

Влияние гена *COL1A1* на формирование остеопении у недоношенных детей, рожденных методом экстракорпорального оплодотворения

Д.Р. Мерзлякова, Н.Р. Хафизова, Г.А. Вахитова, С.В. Шагарова, Л.Р. Имаева, Р.Ф. Гатиятуллин, Л.Р. Гатиятуллина, А.И. Назарова, З.А. Шангареева

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (ул. Ленина, д. 3, г. Уфа, 450008, Россия)

Резюме

Введение. Остеопения — патологическое состояние, которое чаще выявляется у преждевременно родившихся новорожденных с массой тела при рождении менее 1500 г, характеризуется не только недостаточностью витамина D, но и нехваткой кальция и фосфора. Знание наследственных факторов риска низкого уровня витамина D₃ может иметь большое практическое значение для прогнозирования нарушений костного метаболизма у недоношенных детей.

Целью данного исследования явилось изучение связи между генотипическими и аллельными частотами полиморфных вариантов rs1800012 в гене *COL1A1* и предрасположенностью к остеопении у недоношенных детей, зачатых с помощью искусственного оплодотворения.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 225 недоношенных детей, которых разделили на две различные категории в зависимости от способа зачатия. В основную категорию вошли дети, рожденные с помощью метода экс-

тракорпорального оплодотворения (ЭКО), а в контрольную — дети, зачатые естественным путем. Основное внимание было уделено анализу гена *COL1A1* в этих группах наблюдения.

Результаты. В когорте недоношенных детей, зачатых с помощью ЭКО, выявлено значительное повышение генотипа T/T ($\chi^2 = 8,13$, $p = 0,0053$) и непротективного аллеля T ($\chi^2 = 7,15$, $p = 0,0083$) в пределах полиморфного варианта rs1800012 гена *COL1A1*. Встречаемость угрозы развития остеопении по варианту rs1800012 в гене *COL1A1* была выявлена у 46% детей в основной группе (ЭКО) и у 34% — в контрольной группе.

Выводы. Выявленные генетические различия являются наследственными и не связаны с самой процедурой ЭКО. Выяснение генетических детерминант может сыграть ключевую роль в прогнозировании остеопении у недоношенных детей.

Ключевые слова: недоношенные дети, экспрессия генов, наследственность, витамин D, аллели

Для цитирования: Мерзлякова Д.Р., Хафизова Н.Р., Вахитова Г.А., Шагарова С.В., Имаева Л.Р., Гатиятуллин Р.Ф., Гатиятуллина Л.Р., Назарова А.И., Шангареева З.А. Влияние гена *COL1A1* на формирование остеопении у недоношенных детей, рожденных методом экстракорпорального оплодотворения. *Архив педиатрии и детской хирургии*. 2025;3(2):25–32. doi: 10.31146/2949-4664-apps-3-2-25-32

Сведения об авторах / Information about the authors

✉ Мерзлякова Динара Рафкатовна, к.м.н., ассистент кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: Dinara-merzlykova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9037-7124>

Хафизова Наиля Римовна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: nailjak@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-00021452-9998>

Вахитова Гульназ Абрековна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: vgafn@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9452-0901>

Шагарова Сания Валеевна, д.м.н., профессор кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: Valeeva-47@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6357-0789>

Имаева Лилия Разифовна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: Liliya@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6735-4896>

Гатиятуллин Радик Фидагиевич, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: radikfidaqi@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2914-8290>

Гатиятуллина Ляйсан Радиковна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: ley-syan@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0005-2151-8428>

Назарова Альфия Идрисовна, к.м.н., доцент кафедры сестринского дела и паллиативной помощи ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: Oleg.naz81@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6943-3096>

Шангареева Зилия Асгатовна, к.м.н., доцент кафедры факультетской педиатрии с курсами педиатрии, неонатологии и симуляционным центром ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: shangareeva2001@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8745-9989>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Внешнее финансирование не привлекалось.

✉ Dinara R. Merzlyakova, Cand. Sci. (Med.), Assist. Prof., Department of Pediatrics, Bashkir State Medical University, e-mail: Dinara-merzlykova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9037-7124>

Nailya R. Khafizova, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Pediatrics, Bashkir State Medical University, e-mail: nailjak@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-00021452-9998>

Gulnaz A. Vakhitova, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Pediatrics, Bashkir State Medical University, e-mail: vgafn@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9452-0901>

Saniya V. Shagarova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Pediatrics, Bashkir State Medical University, e-mail: Valeeva-47@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6357-0789>

Lilia R. Imaeva, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Pediatrics, Bashkir State Medical University, e-mail: Liliya@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6735-4896>

Radik F. Gatiyatullin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Hospital Pediatrics, Bashkir State Medical University, e-mail: radikfidaqi@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2914-8290>

Laysan R. Gatiyatullina, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Pediatrics, Bashkir State Medical University, e-mail: ley-syan@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0005-2151-8428>

Alfiya I. Nazarova, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Nursing and Palliative Care, Bashkir State Medical University, e-mail: Oleg.naz81@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6943-3096>

Ziliya A. Shangareeva, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Theoretical Pediatrics with courses in Pediatrics and Neonatology, and Simulation Center, Bashkir State Medical University, e-mail: shangareeva2001@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8745-9989>

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Funding

No external funding was received.

ORIGINAL ARTICLES

The effect of the *COL1A1* gene on osteopenia in preterm infants conceived via *in vitro* fertilization

Dinara R. Merzlyakova, Nailya R. Khafizova, Gulnaz A. Vakhitova, Saniya V. Shagarova, Lilia R. Imaeva, Radik F. Gatiyatullin, Laysan R. Gatiyatullina, Alfiya I. Nazarova, Ziliya A. Shangareeva

Bashkir State Medical University (3 Lenin St., Ufa, 450008, Russia)

Abstract

Background. Osteopenia is a pathological condition more often observed in preterm newborns with a birth weight under 1500 g. It is characterized not only by vitamin D deficiency but also by insufficient calcium and phosphorous levels. Understanding hereditary risk factors for low vitamin D₃ may have great practical value for predicting bone metabolism disorders in preterm infants.

Objective. This study aimed to investigate the association between genotypic and allelic frequencies of rs1800012 polymorphism in the *COL1A1* gene and predisposition to osteopenia in preterm infants conceived through artificial insemination.

Material and methods. The study involved 225 preterm babies divided into two categories depending on the method of conception. The main consisted of children conceived via *in vitro*

fertilization (IVF), while the control category included children conceived naturally. The analysis focused mainly on the *COL1A1* gene in these observation groups.

Results. In a cohort of preterm infants conceived by IVF, there was a significant increase in homogeneity of T/T genotype ($\chi^2 = 8.13$, $p = 0.0053$) and in the non-protective T allele ($\chi^2 = 7.15$, $p = 0.0083$) within the polymorphic variant rs1800012 of the *COL1A1* gene. The risk of osteopenia associated with the rs1800012 variant was identified in 46% of children in the IVF group and in 34% of children in the control group.

Conclusion. The identified genetic differences are hereditary and are not associated with the IVF procedure itself. Understanding the genetic determinants that contribute to decreased vitamin D₃ may play a key role in predicting osteopenia in preterm infants.

Keywords: preterm infants, gene expression, heredity, vitamin D, alleles

For citation: Merzlyakova D.R., Khafizova N.R., Vakhitova G.A., Shagarova S.V., Imaeva L.R., Gatiyatullin R.F., Gatiyatullina L.R., Nazarova A.I., Shangareeva Z.A. The effect of the *COL1A1* gene on osteopenia in preterm infants conceived via *in vitro* fertilization. *Archives of Pediatrics and Pediatric Surgery*. 2025;3(2):25–32. doi: 10.31146/2949-4664-apps-3-2-25-32

Введение

Ключевым геном в области анализа плотности костной ткани, представляющим интерес в науке, является $\alpha 1$ -цепь коллагена I типа (*COL1A1*).

Объектом исследования является костная ткань, которая представляет собой сложную амальгаму важнейших минералов и органических соединений в костной системе [1, 2]. Органические фракции, преобладающие в данной клетке и белках, содержат, в частности, коллаген I типа [3–7]. Данный *COL1A1* представляет собой гетеротример, состоящий из белков $\alpha 1$ и $\alpha 2$, каждый из которых кодируется отдельными генами — *COL1A1* и *COL1A2* соответственно. Важная проблема — влияние гена на целостность костной ткани. В центре этих проблемных дискуссий находится несовершенный остеогенез — заболевание, при котором примерно у 90% пациентов наблюдаются мутации в генах, связанных с $\alpha 1$ - и $\alpha 2$ -цепями *COL1A1*. Доказано, что различные (специфические) генетические изменения приводят к снижению минеральной плотности костной ткани, а значит повышают риск склонности к патологическим переломам. Высокому риску переломов способствуют не только данные мутации, но и генетические полиморфизмы в *COL1A1* [8–10].

На прочность костной ткани влияет генотип GT, который характеризуется пониженным содержанием органических и неорганических компонентов. Носители генотипа GT имеют прямую корреляцию с прочностью костей [11–15]. У лиц с генотипом GT минерализация костной ткани сравнительно ниже, чем у лиц с генотипом GG *COL1A1*, что влияет на прочность костной ткани на разрыв [16–18].

Выявленные генетические маркеры позволяют определить значительное снижение массы костной ткани, что очень важно для оценки риска переломов, влияния факторов риска на метаболическую плотность костной ткани и прогнозирование роста ребенка. Они позволяют оценить различия в активности остеобластических и остеокластических клеток при патологии костей и прогнозировать развитие заболеваний опорно-двигательного аппарата у детей. Также известно, что маркеры способствуют проведению скрининговых исследований, имеющих принципиальное значение для последующих анализов [19, 20]. Более того, эти «биомаркеры» проясняют процессы остеогенеза в различных возрастных группах, тем самым раскрывая сложную взаимосвязь между минеральной плотностью кости (МПК) и динамикой ее созревания [21–25]. Каждый из этих аспектов способству-

ет комплексной оценке качества и новых диагностических возможностей при данной патологии и последующих лечебно-профилактических мероприятиях [26–28].

Цель данного исследования — выявить частоту генотипов и аллелей полиморфного варианта rs1800012 в гене *COL1A1*, которые определяют риск развития остеопении у недоношенных детей, рожденных методом ЭКО.

Материалы и методы

В работе мы изучили «траектории» развития 225 новорожденных с массой тела при рождении менее 1500 г. как при экстракорпоральном оплодотворении (ЭКО), так и при естественном зачатии. База проведения исследования: Республиканская детская клиническая больница (г. Уфа) совместно с кафедрой генетики Башкирского государственного педагогического университета имени М. Акмуллы (г. Уфа). Выделены критерии включения: недоношенные дети от 3 до 36 месяцев с удовлетворительным здоровьем, согласие родителей на забор крови и недоношенные дети, зачатые путем ЭКО, с весом при рождении менее 1500 грамм (категории: очень низкая масса тела (ОНМТ) и экстремально низкая масса тела (ЭНМТ)). Критерии исключения: дети, рожденные с массой более 1500 грамм, дети с серьезными врожденными пороками развития, дети старше трех лет, отсутствие согласия родителей на участие в исследовании. Выделены 2 группы: в основную ($n = 117$) вошли недоношенные дети, рожденные с помощью ЭКО, в группу сравнения ($n = 108$) — недоношенные дети, зачатые естественным путем.

Исследование гена *COL1A1* проводилось с помощью современного метода ПЦР в реальном времени. Для молекулярно-генотипической статистики использовались цифровые инструменты SNPstats (<https://www.snpstats.net>) и приложение GMDR (Generalized Multifactor-Dimensionality Reduction), применялись различные критерии оценки: критерий независимости χ^2 Пирсона для проверки гипотезы независимости, информационный критерий Акаике, коэффициенты вероятности (OR, CI), а также таблица сопряженности 2×2 с поправкой Йейтса [29].

Генотип и аллель определяются путем протективного влияния, если отношение шансов (OR) меньше (<1). И наоборот, рисковое влияние генотипа и аллеля определяется, если отношение шансов больше (>1). SNP-анализ полиморфизма rs1800012 в гене *COL1A1* проводился с помощью программы «SNPstats».

Результаты и обсуждение

Остеопения — это мультифакторное заболевание. *COL1A1* является одним из значимых генов, участвующих в формировании костной ткани. Наше исследование было посвящено изучению частоты распространенности генов и аллелей специфического гена-регулятора метаболизма коллагена — *COL1A1* [30, 31]. Значимым генетическим фактором риска развития остеопении является полиморфный вариант rs1800012 гена *COL1A1* (данный анализ распределения частот генотипов и аллелей для полиморфного варианта rs1800012 гена *COL1A1* представлен в табл. 1).

Таблица 1.

Полиморфный вариант rs1800012 гена *COL1A1*

Table 1.

Polymorphic variant rs1800012 of the *COL1A1* gene

Генотип/ аллель Genotype/ allele	$p(\chi^2)$	Группа сравнения ($n = 108$) Comparison Group ($n = 108$)		Основная группа (ЭКО) ($n = 117$) Main group (IVF) ($n = 117$)	
		n	$p^i + s^i$	n	$p^i + s^i$
GT	0,7 (0,09)	45	$0,53 \pm 0,05$	42	$0,48 \pm 0,05$
TT	0,003 (8,13)	7	$0,07 \pm 0,02$	26	$0,12 \pm 0,03$
GG	0,14 (2,2)	36	$0,4 \pm 0,05$	33	$0,4 \pm 0,05$
G	0,006 (7,15)	117	$0,66 \pm 0,03$	108	$0,54 \pm 0,03$
T	0,006 (7,15)	59	$0,34 \pm 0,03$	94	$0,46 \pm 0,03$

При сравнении частот генотипов и аллелей гена *COL1A1* в исследуемых когортах наблюдалась статистически значимая диспропорция в отношении частоты гомозиготного генотипа ТТ ($\chi^2 = 8,13$, $p = 0,003$). В группе детей, рожденных путем экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), выявлена частота данного генотипа 12%, что превысило аналогичный показатель в группе недоношенных детей, зачатых естественным путем, равный 7%. Также выявлено, что в основной группе статистически чаще встречался мутантный аллель Т — 46% по сравнению с 34% в группе сравнения. И наоборот, в группе сравнения детей чаще встречался протективный аллель G — 66%, тогда как в группе детей (ЭКО) он составил 54% ($\chi^2 = 7,15$, $p = 0,006$) [32].

Данная модель полиморфных вариантов в гене *COL1A1* позволяет оценить работу каждого отдельного аллеля у недоношенных детей (табл. 2).

В результате SNP-анализа полиморфизма rs1800012 в гене *COL1A1* были выявлены три статистически значимые модели взаимодействия аллелей: кодоминантная, рецессивная и лог-аддитивная. Данные модели показывают влияние генотипа ТТ и аллеля Т на формирование соединительной ткани. Выявлено, что даже при соблюдении критериев отбора по наименьшему AIC и p -значению (менее 0,05) вариантом, наиболее подходящим, оказалась лог-аддитивная модель ($p = 0,0082$, AIC = 308,5), показывающая, что наличие двух мутантных аллелей Т

Таблица 2.

Вариант rs1800012 гена *COL1A1* (SNP-анализ)

Table 2.

Variant rs1800012 of the *COL1A1* gene (SNP analysis)

Модель	Ге- но- тип	Группа сравне- ния ($n = 108$)	Основная группа (ЭКО) ($n = 117$)	ОШ (95% ДИ)	p	AIC
Лог-ад- дитив- ная	-	-	-	1,70 (1,14–2,54)	0,0082	308,5
Доми- нантная	GG	41 (39,8%)	35 (28,5%)	1,00	0,072	312,3
	GT – TT	62 (60,2%)	88 (71,5%)	1,66 (0,95–2,90)		
Рецес- сивная	GG – GT	94 (91,3%)	97 (78,9%)	1,00	0,0087	308,6
	TT	9 (8,7%)	26 (21,1%)	2,80 (1,25–6,29)		
Сверх- доми- нантная	GG – TT	50 (48,5%)	61 (49,6%)	1,00	0,88	315,5
	GT	53 (51,5%)	62 (50,4%)	0,96 (0,57–1,62)		
Кодо- ми- нантная	GG	41 (39, 8%)	35 (28,5%)	1,00	0,018	309,5
	GT	53 (51,5%)	62 (50,4%)	1,37 (0,77–2,45)		
	TT	9 (8,7%)	26 (21,1%)	3,38 (1,40–8,18)		

увеличивает вероятность развития заболеваний соединительной ткани в два раза по сравнению с одним аллелем Т.

Известно, что повышение уровня белка коллагена I типа (*COL1A1*), индуцированное мутантным аллелем Т, нарушает правильное соотношение субъединиц коллагена и тем самым ослабляет структурную целостность самого *COL1A1*, поэтому и снижается прочность и эластичность соединительной ткани [32]. Замысловатый «баланс субъединиц» коллагена имеет решающее значение для поддержания (упругости и структурной) прочности соединительных тканей, и любое нарушение этого равновесия, вызванное мутантным аллелем, может привести к значительным физиологическим последствиям.

Выводы

Изучение влияния гена *COL1A1* у недоношенных детей, рожденных методом экстракорпорального оплодотворения, показало заметное увеличение распространенности гомозиготного генотипа ТТ ($\chi^2 = 8,13$, $p = 0,003$) и непротективного аллеля Т ($\chi^2 = 7,15$, $p = 0,006$). Данный полиморфный вариант rs1800012 в гене *COL1A1* выявлен у 46% детей основной группы по сравнению с 34% детей, зачатых естественным путем, что говорит о повышенном риске развития остеопении. SNP-анализ варианта rs1800012 в гене *COL1A1* выявил лог-аддитивную модель взаимодействия ($p = 0,0082$, AIC = 308,5), по-

казывающую, что наличие 2 мутантных аллелей T в два раза повышает риск развития заболеваний соединительной ткани по сравнению с одним аллелем T. Полученные результаты могут способство-

вать включению гена *COL1A1* в паспорт здоровья (генетический материал) для оценки риска развития остеопении у недоношенных детей, рожденных методом ЭКО.

Вклад авторов / Author contribution

Д.Р. Мерзлякова — разработка концепции статьи, проведение исследования, проведение статистического анализа, подготовка и редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи.

Г.А. Вахитова — разработка концепции статьи, подготовка и редактирование текста.

Н.Р. Хафизова — проведение исследования, подготовка и редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи.

З.А. Шангареева — проведение исследования.

А.И. Назарова — проведение статистического анализа.

С.В. Шагарова — подготовка и редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи.

Л.Р. Имаева — подготовка и редактирование текста.

Р.Ф. Гатиятуллин — подготовка и редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи.

Л.Р. Гатияуллина — подготовка и редактирование текста.

Dinara R. Merzlyakova — concept statement, research, statistical analysis, writing (original draft and editing), approval of the final version.

Gulnaz A. Vakhitova — concept statement, writing (original draft and editing).

Nailya R. Khafizova — research, writing (original draft and text editing), approval of the final version.

Ziliya A. Shangareeva — research.

Alfiya I. Nazarova — statistical analysis.

Saniya V. Shagarova — writing (original draft and editing), approval of the final version.

Lilia R. Imaeva — writing (original draft and editing).

Radik F. Gatiyatullin — writing (original draft and editing), approval of the final version.

Laysan R. Gatiyaullina — writing (original draft and editing).

Литература

- Abrams S.A. Calcium and vitamin D requirements of enterally fed preterm infants. *Pediatrics*. 2013;131(5):e1676–1683. doi: 10.1542/peds.
- Нароган М.В., Рюмина И.И., Крохина К.Н., Зубков В.В., Захарова И.Н., Климов Л.Я., Курьянинова В.А. Витамин D у новорожденных и недоношенных детей. *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2018;6(3):134–138. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/vitamin-d-u-novorozhhdennyh-i-nedonoshennyh-detey>.
- Дружинина Н.А., Мерзлякова Д.Р. Особенности здоровья и костного метаболизма детей, рожденных методом ЭКО. *Медицинский совет*. 2019;(2):231–238. doi: 10.21518/2079-701X-2019-2-231-239.
- Дружинина Н.А., Мерзлякова Д.Р., Вахитова Г.А., Гилязова Г.Г., Шакирова Л.Г., Хайретдинова Т.Б. Прогнозирование нарушений костного метаболизма у недоношенных детей. *Медицинский совет*. 2023;17(1):8–14. doi: 10.21518/ms2022-018.
- Дружинина Н.А., Мерзлякова Д.Р., Хафизова Н.Р., Горбунова В.Ю., Имаева Л.Р., Вахитова Г.А., Халикова Л.Р. Влияние рецептора витамина D на нарушения костного метаболизма у недоношенных детей, рожденных с помощью метода экстракорпорального оплодотворения. *Вестник восстановительной медицины*. 2021;20(5):92–98. doi: 10.38025/2078-1962-2021-20-5-92-98.
- Дружинина Н.А., Мерзлякова Д.Р., Ширяева Г.П. Клинический пример ведения недоношенного ребенка, рожденного после ЭКО. *Медицинский совет*. 2019;11:141–145. doi: 10.21518/2079-701X-2019-11-141-145.
- Дружинина Н.А., Панова Л.Д., Мерзлякова Д.Р., Ширяева Г.П. Клинический пример наблюдения недоношенного ребенка, рожденного после экстракорпорального оплодотворения. *РМЖ. Мать и дитя*. 2019;2(2):151–154.
- Екимов А.Н., Александрова Н.В., Шубина Е.С., Ритчер О.В., Гольцов А.Ю., Назаренко Т.А. Генотипирование эмбрионов с помощью фрагментного str-анализа после проведения полногеномной амплификации. *Акушерство и гинекология*. 2021;(1):126–132. doi: 10.18565/aig.2021.1.126-132.
- Кутихин А.Г., Южалин А.Е., Понасенко А.В. Современные тенденции статистической обработки данных и представления результатов в кандидатных генетико-эпидемиологических исследованиях. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2017;2(2):77–82. doi: 10.23946/25000764-2017-2-2-77-82.
- Межинский С.С., Карпова А.Л., Мостовой А.В., Андреев А.В., Шилова Н.А., Харламова Н.В. Обзор Европейских согласительных рекомендаций по ведению новорожденных с респираторным дистресс-синдромом. *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2019;7(3):46–58. doi: 10.24411/2308-2402-2019-13006.
- Мерзлякова Д.Р., Хафизова Н.Р., Вахитова Г.А., Имаева Л.Р., Шангареева З.А., Фаррахова Г.Ф. Развитие недоношенных детей-ЭКО, рожденных с экстремально низкой массой тела: клиническое наблюдение (краткий обзор). *Медицинский совет*. 2022;16(1):268–273. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-1-268-273.
- Муц Е.Ю., Шестакова В.Н. Особенности физического и нервно-психического развития глубоко недоношенных детей раннего возраста, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела в калининградской области. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2019;18(2):101–105. Режим доступа: https://www.pedpharma.ru/jour/article/view/1463?locale=ru_RU.

13. Омарова Н.Х., Солтаханов Э.М., Омарова П.А. Генетические факторы дефицита витамина D₃ и их клиническое значение. *Экологическая медицина*. 2019;2(1):72–78. doi: 10.34662/ЕМ.2019.2.1.72-78.
14. Дружинина Н.А., Мерзлякова Д.Р., Ширяева Г.П., Вахитова Г.А., Хафизова Н.Р., Имаева Л.Р. Показатели здоровья детей, рожденных с помощью применения репродуктивных технологий. *Вестник современной клинической медицины*. 2021;14(1):20–26. doi: 10.20969/VSKM.2021.14(1).20-26.
15. Скворцова В.А., Белоусова Т.В., Андрюшина И.В., Украинцев С.Е., Зенкова К.И. Обеспечение преемственности в оказании медицинской помощи недоношенным детям после выписки из стационара. *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2022;10(3):44–54. doi: 10.33029/2308-2402-2022-10-3-44-54.
16. Филькина О.М., Воробьева Е.А., Долотова Н.В., Матвеева Е.А., Малышкина А.И., Гаджимурадова Н.Д. Факторы риска и алгоритм прогнозирования нарушений здоровья к году жизни у детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела. *Анализ риска здоровью*. 2016;1(13):69–76. doi: 10.21668/health.risk/2016.1.08.
17. Щербатюк Е.С., Хмилевская С.А., Зрячкин Н.И. Особенности состояния здоровья и проблемы реабилитации детей раннего возраста, родившихся с экстремально низкой и очень низкой массой тела (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2017;13(2):245–251. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-sostoyaniya-zdorovya-i-problemy-reabilitatsii-detey-rannego-vozrasta-rodivshihsya-s-ekstremalno-nizkoy-i-ochen-nizkoy-massoy>.
18. Nehra D., Carlson S.J., Fallon E.M., Kalish B.T., Potemkin A.K., Gura K.M., Simpser E.F., Compheer C.W., Puder M. Clinical Guidelines : Nutrition Support of Neonatal Patients at Risk for Metabolic Bone Disease. *JPEN*. 2013;37(5):570–598. Available at: <https://www.semanticscholar.org/paper/Clinical-Guidelines-%3A-Nutrition-Support-of-Neonatal-Nehra-Carlson/4ecd96fce0b79d1b2e2fab69435c3b981eda3d7b>.
19. Elidriissy A.T. The return of congenital rickets: are we missing occult cases? *Calcif. Tissue Int*. 2016;99(3):227–236. doi: 10.1007/s00223-016-0146-2.
20. Karpen H.E. Mineral homeostasis and effects on bone mineralization in the preterm neonate. *Clin Perinatol*. 2018;45(1):129–141. doi: 10.1016/j.clp.2017.11.005.
21. El-Atawi K., Elhalik M., Kulkarni T., Abdelsamad A., Lois A., Satyan A., Zakareya A. Metabolic bone disease in preterm babies: are we underestimating it? *J. Pediatr. Neonatal. Care*. 2019; 9(2):36–41. doi: 10.15406/jpnc.2019.09.00372.
22. Faienza M.F., D'Amato E., Natale M.P., Grano M., Chiarito M., Brunetti G., D'Amato G. Metabolic bone disease of prematurity: diagnosis and management. *Front Pediatr*. 2019;12(7):143. doi: 10.3389/fped.2019.00143.
23. Mohammad H.M., Mousazadeh S., Maleknia M., Takhsid M. Association of vitamin D deficiency with vitamin D binding protein (DBP) and CYP2R1 polymorphisms in Iranian population. *Meta Gene*. 2021;27(4):100824. doi: 10.1016/j.mgene.2020.100824.
24. Mafi Golchin M., Heidari L., Ghaderian S.M., Akhavan-Niaki H. Osteoporosis: A silent disease with complex genetic contribution. *J. Genet. Genomics*. 2016;43(2):49–61. doi: 10.1016/j.jgg.2015.12.001.
25. Pinto F., Fernandes E., Virella D., Abrantes A., Neto M.T. Born preterm: a public health issue. *Port J Public Health*. 2019; 37:38–49. doi: 10.1159/000497249.
26. Walani S.R. Global burden of preterm birth. *Int J Gynaecol Obstet*. 2020;150(1):31–33. doi: 10.1002/ijgo.13195.
27. Mallik S., Spiker D. Effective early intervention programs for low birth weight premature infants: Review of the Infant Health and Development Program (IHDP). SRI International Early Childhood Program Center for Education and Human Services, USA. 2017, 10p. Available at: <https://www.child-encyclopedia.com/prematurity/according-experts/effective-early-intervention-programs-low-birth-weight-premature>.
28. Chee Y.Y., Wong R.M.S., Wong M.S.C., Tso W.W.Y., Wong W.H.S., Lee S.L. Changes in mortality and cerebral palsy in extremely low-birth-weight infants in a tertiary center in Hong Kong. *Glob. Pediatr. Health*. 2020;7. doi: 10.1177/2333794X20901932.
29. Ивашикина Т.М., Котова Т.Н., Омарова П.Ш., Хлебина Ю.В., Берестовская В.С., Понкратова Т.С. Возрастная динамика уровня сыровороточных костных маркеров у здоровых детей. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2010;11:7–10. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15514857>.
30. Yılmaz B., Aygün C., Çetinoğlu E. Vitamin D levels in newborns and association with neonatal hypocalcemia. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med*. 2018;31(14):1889–1893. doi: 10.1080/14767058.2017.1331430.
31. ElSORI D.H., Hammoud M.S. Vitamin D deficiency in mothers, neonates and children. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol*. 2018;175:195–199. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.01.023.
32. Мерзлякова Д.Р. Факторы риска и профилактика нарушений костного метаболизма у детей раннего возраста, рожденных после экстракорпорального оплодотворения. Автореф. дис. кан. мед. наук /Д.Р. Мерзлякова. Самара, 2023. 25 с.

References

1. Abrams S.A.; Committee on Nutrition. Calcium and vitamin D requirements of enterally fed preterm infants. *Pediatrics*. 2013 May;131(5):e1676-83. doi: 10.1542/peds.2013-0420. Epub 2013 Apr 29. Erratum in: *Pediatrics*. 2024 Oct 1;154(4):e2024068306. doi: 10.1542/peds.2024-068306.
2. Narogan M.V., Ryumina I.I., Krokhina K.N., Zubkov V.V., Zakharova I.N., Klimov L.Ya., et al. Vitamin D in newborns and premature infants. *Continuing medical education and science*. 2018;6(3):134–138. (In Russ.).

3. Druzhinina N.A., Merzlyakova D.R. Peculiarities of health and bone metabolism of children born through IVF. *Medical Council*. 2019;(2):231–239. (In Russ.). doi: 10.21518/2079-701X-2019-2-231-239.
4. Druzhinina N.A., Merzlyakova D.R., Vakhitova G.A., Gilyazova G.G., Shakirova L.G., Khayretdinova T.B. Prediction of bone metabolism disorders in premature babies. *Medical Council*. 2023;(1):8–14. (In Russ.). doi: 10.21518/ms2022-018.
5. Druzhinina N.A., Merzlyakova D.R., Khafizova N.R., Gorbunova V.Yu., Imaeva L.R., Vakhitova G.A., Khalikova L.R. Effect of the vitamin D receptor on bone metabolism disorders in premature infants born using *in vitro* fertilization. *Bulletin of Restorative Medicine*. 2021;20(5):92–98. (In Russ.). doi: 10.38025/2078-1962-2021-20-5-92-98.
6. Druzhinina N.A., Merzlyakova D.R., Shiryaeva G.P. A clinical example of the management of a premature baby born after IVF. *Medical Council*. 2019;11:141–145. (In Russ.). doi: 10.21518/2079-701X-2019-11-141-145.
7. Druzhinina N.A., Panova L.D., Merzlyakova D.R., Shiryaeva G.P. A clinical example of the observation of a premature baby born after *in vitro* fertilization. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2019;2(2):151–154. (In Russ.). Available at: https://www.rmju.ru/articles/ginekologiya/Klinicheskiy_primer_nablyudeniya_nedonoshennogo_rebenka_roghdennogo_posle_ekstra-korporalynogo_oplodotvoreniya/#
8. Ekimov A.N., Aleksandrova N.B., Shubina E.S., Ritcher O.V., Gol'cov A.Yu., Nazarenko T.A. Genotyping of embryos using fragment str analysis after genome-wide amplification. *Obstetrics and gynecology*. 2021;(1):126–132. (In Russ.). doi: 10.18565/aig.2021.1.126-132.
9. Kutikhin A.G., Yuzhalin A.E., Ponasenko A.V. How to analyze and present genetic epidemiology data in candidate studies. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2017;2(2):77–82. (In Russ.). doi: 10.23946/25000764-2017-2-2-77-82.
10. Mezhtinskij S.S., Karpova A.L., Mostovoj A.V., Andreev A.V., Shilova N.A., Harlamova N.V. Review of European Consensus Guidelines for the Management of Newborns with Respiratory Distress Syndrome. *Neonatology: News, Opinions, Training*. 2019;7(3):46–58. (In Russ.). doi: 10.24411/2308-2402-2019-13006.
11. Merzlyakova D.R., Hafizova N.R., Vahitova G.A., Imaeva L.R., Shangareeva Z.A., Farrahova G.F. Development of premature IVF babies with extremely low birth weight: clinical observation (summary review). *Medical Council*. 2022;16(1):268–273. (In Russ.). doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-1-268-273.
12. Muc E.U., Shestakova V.N. Features of the physical and neuropsychic development of very premature infants born with very low and extremely low body weight in the Kaliningrad region. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. 2019;18(2):101–105. (In Russ.). Available at: https://www.pedpharma.ru/jour/article/view/1463?locale=ru_RU.
13. Omarova N.K., Soltakhanov E.M., Omarova P.A. Genetic polymorphisms of vitamin 25(OH)D metabolism and their clinical significance. *Ecological medicine*. 2019;1(1):72–78. (In Russ.). doi: 10.34662/EM.2019.2.1.72-78.
14. Druzhinina N.A., Merzlyakova D.R., Shiryaeva G.P., Vakhitova G.A., Khafizova N.R., Imaeva L.R. Health indicators in children born through the use of reproductive technologies. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2021;14(1):20–26. (In Russ.). doi: 10.20969/VSKM.2021;14(1):20-26.
15. Skvorcova V.A., Belousova T.V., Andryushina I.V., Ukraincev S.E., Zenkova K.I. Ensuring continuity in the provision of medical care to premature infants after discharge from the hospital. *Neonatology: News, Opinions, Training*. 2022;10(3):44–54. (In Russ.). doi: 10.33029/2308-2402-2022-10-3-44-54.
16. Filkina O.M., Vorobeva E.A., Dolotova N.V., Matveeva E.A., Malysheva A.I., Gadzhimuradova N.D. Risk factors and algorithm for predicting health problems by the age of one year in children born with very low and extremely low body weight. *Health Risk Analysis*. 2016;1(13):69–76. (In Russ.). doi: 10.21668/health.risk/2016.1.08.
17. Shcherbatyuk E.S., Hmylevskaya S.A., Zryachkin N.I. Features of the health status and problems of rehabilitation of young children born with extremely low and very low body weight (review). *Saratov J Med Sci Res*. 2017;13(2):245–251. (In Russ.). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-sostoyaniya-zdorovya-i-problemy-reabilitatsii-detey-rannego-vozrasta-rodivshih-sya-s-ekstremalno-nizkoy-i-ochen-nizkoy-massoy>
18. Nehra D., Carlson S.J., Fallon E.M., Kalish B.T., Potemkin A.K., Gura K.M., Simpser E.F., Compheer C.W., Puder M. *JPEN*. 2013;37(5):570–598. Available at: <https://www.semanticscholar.org/paper/Clinical-Guidelines-%3A-Nutrition-Support-of-Neonatal-Nehra-Carlson/4ecd96fce0b79d1b2e2fab69435c3b981eda3d7b>.
19. Elidrissy A.T. The return of congenital rickets: are we missing occult cases? *Calcif. Tissue Int*. 2016;99(3):227–236. doi: 10.1007/s00223-016-0146-2.
20. Karpen H.E. Mineral homeostasis and effects on bone mineralization in the preterm neonate. *Clin Perinatol*. 2018;45(1):129–141. doi: 10.1016/j.clp.2017.11.005.
21. El-Atawi K., Elhalik M., Kulkarni T., Abdelsamad A., Lois A., Satyan A., Zakareya A. Metabolic bone disease in preterm babies: are we underestimating it? *J. Pediatr. Neonatal. Care*. 2019; 9(2):36–41. doi: 10.15406/jpnc.2019.09.00372.
22. Faienza M.F., D'Amato E., Natale M.P., Grano M., Chiarito M., Brunetti G., D'Amato G. Metabolic bone disease of prematurity: diagnosis and management. *Front Pediatr*. 2019;12(7):143. doi: 10.3389/fped.2019.00143.
23. Mohammad H.M., Mousazadeh S., Maleknia M., Takhshid M. Association of vitamin D deficiency

- with vitamin D binding protein (DBP) and CY-P2R1 polymorphisms in Iranian population. *Meta Gene*. 2021;27(4):100824. doi: 10.1016/j.mgene.2020.100824.
24. Mafi Golchin M., Heidari L., Ghaderian S.M., Akhavan-Niaki H. Osteoporosis: A silent disease with complex genetic contribution. *J. Genet. Genomics*. 2016;43(2):49–61. doi: 10.1016/j.jgg.2015.12.001.
 25. Pinto F., Fernandes E., Virella D., Abrantes A., Neto M.T. Born preterm: a public health issue. *Port J Public Health*. 2019;37:38–49. doi: 10.1159/000497249.
 26. Walani S.R. Global burden of preterm birth. *Int J Gynaecol Obstet*. 2020;150(1):31–33. doi: 10.1002/ijgo.13195.
 27. Mallik S., Spiker D. Effective early intervention programs for low birth weight premature infants: Review of the Infant Health and Development Program (IHDP). SRI International Early Childhood Program Center for Education and Human Services, USA. 2017, 10p. Available at: <https://www.child-encyclopedia.com/prematurity/according-experts/effective-early-intervention-programs-low-birth-weight-premature>.
 28. Chee Y.Y., Wong R.M.S., Wong M.S.C., Tso W.W.Y., Wong W.H.S., Lee S.L. Changes in mortality and cerebral palsy in extremely low-birth-weight infants in a tertiary center in Hong Kong. *Glob. Pediatr. Health*. 2020;7. doi: 10.1177/2333794X20901932.
 29. Ivashikina T.M., Kotova T.N., Omarova P.Sh., Hlekhli-na Yu.V., Berestovskaya V.S., Ponkratova T.S. Age-related dynamics of serum bone markers in healthy children. *Clinical Laboratory Diagnostics*. 2010;11:7–10. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15514857>.
 30. Yılmaz B., Aygün C., Çetinoğlu E. Vitamin D levels in newborns and association with neonatal hypocalcemia. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med*. 2018;31(14):1889–1893. doi: 10.1080/14767058.2017.1331430.
 31. Elsori D.H., Hammoud M.S. Vitamin D deficiency in mothers, neonates and children. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol*. 2018;175:195–199. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.01.023.
 32. Merzlyakova D.R. Risk factors and prevention of bone metabolism disorders in young children born after *in vitro* fertilization. Abstract of a PhD thesis / D.R. Merzlyakova. Samara, 2023. 25 p. (In Russ.).

Поступила: 20.02.2025

Принята в печать: 19.03.2025