшифровка клинических лабораторных анализов /пер. с англ. под ред. проф. Эмануэля В.Л., 5-е изд., М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2011
- 18 Лифшиц В.М., Сидельникова В.И. Медицинские лабораторные анализы. Справочник, М.: Триада-Х, 2011
- 19 Пигарова Е. А., Рожинская Л. Я., Белая Ж. Е., Дзеранова Л. К., Каронова Т. Л., Ильин А. В., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых // Проблемы эндокринологии. 2016; 4: 60–84.
- 20 Е.Н. Панкова, И.В. Панова, Н.Н. Ячменников. О чем говорят анализы? /. - 14-е изд. – Ростов н/Д : Феникс, 2011
- 21 Хиггинс, К. Расшифровка клинических лабораторных анализов: пер. с англ. / К. Хиггинс; под ред. В.Л. Эмануэля. - 5-е изд. - М.: БИНОМ, 2011
- 22 Goltzman D. LRP5, serotonin, and bone: complexity, contradictions, and conundrums. Journal of Bone and Mineral Research. 2011;26(9):1997–2001. doi: 10.1002/jbmr.462.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Анкета

1	Код пациента	
2	Дата	
3	ФИО	
4	ИИН	
5	Место проживания	
6	День рождения (дата, месяц, год)	
7	Национальность	
8	Род (племя)	
	Мать	Отец
	Национальность	
	Род (племя)	
	Место рождения	
	Бабушка (мама моей мамы)	Бабушка (мама моего отца)
	Национальность	
	Род (племя)	
	Место рождения	
	Дедушка (отец моей мамы)	Дедушка (отец моего отца)
	Национальность	
	Род (племя)	
	Место рождения	
	ПраБабушка (мама моей бабушки)	ПраБабушка (мама моего дедушки)
	Национальность	
	Род (племя)	
	Место рождения	
	ПраДедушка (отец моей бабушки)	ПраДедушка(отец моего дедушки)
	Национальность	
	Род (племя)	
	Место рождения	

ФИО участника _____

Подпись участника _____

Дата _____

ФИО исследователя _____

Подпись исследователя _____

Дата _____

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Индивидуальная регистрационная карта пациента № _____

Ф.И.О ребенка

Дата рождения _____ Возраст _____

ФИО мамы

Контактный телефон

Возраст матери

Адрес

	ДА/НЕТ
Токсикоз	
Угроза прерывания	
Нефропатия (белок в моче)	
Артериальное давление	
Анемия(гемоглобин цифра)	
Обследование на инфекции	
Заболевания матери (болезни почек, сердца и др)	
Факторы риска остеопороза/остеопении наследственная предрасположенность, частые предшествующие переломы	
Прием лекарственных препаратов (противосудорожных, глюкокортикостероидов)	
Вредные привычки (курение/алкоголь)	
Прием кальция, витамина Д	

Какая беременность по счету _____

Роды _____

Данные о ребенке:

Вес при рождении _____ Рост при рождении _____ Апгар _____

Закричал/не сразу

К груди приложен

Вскармливание

Наличие у ребенка аллергических реакций:

Вес _____ (на данный момент) Рост _____ (на данный момент)

Профилактика рахита(прием витамина Д): ДА/НЕТ

Начальные признаки рахита (беспокойство, пугливость, нарушение сна, потливость, облысение затылка)

Количество зубов на данный момент

ПРИЛОЖЕНИЕ В

Календарный план

8

Приложение 1.2
к настоящему договору
№ 155/12-2 от « 15 » августа 2021 года

КАЛЕНДАРНЫЙ ПЛАН

1. НЕКОММЕРЧЕСКОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО «ЗАПАДНО-КАЗАХСТАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ МАРАТА ОСПАНОВА»

- 1.1 По приоритету: Наука о жизни и здоровье.
1.2 По подприоритету: Биотехнологии в медицине
1.3 По теме проекта: ИРН AP09563003 «Клинические и генетические маркеры Д витаминного статуса у детей до года казахской популяции» ✓
1.4 Общая сумма проекта на 2021 год 7 967 867 (семь миллионов девятьсот шестьдесят семь тысяч восемьсот шестьдесят семь) тенге для выполнения работ согласно пункту 3.

2. Характеристика научно-технической продукции по квалификационным признакам и экономические показатели

- 2.1 Направление работы: Прикладные научные исследования в области медицинских наук.
2.2 Область применения: Неонатология, медицинская генетика, лабораторная диагностика, педиатрия
2.3 Конечный результат за 2021 год: Будет 1 статья опубликована, принята в печать или подана в рецензируемое научное издание, индексируемое в базе данных Web of Science и (или) имеющих процентиль по CiteScore в базе данных Scopus не менее 35 процентиля.
2.4 Патентоспособность: Будет получено 1 свидетельство о государственной регистрации прав на объект авторского права.
2.5 Научно-технический уровень (новизна): Определение роли полиморфизма генов в диагностике костного здоровья у детей до года казахской популяции.
2.6 Использование научно-технической продукции осуществляется: Заказчиком и Исполнителем.
2.7 Вид использования результата научной и (или) научно-технической деятельности: Протоколы диагностики и лечения костного метаболизма.

3. Наименование работ, сроки их реализации и результаты

Шифр задания, этапа	Наименование работ по Договору и основные этапы его выполнения*	Срок выполнения*		Ожидаемый результат*
		начало	окончание	
2021 год				

1	<p>Определить содержание анкеты и провести процедуру анкетирования по оценке исходного статуса детей</p> <p>2. Составить план по реализации НТП по годам, по кварталам</p> <p>Определить методы и материалы исследования</p> <p>3. Оценка исходного состояния детей казахской популяции по результатам осмотра и анализа первичной медицинской документации - заполнение анкет - перенос данных на электронные носители для последующей обработки. Изучить Д витаминный статус.</p>	Май 2021	Август 2021	<p>В результате выполнения НТП будет представлен углубленный анализ оценки детей казахской популяции (анамнез,осмотр), что позволит оценить состояние здоровья детей в казахской популяции. Будут выявлены группы риска по дефициту витамина Д</p>
2	<p>Определить частоту аллельных вариантов генов VDR (rs1544410, rs2228570), RANKL (rs 9594738, rs9594759) у детей до года казахской популяции</p>	Сентябрь 2021	1 ноября 2021	<p>Впервые будет определена частота различных аллельных вариантов генов VDR (rs1544410, rs2228570), RANKL (rs 9594738, rs9594759) у детей казахской популяции</p>
3	<p>Изучить связь между наличием аллельного полиморфизма генов VDR (rs1544410, rs2228570), RANKL (rs 9594738, rs9594759) и степенью недостаточности и дефицита витамина Д у детей до года казахской популяции</p>	Сентябрь 2021	1 ноября 2021	<p>Впервые будут сопоставлены частоты полиморфных вариантов генов VDR (rs1544410, rs2228570), RANKL (rs 9594738, rs9594759) с обеспеченностью организма витамином Д детей до года в казахской популяции. Впервые будет выявлена связь между наличием генов VDR (rs1544410, rs2228570), RANKL (rs 9594738, rs9594759) и тяжестью Д витаминного статуса у детей до года казахской популяции</p>

4	Оценить роль определения полиморфизма генов VDR (rs1544410, rs2228570), RANKL (rs 9594738, rs9594759.) в диагностике костного здоровья у детей до года казахской популяции 2. Опубликовать 1 статью в журналах с рейтингом CiteScore не менее 35 (тридцати пяти) процентиля в базе данных Scopus.	Сентябрь 2021	1 ноября 2021	Впервые будет доказана роль полиморфизма генов VDR (rs1544410, rs2228570), RANKL (rs 9594738, rs9594759) как фактора риска низкого статуса витамина Д у детей до года казахской популяции. Будет 1 статья опубликована, принята в печать или подана в рецензируемое научное издание, индексируемое в базе данных Web of Science и (или) имеющих процентиль по CiteScore в базе данных Scopus не менее 35 процентиль
---	---	---------------	---------------	---

От Заказчика:
Председатель
ГУ «Комитет науки Министерства
образования и науки РК»



Курмангалиева Ж.Д.

От Исполнителя:
Председатель Правления-Ректор
Казахско-Казанский медицинский
университет М.Оспанова»



Телеуов М.К.

Ознакомлен:
Научный руководитель проекта


(подпись) Жумалина А.К.

ПРИЛОЖЕНИЕ Г
Перечень научной продукции



Certificate

This is to certify that the article entitled «Особенности D-витаминного статуса у детей раннего возраста в казахской популяции» and authored by Zhumalina Akmaral, Kim Irina, Tusupkaliev Balash, Zharlikasinova Mairamkul, Zhekeyeva Botagoz is being prepared for publication in the journal, which is currently indexed by the Scopus database.

Date: 07.10.2021

Head of Scientific Projects Implementation Department,

Viacheslav Kerner



«Scientific Publications – Publ.Science»
info@publ.science
www.publ.science

+38 (044) 39 24 552
+7 (487) 244 05 08
+7 (727) 312 27 86

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ



РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

АВТОРЛЫҚ ҚҰҚЫКПЕН ҚОРҒАЛАТЫН ОБЪЕКТІПЕРГЕ ҚҰҚЫҚТАРДЫҢ
МЕМЛЕКЕТТІК ТІЗІЛІМГЕ МӘЛІМЕТТЕРДІ ЕНГІЗУ ТУРАЛЫ

ҚҮӘЛІК

2021 жылғы «22» қыркүйек № 20379

Автордың (лардың) жөні, аты, әкесінің аты (егер ол жеке басын куәландыратын құжатта көрсетілсе):

ЖУМА ПИНА АҚМАРАЛ ҚАНАШЕВНА, Тусупқалиев Балам, Қым Прана Сергеевна, Жарлығасынова
Майрамқұл Бүркітбаевна

Авторлық құқық объектісі: ҒЫЛЫМ ТУЫНЫ

Объектінің атауы: Vitamin D receptor gene polymorphism among children (literature review)

Объектіні жасаған күні: 11.11.2020



Бұл құқықпен қамтамасыз етілген объектінің
мәліметтерін берілген тізімдегі мекен-жайы бойынша тексеру

Пашинник, Яковлев и Колесникова, 2020. 11.11.2020. 11.11.2020. 11.11.2020. 11.11.2020.

ӘЛҚАЛ ҚОЙЫЛДЫ

Оспанов Е.К.



ЗАПАДНО - КАЗАХСТАНСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени Марата Оспанова



Программа

Международной научно - практической конференции «СОВРЕМЕННАЯ МЕДИЦИНА: НОВЫЙ ПОДХОД И АКТУАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ» среди медицинских организаций образования Казахстана, ближнего и дальнего зарубежья, приуроченной ко дню Всемирного дня борьбы с остеопорозом.



20 октября 2021 года г. Актобе

Секция 1: «Проблемные аспекты в медицине, связанные с дефицитом витамина D»

<https://wkmu.webex.com/meet/webex2>

Модераторы:

Сапарбаев Самат Сагатович – Проректор по стратегическому развитию, науке и международному сотрудничеству, член Правления, кандидат медицинских наук, ассоциированный профессор

Климов Леонид Яковлевич – заведующий кафедрой факультетской педиатрии, декан педиатрического факультета Ставропольского государственного медицинского университета, доктор медицинских наук, доцент.

Время Актобе

11.50-12.05

Верисокина Наталья Евгеньевна, ГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» МЗ РФ - "Обеспеченность витамином D и гипокальциемия у новорожденных и недоношенных детей".

12.05-12.20

Бейшебай кызы Гулнур, Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, г. Бишкек, Кыргызстан – "Морфологические особенности тимуса у новорожденных крыс в условиях горной гипоксии Кыргызстана".

12.20-12.35

Дёмин Евгений Павлович, ТОО «МЦ Тау Сункар», г. Алматы, Республика Казахстан - "Перспективы применения ТриДаль® спрей у пациентов с остеопорозом и саркопенией".

15.30-15.45

Ким Ирина Сергеевна, НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», г. Актобе, РК. - "Полиморфизм генов ассоциированный с риском развития гиповитаминоза D у детей раннего возраста казахской популяции".

15.45-16.00

Донаева Айнур Ергалиевна, НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», г. Актобе, РК. - "Полиморфизм гена рецептора витамина D VDR и минеральной плотности костной ткани у азиатских девочек-подростков с первичной дисменореей".

16.00-16.15

Кульжанова Динара Сандибаевна, НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», г. Актобе, РК. - "Статус витамина D у девочек-подростков с первичной дисменореей".

Программа
IV Межрегиональной научно-практической конференции
с международным участием
«Актуальные проблемы современной педиатрии»
в рамках информационного проекта Министерства здравоохранения
Саратовской области и ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И.
Разумовского» Минздрава России
«Мастер-классы и конференции для сельского доктора»
Ссылка для регистрации и подключения:
<https://events.webinar.ru/29333781/8851265>
23 октября 2021 года

10:00-10:05 Приветственное слово.

10:05-10:35 Лекция: «Острые респираторные вирусные инфекции: сложности дифференциальной диагностики в эпоху пандемии».

Михайлова Е.В. - д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней и поликлинической педиатрии им. Н.Р. Иванова ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, главный внештатный специалист по детским инфекционным заболеваниям Министерства здравоохранения Саратовской области;

Малюгина Т.Н. - д.м.н., профессор кафедры детских инфекционных болезней и поликлинической педиатрии им. Н.Р.Иванова ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России

10:35 -10:40 Дискуссия. Ответы на вопросы.

10:40-11:10 Лекция: «Ожирение -современная проблема педиатрии».

Болотова Н.В. — д.м.н., профессор, профессор кафедры пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России.

11:10-11:15 Дискуссия. Ответы на вопросы.

11:15 -11:45 Лекция: «Ювенильные гемангиомы: на пути от хирургии к соматической педиатрии. Что должен знать педиатр о консервативном лечении гемангиом».

Сниваковский Ю.М. - к.м.н., доцент, заведующий кафедрой факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, главный внештатный специалист по детской ревматологии министерства здравоохранения Саратовской области.

11: 40-11:45 Дискуссия. Ответы на вопросы.

11:45-12:10 Лекция: «Дефицит витамина Д: актуальные вопросы профилактики и лечения».

Филина Н.Ю. — д.м.н., доцент, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России.

12:10-12:15 Дискуссия. Ответы на вопросы.

12:15-12:40 Лекция: «Генетический полиморфизм недостаточности витамина Д у детей казахской популяции».

Жумалина А. К.- доктор медицинских наук, профессор, руководитель кафедры детских болезней № 1 с неонатологией Западно-Казахстанского государственного медицинского университета имени Марата Оспанова (Актобе, Казахстан);

Ким И.С.- ассистент кафедры детских болезней №1 с неонатологией Западно-Казахстанского государственного медицинского университета им. Марата Оспанова (Актобе, Казахстан)

Тусупкалиев Б.Т.- доктор медицинских наук, профессор, Академик РАЕ, профессор кафедры детских болезней №1 с неонатологией Западно-Казахстанского государственного медицинского университета им. Марата Оспанова (Актобе, Казахстан);

Саханова С. К.- д.м.н., доцент, руководитель Научно-практического центра Западно-Казахстанского медицинского университета имени М.Оспанова (Актобе, Казахстан);

12:40-12:45 Дискуссия. Ответы на вопросы.

12:45-13:05 Лекция: «Остеопороз и остеопения у пациентов с ювенильными артритами: роль витамина Д».

Спиваковская А.Ю. - к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, руководитель курса по детской ревматологии.

13:05 -13:10 Дискуссия. Ответы на вопросы.

13:10-13:40 Лекция: «Пищевая аллергия: что мы должны знать и что мы должны делать».

Гузеева Г.В. — к.м.н., врач-педиатр консультативной поликлиники СОДКБ, главный специалист по детской гастроэнтерологии и эндоскопии Министерства здравоохранения Саратовской области.

13:40-13:45 Дискуссия. Ответы на вопросы.

13:45-14:15 Лекция: «Вакцинопрофилактика: законы и правила. Вакцинопрофилактика иммунокомпрометированных детей».

Алешина Л.В. – к.м.н., ассистент кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, внештатный специалист по иммунологии МЗ Саратовской области.

14:15-14:20 Дискуссия. Ответы на вопросы.

СОГЛАСОВАНО
Проректор по стратегическому развитию,
науке и международному сотрудничеству,
член Правления ЗКМУ имени Марата Оспанова
С.С. Сапарбаев
2021г.



АКТ № 178
От «25» 10 2021 г

внедрение научно-исследовательской работы
Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова
Кафедра детских болезней №1 с неонатологией
(наименование учреждения, где внедряется работа)

Наименование предложения: «Использование показателя витамина Д сыворотки крови в оценке уровня нарушения метаболизма у новорожденных».

Работа включена: для улучшения плана работы кафедры детских болезней №1 с неонатологией на 2021-2022 учебный год. Внедрена в инициативном порядке.

Форма внедрения: В вопросах практических занятия на 4 курсе по следующим темам: Организация педиатрической помощи. Новорожденный. Доношенный ребенок. Недоношенный ребенок. Первичный патронаж новорожденного. На 4 курсе будут дополнительно рассматриваться особенности определения витамина Д в крови и использование их показателей в оценке уровня нарушения метаболизма у новорожденных.

Ответственный за внедрение и исполнитель: рук. каф. Жумалина А.К., проф. Тусупкалиев Б.Т., доц. Волошина Л.В., Ким И.С., Егшатын Н.В., Замз Ю.А.

Эффективность внедрения: диагностическая.

Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение:

Повышение знаний студентов по вопросам современной диагностики дефицита витамина Д и оценке уровня нарушения метаболизма в крови у новорожденных при проведении практического занятия на 4 курсе будет способствовать улучшению знания по следующим темам: Организация педиатрической помощи. Новорожденный. Доношенный ребенок. Недоношенный ребенок. Первичный патронаж новорожденного.

Срок внедрения: сентябрь 2021 года- сентябрь 2022 года

Председатель комиссии

Жумалина А.К.

Члены (ответственные за внедрение):

Жумалина А.К.
Тусупкалиев Б.Т.
Волошина Л.В.
Ким И.С.
Егшатын Н.В.
Замз Ю.А.

Исполнитель:

Жекеева Б.А.

СОГЛАСОВАНО

Проректор по стратегическому развитию,
науке и международному сотрудничеству,
член Правления ЗКМУ имени Марата Оспанова
С.С.Сапарбаев
10 2021г.

АКТ № 176

От «26» 10 2021г.

внедрение научно-исследовательской работы
Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова
Кафедра детских болезней №1 с неонатологией
(наименование учреждения, где внедряется работа)

Наименование предложения: «Использование показателя витамина Д сыворотки крови в оценке уровня нарушения метаболизма у новорожденных».

Работа включена: для улучшения плана работы кафедры детских болезней №1 с неонатологией на 2021-2022 учебный год. Внедрена в инициативном порядке.

Форма внедрения: В резидентуру по специальности 7R031 – Неонатология. В вопросах по следующим темам: Организация неонатальной помощи. Неонатальный скрининг. Уход и лечение новорожденных после перенесенной асфиксии. Устранение гипоксемии и нормализации кровообращения. Лечение меконияльной аспирации. Онтогенетические особенности иммунной системы у новорожденных. Резидентами неонатологами дополнительно будут рассматриваться особенности определения витамина Д в крови и использование их показателей в оценке уровня нарушения метаболизма у новорожденных.

Ответственный за внедрение и исполнитель: рук. каф. Жумалина А.К., проф. Тусупкалиев Б.Т., доц. Жарлыкасинова М.Б., и.о. доц. Жекеева Б.А., Зав.ОРИТН ОПЦ Асанова С.С., Зав ОПН АМЦ родильного отделения Ергалиева Г.Ж.

Эффективность внедрения: диагностическая.

Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение Повышение знаний резидентов-неонатологов по вопросам современной диагностики дефицита витамина Д и оценке уровня нарушения метаболизма в крови у новорожденных при проведении практических занятии резидентам неонатологам 1 и 2 года обучения будут способствовать улучшению знаний по следующим темам: Организация неонатальной помощи. Новорожденные. Доношенный ребенок. Недоношенный ребенок. Неонатальный скрининг. Уход и лечение новорожденных после перенесенной асфиксии. Устранение гипоксемии и нормализации кровообращения. Лечение меконияльной аспирации. Онтогенетические особенности иммунной системы у новорожденных.

Срок внедрения: сентябрь 2021 года- сентябрь 2022 года

Председатель комиссии

Жумалина А.К.

Члены (ответственные за внедрение):

Жумалина А.К.
Тусупкалиев Б.Т.
Жарлыкасинова М.Б.,
Жекеева Б.А.
Асанова С.С.
Ергалиева Г.Ж.

Исполнитель:

Жекеева Б.А.

ПРО БКМУ 605-03-2020. Ғылыми-зерттеу жұмысын ендіру акті. Алтыншы басылым.
Ф ПРО ЗКМУ 605-03-2020. Акт внедрения научно-исследовательской работы. Издание шестое.