

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023
УДК 616.613-000.7

Строзенко Л.А.¹, Михеева Н.М.¹, Лобанов Ю.Ф.¹, Зверев Я.Ф.¹, Текутьева Н.А.²

Ассоциации полиморфизмов гена рецептора витамина D с идиопатической гиперкальциурией у детей

¹ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, 656038, Барнаул, Россия;
²КГБУЗ «Детская городская больница № 1, Барнаул», 656015, Барнаул, Россия

Введение. Идиопатическая гиперкальциурия (ИГ) является одним из частых метаболических нарушений у детей и может приводить к развитию мочекаменной болезни (МКБ) в детском возрасте. В связи с этим определение этиологии этих форм патологии может способствовать профилактике формирования ИГ и снижению риска МКБ у детей.

Цель: определить изменения ассоциаций полиморфизмов гена рецептора витамина D (*VDR*) при ИГ у детей и их родственников I и II линии родства.

Материалы и методы. Обследовано 68 больных, из них 35 детей в возрасте 3–17 лет с выявленной ИГ и 33 родственника I-й и 2-й линий родства с ИГ и МКБ. Оценку статуса витамина D проводили с помощью определения общего 25-ОН-D в сыворотке крови больных и условно здоровых лиц по международным стандартам (DEQAS, NIST). Выполнено генетическое исследование на наличие полиморфизмов *VDR*: *BsmI Polymorphism IVS10+283G>A, A-3731G (Cdx2), FokI Polymorphism; Ex4+4T>C*. Для сравнения частоты встречаемости генотипов *VDR* были взяты выборки условно здоровых лиц, постоянно проживающих в Кемерово, и уроженцев европейской части России. По гену *VDR G283A (BsmI)* здоровая выборка составила 232 человека из Кемерово и 96 — из европейской части России, по гену *VDR A-3731G* — 269 и 243 человека, по гену *VDR FokI TC* — 172 и 96 человек соответственно.

Результаты. Уменьшение содержания 25(ОН)D в крови менее 30 нг/мл выявлено у 33 (48,5%) детей с ИГ. Уровень 25(ОН)D в крови ниже 20 нг/мл определялся у 15 (22,1%) пациентов. У пациентов с ИГ и уровнем 25(ОН)D в крови менее 20 нг/мл гомозиготный вариант *283GG* гена *VDR (BsmI)* встречался у 20% обследованных против 51% ($p = 0,028$) условно здоровых лиц. Гетерозиготный генотип *283GA* гена *VDR (BsmI)* определялся у 73,3% пациентов с ИГ против 41,7% условно здоровых лиц ($p = 0,027$). Гетерозиготный генотип *Ex4+4TC* гена *VDR FokI* фиксировался у 66,7% обследованных с ИГ и низким уровнем витамина D в сыворотке крови (< 20 нг/мл) при сравнении с уровнем у условно здоровых лиц ($p = 0,030$). У больных с низким уровнем витамина D на фоне ИГ доля минорного аллеля *283A* гена *VDR (BsmI)* определялась значительно чаще, чем у здоровых лиц ($p = 0,044$).

Заключение. У детей с ИГ с высокой частотой определяется носительство гетерозиготного генотипа *283GA* гена *VDR (BsmI)* и гетерозиготного генотипа *Ex4+4TC* гена *VDR FokI*. Низкий уровень витамина D в сыворотке крови (< 20 нг/мл) ассоциирован с носительством гетерозиготного генотипа *TC* гена *VDR FokI*. Риск развития МКБ у детей с ИГ возрастает при носительстве гетерозиготного генотипа *283GA* гена *VDR (BsmI)*. Выявлены значимые связи полиморфизмов *VDR* с ИГ и дефицитом уровня 25(ОН)D в сыворотке крови у детей.

Ключевые слова: дети; идиопатическая гиперкальциурия; полиморфизмы *VDR*

Для цитирования: Строзенко Л.А., Михеева Н.М., Лобанов Ю.Ф., Зверев Я.Ф., Текутьева Н.А. Ассоциации полиморфизмов гена рецептора витамина D с идиопатической гиперкальциурией у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2023; 26(6): 430–435. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2023-26-6-430-435> <https://elibrary.ru/egwjrw>

Для корреспонденции: Строзенко Людмила Анатольевна, доктор мед. наук, директор Института педиатрии ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, проф. каф. пропедевтики детских болезней, strozen@mail.ru

Участие авторов: Строзенко Л.А. — концепция и дизайн исследования, статистическая обработка данных; написание текста; Михеева Н.М. — сбор и обработка материала, написание текста; Лобанов Ю.Ф., Зверев Я.Ф. — редактирование; Текутьева Н.А. — сбор и обработка материала. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи — все соавторы.

Финансирование. Исследование проводилось в рамках гранта губернатора Алтайского края в сфере медицинской профилактики, реабилитации и здоровьесбережения населения (соглашение № 3 от 30.11.2022). Регистрационный номер гранта в ЕГИСУ НИОКТР 123062600011-6.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 19.10.2023
Принята к печати 28.11.2023
Опубликована 27.12.2023

Ludmila A. Strozenko¹, Nataliya M. Mischeva¹, Yuriy F. Lobanov¹, Yakov F. Zverev¹, Nadezhda A. Tekuteva²

Associations of vitamin D receptor gene polymorphism with idiopathic hypercalciuria in children

¹Altai State Medical University, Barnaul, 656015, Russian Federation;

²Children's Municipal Hospital No. 1, Barnaul, 656015, Russian Federation

Introduction. Idiopathic hypercalciuria (IH) is one of the most common metabolic disorders in children and can lead to the development of urolithiasis over childhood. In this regard, studying the etiology of this pathological condition will help to prevent the development of IH and reduce the risk of developing urolithiasis.

Study purpose: to study the role of genetic polymorphisms of the *VDR* gene in the development of IH in children and their relatives of the first and second lines of kinship.

Materials and methods. The study included 68 people, including 35 children aged of 3 to 17 years with identified hypercalciurine and 33 first- and second-line relatives with IH and urolithiasis. A study of the level of 25-OH vitamin D in blood plasma and a genetic study for the presence of polymorphisms of the vitamin D receptor gene *VDR* were carried out including: *BsmI Polymorphism IVS10+283G>A, A-3731G (Cdx2), FokI Polymorphism; Ex4+4T>C*. To compare the frequency of occurrence of vitamin

D receptor (VDR) genotypes, samples of conditionally healthy individuals permanently residing in Kemerovo and natives of the European part of the Russian Federation were taken. At the same time, for the VDR G283A (*BsmI*) gene, a healthy sample consisted of 232 people from Kemerovo and 96 cases from the European part of Russia, for the VDR *A-3731G* gene — 269 and 243 people, and for the VDR *FokI* TC gene — 172 and 96 people, respectively.

Results. Reducing the content of 25(OH)D in the blood of less than 30 ng/ml was detected in 33 (48.5%) IH children. 25 (OH)D level below 20 ng/ml was detected in 15 (22.1%) patients. In IH patients and level 25(OH)D in the blood of less than 20 ng/ml, the homozygous variant 283 GG of the VDR gene (*BsmI*) was found in 20% of the examined versus 51% ($p = 0.028$) of conditionally healthy individuals. The heterozygous genotype of 283 PA of the *VDR* gene (*BsmI*) was determined in 73.3% of IH patients versus 41.7% of conditionally healthy individuals ($p = 0.027$). The heterozygous Ex4+4TC genotype of the *VDR FokI* gene was recorded in 66.7% of the examined IH patients and low serum vitamin D levels (< 20 ng/ml) when compared with the level in conditionally healthy individuals ($p = 0.030$). In patients with low vitamin D levels against IH background, the proportion of the minor allele A 283 of the *VDR* gene (*BsmI*) was determined significantly more often than in healthy individuals ($p = 0.044$).

Conclusion. A relationship was identified between polymorphism of the vitamin D receptor gene *VDR* (polymorphic marker *BsmI* (rs1544410) of the *VDR* gene 283G>A; polymorphic marker *FokI* (rs2228570) of the *VDR* gene Ex4+4T>C) with IH and deficiency of 25(OH)D levels in the blood serum of children.

Keywords: children; idiopathic hypercalciuria; polymorphisms of the vitamin D receptor gene

For citation: Strozenko L.A., Micheeva N.M., Lobanov Yu.F., Zverev Ya.F., Tekuteva N.A. Associations of vitamin D receptor gene polymorphism with idiopathic hypercalciuria in children. *Rossiyskiy Pediatricheskiy Zhurnal (Russian Pediatric Journal)*. 2023; 26(6): 430-435. (In Russian). <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2023-26-6-430-435> <https://elibrary.ru/egwjrw>

For correspondence: Lyudmila A. Strozenko, MD, PhD, DSci., Director of the Institute of Pediatrics, Professor of the Department of Propaedeutics of Children Diseases, strozen@mail.ru

Contribution: Strozenko L.A. — concept, study design, statistical data processing; writing text; Micheeva N.M. — collection and processing of material, statistical data processing, text writing; Lobanov Yu.F., Zverev Ya.F. — editing the text; Tekuteva N.A. — collection and processing of material. All co-authors — approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Information about the authors:

Strozenko L.A., <https://orcid.org/0000-0002-8586-1330>
Micheeva N.M., <https://orcid.org/0000-0003-0944-5949>
Lobanov Yu.F., <https://orcid.org/0000-0001-6284-1604>
Zverev Ya.F., <https://orcid.org/0000-0002-8101-103X>
Tekuteva N.A., <https://orcid.org/0000-0003-1878-7502>

Acknowledgment. The study was conducted within the framework of a grant from the Governor of the Altai Territory in the field of medical prevention, rehabilitation and health protection of the population (agreement No. 3 of November 30, 2022). Registration number of the grant in EGISU R&D 123062600011-6.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Received: October 19, 2023
Accepted: November 28, 2023
Published: December 27, 2023

Введение

Одним из самых частых метаболических нарушений у детей, приводящим к развитию мочекаменной болезни (МКБ), является идиопатическая гиперкальциурия (ИГ), которую определяют как повышенную экскрецию кальция с мочой при нормальном его содержании в плазме крови и отсутствии состояний, сопровождающихся избыточным содержанием кальция в моче (гиперпаратиреоз, синдром/болезнь Иценко–Кушинга, длительная иммобилизация и др.) [1–3]. ИГ является полиэтиологической формой патологии, в формировании которой значимы особенности питания, климато-географические условия проживания, расово-этническая принадлежность и наследственная предрасположенность [4–6]. На генетическую природу ИГ указывает тот факт, что более 50% детей с ИГ имеют отягощённую наследственность по МКБ [7–10]. Одним из основных регуляторов фосфорно-кальциевого обмена в организме человека является витамин D, который повышает абсорбцию кальция в кишечнике и уменьшает его реабсорбцию в канальцах почек, однако не у всех пациентов с ИГ регистрируется его повышенный уровень [11–13]. Это способствовало появлению гипотезы о том, что повышенная абсорбция кальция энтероцитами обеспечивается не столько концентрациями витамина D в крови, сколько изменениями

носительства генетических полиморфизмов, в том числе гена, кодирующего рецептор витамина D (*VDR*) [14, 15]. Очевидно, что молекулярно-генетический анализ может способствовать выявлению этих форм патологии, в том числе ИГ у детей. В связи с этим целью нашей работы явилось определение изменений ассоциаций полиморфизмов гена *VDR* при ИГ у детей и их родственников 1-й и 2-й линий родства.

Материалы и методы

Обследовано 68 больных, в том числе 35 детей в возрасте 3–17 лет с выявленной ИГ и 33 родственника 1-й и 2-й линий родства, у которых также была диагностирована ИГ и в ряде случаев МКБ (25 пациентов). Средний возраст детей с ИГ составил $11,1 \pm 0,9$ года. Мальчиков было 15, девочек — 20. Средний возраст родственников (9 мужчин и 24 женщины) составил $43,0 \pm 3,4$ года. Дизайн и методы работы одобрены независимым локальным этическим комитетом. У всех больных детей, их родителей и законных представителей получено добровольное информированное согласие.

Все больные были комплексно обследованы, проведён анализ клинико-anamnestических данных, показателей содержания кальция, фосфора, щелочной фосфатазы в крови и моче. У детей с ИГ и их родственников 1-й

и 2-й линий родства определяли концентрации 25-ОН витамина D (кальциферол) в плазме крови с помощью электрохемилюминесцентного иммуноанализа. Молекулярно-генетическое исследование включало анализ изменений трёх полиморфных вариантов *VDR*: полиморфного маркера *BsmI* (*rs1544410*) гена *VDR 283G>A*; полиморфного маркера *Cdx2* (*rs11568820*) гена *VDR -3731A>G*; полиморфного маркера *FokI* (*rs2228570*) гена *VDR Ex4+4T>C*. Для сравнения частоты встречаемости генотипов *VDR* были взяты выборки условно здоровых лиц, постоянно проживающих в Кемерово, и уроженцев европейской части России [16]. По гену *VDR G283A (BsmI)* здоровая выборка составила 232 человека из Кемерово и 96 из европейской части России, по гену *VDR A-3731G* — 269 и 243 человека, и по гену *VDR FokI TC* — 172 и 96 человек соответственно [16, 17].

Для выделения ДНК использовали наборы «ГенМаг» и систему «KingFisher». Для амплификации использовали термоциклер «Applied Biosystems Veriti». Пиросеквенирование проводили на приборе «Qiagen» [18].

Статистическую обработку всех полученных данных проводили с помощью программы «Statistica for Windows 8.0». Значимость различий признаков оценивали с помощью точного критерия Фишера. Значения $p < 0,05$ рассматривали как значимые.

Результаты

Анализ анамнестических данных детей с ИГ показал, что у 12 детей отмечался ранний перевод на искусственное вскармливание. Отягощённая наследственность по МКБ определялась у 25 больных. При этом 14 детей с ИГ имели в анамнезе переломы костей различной локализации, у 7 больных переломы были неоднократными. Восемь детей наблюдались у стоматолога с декомпенсированной формой кариеса. У 13 пациентов была диагностирована инфекция мочевой системы, 5 детей имели аномалии органов мочевой системы, у 11 больных выявлена повышенная подвижность почек. Отмечена отёчность тканей различной выраженности у 15 больных с ИГ. Дизурические расстройства, включающие учащённые мочеиспускания, редкие мочеиспускания, императивные позывы на мочеиспускание, выявлены у 18 детей. При этом у 5 пациентов определялся энурез. Жалобы на

приступообразные боли в животе предъявляли 8 детей, боли в поясничной области были выявлены у 5 детей. Содержание кальция, фосфора, мочевины и креатинина в крови были в пределах референтных значений, у 8 больных повышена активность щелочной фосфатазы в крови. Гиперстенурия выявлена у 18 детей. Реже определялись микрогематурия и микропротеинурия — у 7 и 4 больных соответственно. Среди пациентов с ИГ гиперфосфатурия определена у 3 детей, гиперурикемия — у 2. При УЗИ органов мочевой системы установлено наличие взвеси в полости мочевого пузыря у 11 больных с ИГ. У 3 пациентов были выявлены микролиты размерами 2–3 мм [19].

Концентрации 25-ОН витамина D (кальциферол) в плазме крови составили $39,74 \pm 3,1$ нг/мл, при этом у детей с ИГ его уровень был $42,6 \pm 4,3$ нг/мл, а у родственников с ИГ и МКБ — $38,3 \pm 4,5$ нг/мл. Число больных с уровнем витамина D в плазме крови ниже 30 нг/мл составило 33, а у 15 пациентов уровень витамина D был ниже 20 нг/мл. Превышение референтных значений витамина D в плазме крови (более 100 нг/мл) было лишь у 3 больных с ИГ и МКБ.

Анализ распределения генотипов *VDR* в разных возрастных группах больных показал, что частота гомозиготных (частый аллель) *283GG*, *3731AA*, *Ex4+4 TT*, гетерозиготных *283GA*, *3731AG Ex4+4TC* и гомозиготных (редкий аллель) генотипов *283AA*, *3731GG*, *Ex4+4 CC* во всех трех исследуемых генах не имела значимых различий (табл. 1). Следует отметить, что у родственников 2-й линии родства (старшее поколение) гомозиготных полиморфизмов (частый аллель) гена *VDR -3731AA* не было выявлено. При этом определялась высокая частота гомозиготных полиморфизмов (редкий аллель) гена *VDR Ex4+4CC* — 58% против 35,9% в младшем поколении и 23,5% в среднем ($p > 0,05$).

Сравнение частоты генотипов генов *VDR* у наших больных с условно здоровыми лицами показало, что распределение генотипов генов *VDR* у пациентов с ИГ и у здоровых лиц существенно не различалось (табл. 2). При этом у пациентов с ИГ частота гетерозиготного генотипа *283GA* гена *VDR (BsmI)* определялась у 55,5% против 46,1 и 41,7% здоровых лиц, однако не имела значимой разницы ($p = 0,370$; $p = 0,173$), возможно, из-за малой выборки больных с ИГ [20–22].

Таблица 1 / Table 1

Распределение генотипов *VDR* у больных разного возраста
 Distribution of genotypes of the vitamin D receptor (*VDR*) gene in patients of different ages

Ген Gene	Генотип Genotype	1 — Всего 1 — Total	2 — Кемерово 2 — Kemerovo	3 — Европейская часть России 3 — European part of the Russian Federation	P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
<i>VDR</i>	<i>283GG</i>	15 (38,5)	8 (47,1)	3 (25,0)	0,569	0,502	0,273
<i>G283A</i>	<i>283GA</i>	21 (53,8)	8 (47,1)	8 (66,7)	0,773	0,518	0,451
<i>(BsmI)</i>	<i>283AA</i>	3 (7,7)	1 (5,8)	1 (8,3)	1,000	1,000	1,000
<i>VDR</i>	<i>3731AA</i>	3 (7,7)	2 (11,8)	0	1,000	0,573	0,498
<i>A3731G</i>	<i>3731AG</i>	10 (25,6)	5 (29,4)	3 (25,0)	1,000	1,000	1,000
	<i>3731GG</i>	26 (66,7)	10 (58,8)	9 (75,0)	0,762	0,730	0,449
<i>VDR</i>	<i>Ex4+4TT</i>	5 (12,8)	4 (23,5)	2 (16,7)	0,431	1,000	1,000
<i>FokI</i>	<i>Ex4+4TC</i>	20 (51,3)	9 (52,9)	3 (35,0)	1,000	0,184	0,251
<i>TC</i>	<i>Ex4+4CC</i>	14 (35,9)	4 (23,5)	7 (58,3)	0,535	0,196	0,119

Вместе с тем было выявлено, что у больных с МКБ встречаемость гетерозиготного генотипа *283GA* гена *VDR (BsmI)* определялась значительно чаще, чем у здоровых лиц в Кемерово (46,1%; $p = 0,050$) и европейской части России (41,7%; $p = 0,024$; табл. 3). При этом частота гомозиготного генотипа *283GG* гена *VDR (BsmI)* у обследованных лиц в европейской части России была значительно большей, чем у пациентов с МКБ (51% против 24%; $p = 0,023$). При сравнении 2 других генотипов генов рецептора витамина D — *VDR -3731A>G*, *VDR Ex4+4T>C* значимых различий не выявлено (табл. 3).

Анализ частоты аллелей изученных полиморфизмов генов *VDR* у больных МКБ показал, что доля минорного аллеля *283A* гена *VDR (BsmI)* определялась у 42% больных против 36,9% и 28,1% у здоровых лиц ($p = 0,011$). По частоте встречаемости минорных аллелей в других генах *VDR* у пациентов с МКБ значимой разницы не выявлено.

Вместе с тем анализ изменений уровней витамина D показал, что сниженный уровень 25(OH)D в крови (< 30 нг/мл) определялся у 33 (48,5%) обследованных, а содержание 25(OH)D в крови ниже 20 нг/мл выявлено у 15 (22,1%) больных. Распространённость генотипов *VDR* у этих пациентов представлена в табл. 4.

У больных с ИГ и уровнем 25(OH)D в крови < 20 нг/мл гомозиготный вариант *283GG* гена *VDR (BsmI)* встречался лишь у 20% обследованных против 51% ($p = 0,028$) пациентов здоровой выборки. Гетерозиготный генотип *283GA* гена *VDR (BsmI)* определялся у 73,3% больных с ИГ и у 41,7% ($p = 0,027$) лиц здоровой выборки. При этом гетерозиготный генотип *Ex4+4TC* гена *VDR FokI* определялся значительно чаще у 66,7% обследованных с ИГ и низким уровнем витамина D в сыворотке крови (< 20 нг/мл) при сравнении с уровнями у здоровых лиц ($p = 0,030$) [20, 23]. Изменений распределения генотипа гена *VDR -3731A>G* в выборках больных и здоровых лиц не выявлено (табл. 4). У этих же больных доля минорного аллеля *283A* гена *VDR (BsmI)* определялась у 43,3% пациентов против 36,9% и 28,1% у здоровых лиц ($p = 0,044$).

Обсуждение

Для эффективной абсорбции минералов из пищи необходима не только продукция витамина D, но и его правильное восприятие компетентными клетками. Это воздействие опосредуется внутриклеточным рецептором *VDR*, который кодируется одноимённым геном *VDR* [14, 24]. Полиморфизмы генов, вовлечённых в метаболизм витамина D, могут приводить к его функциональной не-

Таблица 2 / Table 2

Частота встречаемости генотипов *VDR* у пациентов с ИГ
 Frequency of vitamin D receptor (*VDR*) gene genotypes in patients with idiopathic hypercalciuria

Ген Gene	Генотип Genotype	1 — Всего 1 — Total	2 — Кемерово 2 — Kemerovo	3 — Европейская часть России 3 — European part of the Russian Federation	P_{1-2}	P_{1-3}
<i>VDR</i> <i>G283A</i> (<i>BsmI</i>)	<i>283GG</i>	15 (41,7)	93 (40,1)	49 (51,0)	1,000	0,435
	<i>283GA</i>	20 (55,5)	107 (46,1)	40 (41,7)	0,370	0,173
	<i>283AA</i>	1 (2,8) $n = 36$	32 (13,8) $n = 232$	7 (7,3) $n = 96$	0,096	0,446
<i>VDR</i> <i>A3731G</i>	<i>3731AA</i>	2 (5,6)	7 (2,6)	18 (7,4)	0,606	0,757
	<i>3731AG</i>	9 (25,0)	75 (27,9)	64 (26,3)	0,843	1,000
	<i>3731GG</i>	25 (69,4) $n = 36$	187 (69,5) $n = 269$	161 (66,3) $n = 243$	1,000	0,850
<i>VDR</i> <i>FokI</i> <i>TC</i>	<i>Ex4+4TT</i>	5 (13,9)	25 (14,5)	13 (13,5)	1,000	1,000
	<i>Ex4+4TC</i>	17 (47,2)	64 (37,2)	55 (57,3)	0,347	0,331
	<i>Ex4+4CC</i>	14 (38,9) $n = 36$	83 (48,3) $n = 172$	28 (29,2) $n = 96$	0,360	0,301

Таблица 3 / Table 3

Частота встречаемости генотипов генов *VDR* у пациентов с МКБ
 Frequency of *VDR* gene genotypes in patients with urolithiasis

Ген Gene	Генотип Genotype	1 — Всего 1 — Total	2 — Кемерово 2 — Kemerovo	3 — Европейская часть России 3 — European part of the Russian Federation	P_{1-2}	P_{1-3}
<i>VDR</i> <i>G283A</i> (<i>BsmI</i>)	<i>283GG</i>	6 (24,0)	93 (40,1)	49 (51,0)	0,134	0,023
	<i>283GA</i>	17 (68,0)	107 (46,1)	40 (41,7)	0,050	0,024
	<i>283AA</i>	2 (8,0) $n = 25$	32 (13,8) $n = 232$	7 (7,3) $n = 96$	0,547	1,000
<i>VDR</i> <i>A3731G</i>	<i>3731AA</i>	0 (0)	7 (2,6)	18 (7,4)	0,645	0,235
	<i>3731AG</i>	7 (28,0)	75 (27,9)	64 (26,3)	1,000	1,000
	<i>3731GG</i>	18 (72,0) $n = 25$	187 (69,5) $n = 269$	161 (66,3) $n = 243$	0,826	0,659
<i>VDR</i> <i>FokI</i> <i>TC</i>	<i>Ex4+4TT</i>	6 (24,0)	25 (14,5)	13 (13,5)	0,241	0,222
	<i>Ex4+4TC</i>	10 (40,0)	64 (37,2)	55 (57,3)	0,827	0,176
	<i>Ex4+4CC</i>	9 (36,0) $n = 25$	83 (48,3) $n = 172$	28 (29,2) $n = 96$	0,288	0,626

Таблица 4 / Table 4

Встречаемость генотипов *VDR* у пациентов с низким уровнем витамина D в сыворотке крови (< 20 нг/мл), *n* (%)
 Prevalence of vitamin D receptor (*VDR*) gene genotypes in patients with low serum vitamin D level (< 20 ng/ml), *n* (%)

Ген Gene	Генотип Genotype	1 — Всего 1 — Total	2 — Кемерово 2 — Kemerovo	3 — Европейская часть России 3 — European part of the Russian Federation	<i>P</i> ₁₋₂	<i>P</i> ₁₋₃
<i>VDR</i>	283GG	3 (20,0)	93 (40,1)	49 (51,0)	0,416	0,028
<i>G283A</i>	283GA	11 (73,3)	107 (46,1)	40 (41,7)	0,181	0,027
(<i>BsmI</i>)	283AA	1 (6,7) <i>n</i> = 15	32 (13,8) <i>n</i> = 232	7 (7,3) <i>n</i> = 96	0,501	1,000
<i>VDR</i>	3731AA	2 (13,3)	7 (2,6)	18 (7,4)	0,076	0,615
<i>A3731G</i>	3731AG	2 (13,3)	75 (27,9)	64 (26,3)	0,254	0,368
	3731GG	11 (73,4) <i>n</i> = 15	187 (69,5) <i>n</i> = 269	161 (66,3) <i>n</i> = 243	0,787	0,779
<i>VDR</i>	<i>Ex4+4TT</i>	1 (6,7)	25 (14,5)	13 (13,5)	0,488	0,688
<i>FokI</i>	<i>Ex4+4TC</i>	10 (66,7)	64 (37,2)	55 (57,3)	0,030	0,581
<i>TC</i>	<i>Ex4+4CC</i>	4 (26,6) <i>n</i> = 15	83 (48,3) <i>n</i> = 172	28 (29,2) <i>n</i> = 96	0,176	1,000

достаточности, тем более что эффекты витамина D, опосредованные через *VDR*-рецепторы, ещё недостаточно изучены [14].

Нами определены значимые в клинико-диагностическом отношении полиморфные варианты генов *VDR* при ИГ у детей и их родственников 1-й и 2-й линий родства. Анализ полиморфизмов *BsmI* гена *VDR* 283G>A показал, что у больных с ИГ частота гетерозиготного генотипа 283GA гена *VDR* (*BsmI*) определялась у 55,5% против 41,7% при сравнении со здоровыми лицами [16]. У больных с МКБ гетерозиготный генотип 283GA гена *VDR* (*BsmI*) фиксировался значительно чаще, чем у здоровых лиц. В связи с этим можно полагать, что генотип 283GA гена *VDR* (*BsmI*) ассоциирован с формированием как ИГ, так и МКБ у детей [13, 20]. Следует отметить, что минорный аллель 283A гена *VDR* (*BsmI*) и гетерозиготный генотип 283GA гена *VDR* (*BsmI*) выявлялись у 73,3% пациентов с ИГ. Ранее проведённый метаанализ аналогичных данных показал, что генетический полиморфизм *BsmI* гена *VDR* 283G>A коррелирует с уровнем минеральной плотности кости у детей, в частности, аллель G и генотип GG чаще наблюдались у детей с высокой минеральной плотностью кости [25–28]. При этом значимый дефицит 25(OH)D в крови определялся нами у детей с ИГ.

Гетерозиготный генотип *Ex4+4TC* гена *VDR* *FokI* выявлялся у 66,7% больных с ИГ и низким уровнем витамина D в сыворотке крови (< 20 нг/мл) при сравнении со здоровыми лицами (*p* = 0,030). Определение изменений частоты полиморфного маркера *FokI* (rs2228570) гена *VDR* *Ex4+4T>C* выявило ассоциацию аллеля C с дефицитом витамина D [29, 30]. Содержание витамина D в крови всех обследованных носителей аллеля C в гомозиготном состоянии было существенно уменьшено по сравнению с носителями генотипа TT [31]. При этом дефицит витамина D в крови выявлялся в 2,3 раза чаще (48,4% против 21,1%; *p* < 0,05), что сопоставимо с нашими данными. Необходимо отметить, что нами не выявлено значимых изменений частоты распределения аллелей и генотипов гена *VDR* -3731A>G у больных детей и здоровых лиц, что было установлено ранее при сравнении данных полиморфизмов с другими полиморфизмами гена *VDR* [31, 32].

Заключение

Установлена взаимосвязь полиморфного маркера *BsmI* (rs1544410) гена *VDR* 283G>A, полиморфного маркера *FokI* (rs2228570) гена *VDR* *Ex4+4T>C* с ИГ и дефицитом уровня 25(OH)D в сыворотке крови у детей. Анализ влияния молекулярно-генетических факторов на фосфорно-кальциевый обмен позволит прогнозировать развитие ИГ и уменьшить риск возможных осложнений. Генетически детерминированные нарушения рецепции витамина D и изменения кальций-фосфатного обмена, сохраняющиеся в нормокальциемической фазе детской ИГ, могут быть первичным метаболическим дефектом этого состояния и потенциально определять патофизиологию взаимосвязей между стойкой гиперкальциурией и нефрокальцинозом у детей [25].

Литература

(п.п. 1–8; 10–14; 18; 20–30; 32 см. References)

- Михеева Н.М., Выходцева Г.И., Зверев Я.Ф., Лобанов Ю.Ф. Особенности течения идиопатической гиперкальциурии у детей. Анализ клинико-лабораторных проявлений. *Нефрология*. 2017; 21(4): 68–72. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2017-21-4-68-72> <https://elibrary.ru/zbhath>
- Волков А.Н., Цуркан Е.В. Популяционно-генетическое исследование полиморфизма гена *VDR*. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2019; 4(2): 72–7. <https://elibrary.ru/hfoalu>
- Козлов А.И., Вершубская Г.Г., Негашева М.А. Связь относительного содержания костной ткани с полиморфизмом гена рецептора витамина D. *Физиология человека*. 2017; 43(3): 96–101. <https://doi.org/10.7868/S0131164617030109> <https://elibrary.ru/ytmigp>
- Козлов А.И., Вершубская Г.Г., Негашева М.А. Полиморфизм гена рецептора витамина D (*VDR*) витамина D в выборках населения европейской России и Приуралья. *Пермский медицинский журнал*. 2016; 33(5): 60–6. <https://elibrary.ru/wxhsez>
- Зверев Я.Ф., Брюханов В.М., Лампатов В.В., Жариков А.Ю. Современные представления о роли физико-химических факторов в патогенезе кальциевого нефролитиаза. *Нефрология*. 2009; 13(1): 39–50. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2009-13-1-39-50> <https://elibrary.ru/kpyrzn>
- Батурин А.К., Сорокина Е.Ю., Вржесинская О.А., Бекетова Н.А., Сокольников А.А., Кобелькова И.В. и др. Изучение связи генетического полиморфизма rs222850 гена *VDR* с обеспеченностью витамином D у жителей российской Арктики. *Вопросы питания*. 2017; 86(4): 77–84. <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2017-00062> <https://elibrary.ru/zftkjl>

References

1. Pronicka E., Rowińska E., Kulczycka H., Lukaszewicz J., Lorenz R., Janas R. Persistent hypercalciuria and elevated 25-hydroxyvitamin D3 in children with infantile hypercalcaemia. *Pediatr. Nephrol.* 1997; 11(1): 2–6. <https://doi.org/10.1007/s004670050221>
2. Nguyen M., Boutignon H., Mallet E., Lingart A., Guillozo H., Jehan F., et al. Infantile hypercalcaemia and hypercalciuria: new insights into a vitamin D-dependent mechanism and response to ketoconazole treatment. *J. Pediatr.* 2010; 157(2): 296–302. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.02.025>
3. Tebben P.J., Singh R.J., Kumar R. Vitamin D-mediated hypercalcaemia: mechanisms, diagnosis, and treatment. *Endocr. Rev.* 2016; 37(5): 521–47. <https://doi.org/10.1210/er.2016-1070>
4. Lenherr-Taube N., Young E.J., Furman M., Elia Y., Assor E., Chitayat D., et al. Mild idiopathic infantile hypercalcaemia – part I: biochemical and genetic findings. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2021; 106(10): 2915–37. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab431>
5. Schlingmann K.P. Vitamin D-dependent hypercalcaemia. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2021; 50(4): 729–42. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2021.08.005>
6. Gorvin C.M. Genetic causes of neonatal and infantile hypercalcaemia. *Pediatr. Nephrol.* 2022; 37(2): 289–301. <https://doi.org/10.1007/s00467-021-05082-z>
7. Zheng Z., Wu Y., Wu H., Jin J., Luo Y., Cao S., et al. Clinical heterogeneity and therapeutic options for idiopathic infantile hypercalcaemia caused by CYP24A1 pathogenic variant. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2023; 36(11): 999–1011. <https://doi.org/10.1515/jpem-2023-0147>
8. Lau K.K. Clinical manifestations of pediatric idiopathic hypercalcaemia. *Front. Biosci. (Elite Ed.)* 2009; 1(1): 52–9. <https://doi.org/10.2741/E6>
9. Mikheeva N.M., Vykhodtseva G.I., Zverev Ya.F., Lobanov Yu.F. Features of the course of idiopathic hypercalcaemia in children. Analysis of clinical and laboratory manifestations. *Nefrologiya.* 2017; 21(4): 68–72. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2017-21-4-68-72> <https://elibrary.ru/zbhath> (in Russian)
10. Copelovitch L. Urolithiasis in children. *Pediatr. Clin. North Am.* 2012; 59(4): 881–96. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2012.05.009>
11. Cameron M.A., Sakhaee K., Moe O.W. Nephrolithiasis in children. *Pediatr. Nephrol.* 2005; 20(11): 1587–92. <https://doi.org/10.1007/s00467-005-1883-z>
12. Arai H., Miyamoto K., Taketani Y., Yamamoto H., Iemori Y., Morita K., et al. A vitamin D receptor gene polymorphism in the translation initiation codon: effect on protein activity and relation to bone mineral density in Japanese women. *J. Bone Miner. Res.* 1997; 12(6): 915–21. <https://doi.org/10.1359/jbmr.1997.12.6.915>
13. De Paolis E., Scaglione G.L., De Bonis M., Minucci A., Capoluongo E. CYP24A1 and SLC34A1 genetic defects associated with idiopathic infantile hypercalcaemia: from genotype to phenotype. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2019; 57(11): 1650–67. <https://doi.org/10.1515/cclm-2018-1208>
14. Miyamoto K., Kesterson R.A., Yamamoto H., Taketani Y., Nishiwaki E., Tatsumi S., et al. Structural organization of the human vitamin D receptor chromosomal gene and its promoter. *Mol. Endocrinol.* 1997; 11(8): 1165–79. <https://doi.org/10.1210/mend.11.8.9951>
15. Volkov A.N., Tsurkan E.V. Population genetic research of the VDR gene polymorphism. *Fundamental'naya i klinicheskaya meditsina.* 2019; 4(2): 72–7. <https://elibrary.ru/hfoalu> (in Russian)
16. Kozlov A.I., Verhubskaya G.G., Negasheva M.A. Association between relative bone mass and vitamin D receptor gene polymorphism. *Fiziologiya cheloveka.* 2017; 43(3): 320–5. <https://doi.org/10.1134/S0362119717030100> <https://elibrary.ru/prnygt>
17. Kozlov A.I., Verhubskaya G.G., Negasheva M.A. Polymorphism of the vitamin D receptor (VDR) gene in sampling of European Russia and Priuraliye population. *Permskiy meditsinskiy zhurnal.* 2016; 33(5): 60–6. <https://elibrary.ru/wxhsez> (in Russian)
18. Tantravahi U., Wheeler P. Molecular genetic testing for prenatal diagnosis. *Clin. Lab. Med.* 2003; 23(2): 481–502. [https://doi.org/10.1016/s0272-7121\(03\)00035-0](https://doi.org/10.1016/s0272-7121(03)00035-0)
19. Zverev Ya.F., Bryukhanov V.M., Lampatov V.V., Zharikov A.Yu. The current views on the role of physico-chemical factors in pathogenesis of calcium nephrolithiasis. *Nefrologiya.* 2009; 13(1): 39–50. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2009-13-1-39-50> <https://elibrary.ru/kpyrzn> (in Russian)
20. Filus A., Trzmiel A., Kuliczowska-Płaksej J., Tworowska U., Jedrzejuk D., Milewicz A., et al. Relationship between vitamin D receptor Bsm1 and FokI polymorphisms and anthropometric and biochemical parameters describing metabolic syndrome. *Aging Male.* 2008; 11(3): 134–9. <https://doi.org/10.1080/13685530802273426>
21. Agliardi C., Guerini F.R., Bolognesi E., Zanzottera M., Clerici M. VDR gene single nucleotide polymorphisms and autoimmunity: a narrative review. *Biology (Basel).* 2023; 12(7): 916. <https://doi.org/10.3390/biology12070916>
22. Schuch N.J., Garcia V.C., Vivolo S.R., Martini L.A. Relationship between vitamin D receptor gene polymorphisms and the components of metabolic syndrome. *Nutr. J.* 2013; 12: 96. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-12-96>
23. Gross C., Krishnan A.V., Malloy P.J., Eccleshall T.R., Zhao X.Y., Feldman D. The vitamin D receptor gene start codon polymorphism: a functional analysis of FokI variants. *J. Bone Miner. Res.* 1998; 13(11): 1691–9. <https://doi.org/10.1359/jbmr.1998.13.11.1691>
24. Haynes E.N., Kalkwarf H.J., Hornung R., Wenstrup R., Dietrich K., Lanphear B.P. Vitamin D receptor FokI polymorphism and blood lead concentration in children. *Environ. Health Perspect.* 2003; 111(13): 1665–9. <https://doi.org/10.1289/ehp.6167>
25. Bao L., Chen M., Lei Y., Zhou Z., Shen H., Le F. Association between vitamin D receptor Bsm1 polymorphism and bone mineral density in pediatric patients: a meta-analysis and systematic review of observational studies. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96(17): e6718. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000006718>
26. Benito L.A.O., Kogawa E.M., Silva C.M.S., Melo F.F., Sales-Peres S.H.C., Silva I.C.R.D., et al. Bariatric surgery and vitamin D: trends in older women and association with clinical features and VDR gene polymorphisms. *Nutrients.* 2023; 15(4): 799. <https://doi.org/10.3390/nu15040799>
27. Gennari L., Becherini L., Mansani R., Masi L., Falchetti A., Morelli A., et al. FokI polymorphism at translation initiation site of the vitamin D receptor gene predicts bone mineral density and vertebral fractures in postmenopausal Italian women. *J. Bone Miner. Res.* 1999; 14(8): 1379–86. <https://doi.org/10.1359/jbmr.1999.14.8.1379>
28. Tebben P.J., Singh R.J., Kumar R. Vitamin D-mediated hypercalcaemia: mechanisms, diagnosis, and treatment. *Endocr. Rev.* 2016; 37(5): 521–47. <https://doi.org/10.1210/er.2016-1070>
29. Hussein M.M., Mohamed E.M., Kamal T.M., Deraz T.E. Increased susceptibility to complicated pneumonia among Egyptian children with FokI (rs2228570), not TaqI (rs731236), vitamin D receptor gene polymorphism in association with vitamin D deficiency: a case-control study. *BMC Pediatr.* 2023; 23(1): 394. <https://doi.org/10.1186/s12887-023-04192-x>
30. Lu M., Taylor B.V., Körner H. Genomic effects of the vitamin D receptor: potentially the link between vitamin D, immune cells, and multiple sclerosis. *Front. Immunol.* 2018; 9: 477. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00477>
31. Baturin A.K., Sorokina E.Yu., Vrzhesinskaya O.A., Beketova N.A., Sokol'nikov A.A., Kobel'kova I.V., et al. The study of the association between rs2228570 polymorphism of VDR gene and vitamin D blood serum concentration in the inhabitants of the Russian Arctic. *Voprosy pitaniya.* 2017; 86(4): 77–84. <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2017-00062> <https://elibrary.ru/zftkjl> (in Russian)
32. Tourkochristou E., Mouzaki A., Triantos C. Gene polymorphisms and biological effects of vitamin D receptor on nonalcoholic fatty liver disease development and progression. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24(9): 8288. <https://doi.org/10.3390/ijms24098288>

Сведения об авторах:

Михеева Наталья Михайловна, канд. мед. наук, доцент каф. пропедевтики детских болезней ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, micheeva.1974@mail.ru; **Лобанов Юрий Федорович**, доктор мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики детских болезней ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, luf@list.ru; **Зверев Яков Федорович**, доктор мед. наук, проф. каф. фармакологии им. проф. В.М. Брюханова ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, zveyasha@mail.ru; **Текутьева Надежда Анатольевна**, канд. мед. наук, доцент, зав. соматико-педиатрическим отд-нием КГБУЗ Детская городская больница № 1, г. Барнаул, tekuteva.n@mail.ru