

УДК 612.015.31:[577.161.2+546.41]-053.2/.6:575.174.015.3
DOI 10.11603/24116-4944.2022.1.13252

©Т. В. Фролова, Н. С. Осман, Н. Ф. Стенкова, І. І. Терещенкова, І. Р. Сіняєва,
А. В. Сенаторова, А. Г. Амаш

Харківський національний медичний університет

ОСОБЛИВОСТІ СТАТУСУ ВІТАМІНУ D ТА МІНЕРАЛЬНОГО ОБМІНУ ЗАЛЕЖНО ВІД ПОЛІМОРФІЗМУ BSML ГЕНУ VDR У ДІТЕЙ В ПЕРІОД ДРУГОГО РОСТОВОГО СПУРТУ

Мета дослідження – встановити особливості статусу вітаміну D та мінерального обміну в дітей в період другого ростового спурту залежно від поліморфізму BSML гену VDR.

Матеріали та методи. Обстежено 205 дітей віком 9–17 років, які були розподілені на групи залежно від наявності ростового спурту та його інтенсивності. I групу склали 50 дітей, які за поточний рік прибавили в зрості 8–12 см; у II групу ввійшли 46 дітей, які за поточний рік прибавили у зрості більш ніж 12 см; III група – 109 дітей, які не мали ростового спурту. Обстеження включало аналіз даних анамнезу, оцінку рівня фізичного та статевого розвитку, визначення рівнів кальцію, фосфору, магнію, вітаміну D та поліморфізму гену VDR.

Результати дослідження та їх обговорення. В усіх групах дітей спостерігалось зниження рівня кальцію. Так, середній рівень загального кальцію у дітей I групи склав $(2,22 \pm 0,15)$ ммоль/л, іонізованого кальцію – $(1,12 \pm 0,28)$ ммоль/л. У дітей II групи рівень загального кальцію склав $(2,13 \pm 0,11)$ ммоль/л, іонізованого – $(0,99 \pm 0,10)$ ммоль/л, у дітей III групи – $(2,26 \pm 0,18)$ ммоль/л та $(1,12 \pm 0,10)$ ммоль/л відповідно. У всіх дітей було діагностовано недостатність або дефіцит вітаміну D. Середній рівень вітаміну D у дітей I групи склав $(40,80 \pm 9,44)$ нмоль/л, недостатність виявлено у 9 (18,0 %) дітей та дефіцит – у 41 (82,0 %) дитини. У дітей II групи середній рівень вітаміну D склав $(45,6 \pm 5,14)$ нмоль/л, недостатність діагностовано у 6 (13,04 %) дітей, а дефіцит – у 40 (86,96 %) дітей. У дітей III групи середній рівень вітаміну D по групі склав $(40,47 \pm 9,49)$ нмоль/л, недостатність вітаміну виявлено у 18 (16,5 %) дітей, дефіцит – у 91 дитини (83,5 %). При проведенні молекулярного дослідження встановлено, що у 48,76 % дітей не виявлено мутацій поліморфізму BSML гену VDR, у 41,32 % дітей виявлено гетерозиготну мутацію, у 9,92 % дітей – гомозиготну мутацію.

Висновки. Зниження забезпечення кальцієм на тлі низького рівня вітаміну D впливає на мінералізацію кісткової тканини, проте в період інтенсивного росту дитини більший вплив має неспроможність дитячого організму щодо адекватного формування кісткової тканини. У 100 % дітей рівень вітаміну D не сягав референтних значень.

Ключові слова: діти; ростовий спурт; вітамін D; кальцій, поліморфізм генів.

FEATURES OF THE STATUS OF VITAMIN D AND MINERAL METABOLISM DEPENDING ON THE BSML POLYMORPHISM OF THE VDR GENE IN CHILDREN DURING THE SECOND GROWTH SPURT

The aim of the study – to determine the peculiarities of the status of vitamin D and mineral metabolism in children during the second growth spurt, depending on the BSML polymorphism of the VDR gene.

Materials and Methods. 205 children aged 9–17 were examined, who were divided into groups depending on the presence of growth spurt (GS) and its intensity. Group I consisted of 50 children who increased in height by 8–12 cm during the current year; Group II included 46 children who increased in height by more than 12 cm during the current year; Group III – 109 children who did not have GS. The examination included the analysis of anamnesis data, assessment of the level of physical and sexual development, determination of the levels of calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D and polymorphism of the VDR gene.

Results and Discussion. A decrease in the level of calcium was observed in all groups of children. Thus, the average level of total calcium in children of the Group I was (2.22 ± 0.15) mmol/l, ionized calcium – (1.12 ± 0.28) mmol/l. In the children of Group II, the level of total calcium was (2.13 ± 0.11) mmol/l, ionized calcium was (0.99 ± 0.10) mmol/l, in the children of Group III – (2.26 ± 0.18) mmol/l and (1.12 ± 0.10) mmol/l, respectively. All children were diagnosed with insufficiency or deficiency of vitamin D. The average level of vitamin D in children of Group I was (40.80 ± 9.44) nmol/l, insufficiency was found in 9 (18.0 %) children and deficiency in 41 (82.0 %) of the child. In children of Group II, the average level of vitamin D was (45.6 ± 5.14) nmol/l, insufficiency was diagnosed in 6 (13.04 %) children, and deficiency in 40 (86.96 %) children. In children of the Group III, the average level of vitamin D by group was (40.47 ± 9.49) nmol/l, vitamin deficiency was found in 18 (16.5 %) children, deficiency in 91 children (83.5 %). When conducting a molecular study, it was established that 48.76 % of children did not have mutations of the BSML polymorphism of the VDR gene, 41.32 % of children had a heterozygous mutation, and 9.92 % of children had a homozygous mutation.

Conclusions. A decrease in the supply of calcium against the background of a low level of vitamin D affects the mineralization of bone tissue, but during the period of intensive growth of the child, the inability of the child's body to adequately form bone tissue has a greater impact. In 100 % of children, the level of vitamin D did not reach the reference values.

Key words: child; growth spurt; vitamin D; calcium; polymorphism of genes.

ВСТУП. Згідно з сучасними дослідженнями, захворювання кісткової тканини посідають одне з перших місць у структурі загальної захворюваності поряд із хворобами серцево-судинної системи та онкопатологією [1].

Це пов'язано з багатьма факторами: незбалансованим харчуванням, гіподинамією, гіпоінсоляцією та ін. Відомо, що саме дитячий вік є критичним щодо впливу дефіциту кальцію та вітаміну D. Після закінчення пубертатного

періоду дитина має вже 80–89 % кісткової маси дорослої людини, тому дефіцит мінеральних речовин або порушення їх засвоєння у цей період може призвести до недосягнення піку кісткової маси у майбутньому [2, 3]. Порушення мінералізації кісткової тканини призведе не тільки до збільшення кількості низькоенергетичних переломів у дітей, а й до більш віддалених наслідків – розвитку остеопорозу в дорослому віці.

Світові масштаби дефіциту макроелементів (перш за все, кальцію) та вітаміну D насправді є вражаючими. Результати досліджень, проведені в Україні, свідчать, що тільки 1 з 10 дівчат та 1 з 4 хлопчиків віком 11–15 років мають в раціоні достатню кількість кальцію [4]; дефіцит вітаміну D мають 92 % школярів і лише 1,4 % дитячого населення віком 10–17 років мають показники в межах норми [5].

Зниження рівнів фосфору та магнію є також розповсюдженим явищем серед дитячого населення нашої країни. Проте слід пам'ятати, що поряд із кальцієм, фосфор входить до мінерального матриксу кісток і разом вони й забезпечують його міцність. Існує мінімальна концентрація іонів кальцію та фосфору, нижче якої мінералізація кісток не відбувається [6]. У свою чергу, низький рівень магнію негативно впливає на ефективність терапії остеопорозу та напружаний пов'язаний з низькою щільністю кісткової тканини [7].

Водночас навіть адекватне надходження есенціальних нутрієнтів не гарантує, що організм не буде страждати від їх недостатності. Величезне значення має генетична складова, тобто як саме «працюють» гени, що відповідають за всмоктування, транспортування та роботу рецепторів до тієї чи іншої речовини на мембрані клітини [8]. Одним із таких генів є ген рецептора вітаміну D (VDR). Він має безліч поліморфних варіантів, а деякі з них вже достатньо вивчені та їх визначення відбувається не тільки з науковою метою, але й з діагностичною. Одним з таких варіантів є поліморфізм BSML гену VDR. Дослідження показали, що мутація поліморфізму спостерігається при онкопатології, захворюваннях серцево-судинної та нервової систем, системних та аутоімунних захворюваннях (остеопороз, остеоартроз, цукровий діабет та ін.), але популяційних досліджень щодо розповсюдження цього гену в населення України, яке не має хронічних захворювань, не проводилося або вибірка була недостатньою [9–11]. Відомо, що наявність гетерозиготної чи гомозиготної мутації гену VDR знижує функціональну ефективність рецептора вітаміну D, що, у свою чергу, призводить до того, що навіть при адекватному рівні цього вітаміну, біохімічні процеси, за які він відповідає, не запускаються в повному обсязі.

Рецептори вітаміну D було виявлено майже в усіх тканинах, але найбільшу експресію генів виявлено в шлунково-кишковому тракті (дванадцятипала кишка, тонка кишка, пряма кишка) та нирках. Окрім цих органів, VDR виявлено в органах ендокринної, центральної нервової, кістково-м'язової та інших системах [12]. Дослідження, які були проведені, показали зв'язок між поліморфізмом BSML гену VDR та низькоенергетичними переломами [13], а також між зниженням МЩКТ та гетерозиготною мутацією цього поліморфізму.

Ураховуючи все вищезазначене, проведення дослідження щодо особливостей статусу вітаміну D та мінерального обміну залежно від поліморфізму BSML

гену VDR у дітей в період другого ростового спурту є актуальним і своєчасним.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – встановити особливості статусу вітаміну D та мінерального обміну у дітей в період другого ростового спурту залежно від поліморфізму BSML гену VDR.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Амбулаторно на клінічній базі кафедри пропедевтики педіатрії № 1 ХНМУ – дитячому відділенні КНП «МКБЛ № 17» Харківської міської ради обстежено 205 дітей віком 9–17 років, з них 112 (54,63 %) хлопчиків та 93 (45,37 %) дівчинки. До критеріїв включення в дослідження відносили: народження в строк, відповідність фізичного та нервово-психічного розвитку віку дитини, необтяжений сімейний анамнез (щодо захворювань кісткової, ендокринної систем, порушень обміну речовин, тощо); відсутність приймання вітамінно-мінеральних комплексів, у тому числі вітаміну D впродовж 6 місяців до моменту проведення обстеження. Критеріями виключення були: наявність хронічної соматичної, ендокринної та спадкової патології.

Згідно з дизайном дослідження, з урахуванням наявності та інтенсивності ростового спурту діти були розподілені на три групи: I група – 50 дітей, які мали ростовий спурт і за поточний рік прибавили у рості від 8 до 12 см; II група – 46 дітей, які мали ростовий спурт і за поточний рік прибавили у зрості більш ніж 12 см і III група – 109 дітей, які не мали ростового спурту.

Обстеження включало: аналіз скарг та даних анамнезу за індивідуальними картками розвитку дитини, оцінку рівня фізичного розвитку за рекомендаціями WHO («Child Growth Standards», 2007), визначення індексу маси тіла, оцінку статевого розвитку за шкалою Таннера. Визначення рівня мінеральних речовин проводили колориметричним (загальний кальцій, фосфор, магній) та іоноселективним (іонізований кальцій) методами. Статус вітаміну D визначали за рівнем його активного метаболіту 25-(ОН)-D у крові за допомогою методу імуноферментного аналізу. Референтними показниками вважали дані методичних рекомендацій з лікування та профілактики дефіциту вітаміну D у населення країн Центральної Європи: рекомендовані дози препаратів вітаміну D для здорової популяції та груп ризику (2013 р.). Рівень 25-(ОН)-D менш ніж 50 нмоль/л розцінювали як дефіцит вітаміну D, рівень 50-75 нмоль/л – недостатність вітаміну D, рівень 25-(ОН)-D у межах 75-125 нмоль/л вважався за оптимальний [14]. Для проведення дослідження забір крові проводили на базі дитячого відділення КНП «МКБЛ №17» Харківської міської ради; визначення 25-(ОН)-D проведено в умовах клініко-діагностичної лабораторії «АЛВІС-КЛАС», м. Харків.

Поліморфізм BSML гену VDR визначали методом полімеразної ланцюгової реакції (Realtime); як біоматеріал було використано зішкрібок букального епітелію. Забір біологічного матеріалу проводили на базі дитячого відділення КНП «МКБЛ №17» Харківської міської ради, дослідження проведено ТОВ «МАЛІКС-МСД» (лабораторія INVIVO).

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою програм Microsoft Office Excel 2007 та STATISTICA 7. Перевірку на нормальність розподілу рівня вітаміну D та показників мінерального профілю проводили за допомогою тесту Колмогорова – Смірнова з використанням поправки Большева (для груп від 25 до

50 елементів). Перевірку гіпотези про рівність середніх значень отриманих даних, що відповідають нормальному закону розподілу, здійснювали за допомогою критерія Стюдента для незалежних вибірок. Нульова гіпотеза була відхилена на довірчому рівні $p < 0,05$. Для порівняння відносних показників розраховували критерій Фішера, який може використовуватися при роботі з малими вибірками, довірчий рівень $p < 0,05$. Дані за текстом надано у вигляді середнього значення (M), стандартного відхилення ($\pm\sigma$) та інтерквартильних розмахів.

Перед проведенням обстеження було отримано письмову згоду обох батьків на участь дитини в дослідженні і окремо – на проведення генетичного дослідження. Наукова робота була виконана відповідно до принципів Гельсінської декларації прав людини (1948 р.), Європейської конвенції з захисту прав та достоїнств людини в аспекті біомедицини (1997 р.) та законів України (Закон України «Про лікарські засоби» від 04.04.1996 р. № 123/96 та Наказ МОЗ України «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики» від 23.09.2009 р. № 690) з мінімальними психологічними втратами з боку пацієнтів з урахуванням міжнародних біоетичних стандартів щодо згоди батьків на участь дітей в дослідженні.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.

Отримані результати показали, що 26 дітей (12,7 %) з усіх обстежених мали ризик розвитку надмірної маси тіла, 8 дітей (3,9 %) – надмірну масу тіла та 2 дитини (0,98 %) – недостатню масу тіла. Статевий розвиток всіх дітей відповідав віковим нормам.

При визначенні забезпечення мінеральними речовинами отримано дані, що свідчать про їх дефіцит у дітей всіх груп. Проте слід зазначити, що найбільше дітей, які мали дефіцит макроелементів (кальцій, фосфор, магній), спостерігалася саме в групі з інтенсивним ростовим спуртом. У дітей I групи середній рівень загального кальцію складав $(2,22 \pm 0,15)$ ммоль/л, його зниження діагностовано у 52,0 % дітей; середні значення іонізованого кальцію були на рівні $(1,12 \pm 0,28)$ ммоль/л, його зниження було діагностовано у 30,0 % дітей. У дітей II групи середній рівень загального кальцію складав $(2,13 \pm 0,11)$ ммоль/л, зниження рівня виявлено у 71,7 % дітей; середній рівень іонізованого кальцію складав $(0,99 \pm 0,10)$ ммоль/л, а його дефіцит виявлено у 78,3 % дітей. Середній рівень загального кальцію у дітей III групи складав $(2,26 \pm 0,18)$ ммоль/л; його дефіцит виявлено у 42,2 % дітей; середній рівень іонізованого кальцію – $(1,12 \pm 0,10)$ ммоль/л, у 33,0 % дітей було діагностовано його низькі значення. Тобто найбільший відсоток дітей, які мали низькі значення рівнів загального та іонізованого кальцію, припадає на групу дітей з інтенсивним ростовим спуртом ($p < 0,05$). Це може свідчити про підвищену потребу цих дітей в есенціальних макроелементах, необхідних для побудови кісткової тканини. Середній рівень магнію у дітей I групи складав $(0,96 \pm 0,44)$ ммоль/л, зниження його рівню виявлено у 8,0 % дітей. У дітей II групи середній показник магнію був на рівні $(0,89 \pm 0,11)$ ммоль/л. Середній рівень магнію у дітей III групи складав $(0,85 \pm 0,19)$ ммоль/л; його зниження діагностовано у 6,4 % дітей. Тобто значних дефіцитних станів щодо вмісту магнію в крові обстежених дітей не виявлено і достовірної різниці між показниками

його вмісту у дітей з ростовим спуртом і без нього немає ($p > 0,05$). Визначення рівня фосфору показало, що у дітей I групи його середній рівень складав $(1,47 \pm 0,22)$ ммоль/л, у дітей II групи – $(1,5 \pm 0,23)$ ммоль/л, а у дітей III групи – $(1,49 \pm 0,23)$ ммоль/л. Середні рівні фосфору достовірно не відрізнялися по групах, але у 4,59 % дітей III групи виявлено гіперфосфатемію, що потребує подальшого дослідження, зокрема аналізу харчового раціону, вивчення рівня паратгормону та спостереження в динаміці.

При визначенні статусу вітаміну D у дітей всіх груп були виявлені недостатність або його дефіцит. Так, у дітей I групи середній рівень вітаміну D складав $(40,80 \pm 9,44)$ нмоль/л, його недостатність виявлено у 9 (18,0 %) дітей та дефіцит – у 41 (82,0 %) дитини. У дітей II групи середній рівень вітаміну D склав $(45,6 \pm 5,14)$ нмоль/л, недостатність діагностовано у 6 (13,04 %) дітей, а його дефіцит – у 40 (86,96 %) дітей. У дітей III групи середній рівень вітаміну D по групі склав $(40,47 \pm 9,49)$ нмоль/л, недостатність вітаміну виявлено у 18 (16,5 %) дітей, тоді як його дефіцит – у 91 дитини (83,5 %). Тобто аналіз отриманих результатів свідчить, що у дітей з інтенсивним ростовим спуртом середній рівень вітаміну D є вірогідно вищим, ніж у дітей інших груп. Таким чином, діти II групи найчастіше мають низькі рівні загального та іонізованого кальцію, що свідчить про менший вплив рівню вітаміну D у дітей з інтенсивним ростовим спуртом на вміст кальцію і фосфору і, як наслідок – мінералізацію кісткової тканини, ніж у дітей інших груп. Вагомим чинником порушення метаболізму кісткової тканини є неспроможність організму дитини забезпечити швидке зростання. Тобто в період інтенсивного росту дитини потрібні додаткові ресурси для адекватного формування кісткової тканини.

Аналіз результатів генетичного дослідження свідчить про те, що у 48,76 % обстежених дітей не виявлено мутації поліморфізму BSML (G/G) гену VDR. У 41,32 % дітей має місце гетерозиготна мутація (G/A), а у 9,92 % дітей – гомозиготна мутація (A/A); при цьому достовірна різниця по групах відсутня. Найнижчий середній рівень вітаміну D $(37,68 \pm 12,98)$ ммоль/л, визначено в групі дітей з гомозиготною мутацією (A/A) BSML гену VDR. В групі дітей з гетерозиготною мутацією та без мутації поліморфізму даного гену середні рівні вітаміну D визначалися на рівні $(42,94 \pm 8,97)$ ммоль/л та $(40,30 \pm 9,24)$ ммоль/л відповідно. Тобто отримані результати дають змогу припустити, що наявність гомозиготної мутації частіше супроводжується іншими мутаціями генів, які відповідають за всмоктування та транспортування вітаміну D, а наявність гетерозиготної мутації призводить до зниження активності рецептору і, як наслідок, до порушення каскаду біохімічних процесів, які відбуваються в клітині під впливом вітаміну D. Це, безумовно, потребує подальшого дослідження і визначення додаткових генів, які пов'язані з вітаміном D.

ВИСНОВКИ. 1. У дітей віком 9–17 років має місце недостатність або дефіцит вітаміну D, що у цілому сягає 100 % і не залежить від наявності та інтенсивності ростового спурту.

2. Зниження рівнів кальцію та магнію на тлі низького забезпечення вітаміном D уповільнюють процеси мінералізації кісткової тканини, проте в період інтенсивного росту більший вплив має невідповідність швидкості процесів накопичення кальцію активному зростанню кісткової тканини.

3. У дітей з поліморфізмом BSML гену VDR при наявності гомозиготної мутації спостерігається зниження рівню вітаміну D.

ПЕРСПЕКТИВИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Результати дослідження є підставою для подальшого вивчення генетичних маркерів метаболізму вітаміну D та

мінерального профілю, що відображають стан кісткового метаболізму. Отримані дані будуть основою для розробки індивідуальних програм нагляду за здоровою дитиною, особливо під час інтенсивного ростового спурту. Також це надасть змогу розробити алгоритм профілактики розвитку порушень метаболізму кісткової тканини у дітей.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Берзін В. І. Гігієнічні аспекти проблеми харчування дітей шкільного віку в сучасних умовах / В. І. Берзін, В. П. Стельмахівська // *Здоров'я суспільства*. – 2018. – Т. 7, № 2. – С. 87–90.

2. Global and regional trends in the nutritional status of young people: a critical and neglected age group / N. Akseer, S. Al-Gashm, S. Mehta [et al.] // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2017. – 1393(1). – P. 3-20. <https://doi.org/10.1111/nyas.13336>

3. Calcium intake and bone mineral acquisition during the pubertal growth spurt: Three-year follow-up of the Kitakata Kids Health Study in Japan / K. Kouda, M. Iki, Y. Fujita [et al.] // *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*. – 2020. – Vol. 66 (2). – P. 158–167. DOI: <https://doi.org/10.3177/jnsv.66.158>

4. Вітамінно-мінеральна забезпеченість дітей Харківського регіону / Т. В. Фролова, О. В. Охупкіна, О. В. Атаманова, О. П. Медведєва // *Здоров'я ребенка*. – 2016. – 5 (73). – P. 50-53.

5. Epidemiology and risk factors of hypovitaminosis D in a cohort of internationally adopted children: a retrospective study / G. Salerno, M. Ceccarelli, C. De Waure [et al.] // *Italian Journal of Pediatrics*. – 2018. – Vol. 44 (1). – P. 1–14.

6. Квашніна Л. В. Особливості кальцієвого гомеостазу в дітей шкільного віку / Л. В. Квашніна // *Здоров'я ребенка*. – 2018. – 13 (1). www.mif-ua.com/archive/article_print/45751

7. Марушко Ю. В. Роль магнію в організмі людини та вплив зменшеного вмісту магнію на якість життя дітей із гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою / Ю. В. Марушко, А. О. Асонов, Т. В. Гищак // *Современная педиатрия*. – 2019. – 1. – С. 124–131.

8. Vitamin D: Metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects / S. Christakos, P. Dhawan, A. Verstuyf // *Physiological Reviews*. – 2016. – Vol. 96 (1). – P. 365–408. <https://doi.org/10.1152/physrev.00014.2015>

9. Bikle D. D. Vitamin D: Production, metabolism and mechanisms of action. In K. R. Feingold (Eds.). – Endotext. MDText.com, Inc. – 2021.

10. Sunshine vitamin and thyroid / I. C. Nettore, L. Albano, P. Ungaro [et al.] // *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*. – 2017. – Vol. 18 (3). – P. 347–354. <https://doi.org/10.1007/s11154-017-9406-3>

11. An insight into the paradigms of osteoporosis: From genetics to biomechanics / F. Al Anouti, Z. Taha, S. Shamim // *Bone Reports*. – 2019. – Vol. 11. – P. 100216. <https://doi.org/10.1016/j.bonr.2019.100216>

12. VDR vitamin D receptor [Homo sapiens (human)]. – Gene – NCBI (nih.gov)

13. GENOMOS Study The association between common vitamin D receptor gene variations and osteoporosis: a participant-level meta-analysis / A. G. Uitterlinden, S. H. Ralston, M. L. Brandi [et al.] // *Annals of Internal Medicine*. – 2006. – Vol. 145 (4). – P. 255–264. DOI: [10.7326/0003-4819-145-4-200608150-00005](https://doi.org/10.7326/0003-4819-145-4-200608150-00005)

14. Chlebna- Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe – recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency / P. Płudowski, E. Karczmarewicz, M. Bayer [et al.] // *Endokrynologia Polska*. – 2013. – Vol. 64 (4). – P. 319–327. DOI: [10.5603/ep.2013.0012](https://doi.org/10.5603/ep.2013.0012)

REFERENCES

1. Berzin, V.I., & Stelmakhivska, V.P. (2018). Hihienichni aspekty problemy kharchuvannia ditei shkilnoho viku v suchasnykh umovakh [Hygienic aspects of the problem of school-age children's nutrition in modern conditions]. *Zdorovia suspilstva – Public Health*, 7 (2), 87-90 [in Ukrainian].

2. Akseer, N., Al-Gashm, S., Mehta, S., Mokdad, A. & Bhutta, Z.A. (2017). Global and regional trends in the nutritional status of young people: a critical and neglected age group. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1393 (1), 3-20. <https://doi.org/10.1111/nyas.13336>

3. Kouda, K., Iki, M., Fujita, Y., Nakamura, H., Uenishi, K., Ohara, K., & Nishiyama, T. (2020). Calcium intake and bone mineral acquisition during the pubertal growth spurt: Three-Year Follow-Up of the Kitakata Kids Health Study in Japan. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, 66 (2), 158-167. DOI: <https://doi.org/10.3177/jnsv.66.158>

4. Frolova, T.V., Okhapkina, O.V., Atamanova, O.V., & Medvedieva, O.P. (2016). Vitaminno-mineralna zabezpechenist ditei Kharkivskoho rehionu [Vitamin and mineral supply of children of the Kharkiv region]. *Zdorovyie rebenka – Child's Health*, 5 (73), 50-53 [in Ukrainian].

5. Salerno, G., Ceccarelli, M., De Waure, C., D'Andrea, M., Buonsenso, D., Faccia, V., & Valentini, P. (2018). Epidemiology and risk factors of hypovitaminosis D in a cohort of internationally adopted children: a retrospective study. *Italian Journal of Pediatrics*, 44 (1), 1-14.

6. Kvashnina, L.V. (2018). Osoblyvosti kaltsiievoho homeostazu v ditei shkilnoho viku [Peculiarities of calcium ho-

meostasis in school-age children]. *Zdorovye rebenka – Child's Health*, 13 (1). www.mif-ua.com/archive/article_print/45751 [in Ukrainian].

7. Marushko, Yu.V., Asonov, A.O., & Hyshchak, T.V. (2019). Rol mahniiu v orhanizmi liudyny ta vplyv zmenshenoho vmistu mahniiu na yakist zhyttia ditei iz hastroezofahealnoiu refliuksnoiu khvoroboiu [The role of magnesium in the human body and the effect of reduced magnesium content on the quality of life of children with gastroesophageal reflux disease]. *Sovremennaya pediatriya – Modern Pediatrics*, 1, 124-131 [in Ukrainian].

8. Christakos, S., Dhawan, P., Verstuyf, A., Verlinden, L., & Carmeliet, G. (2016). Vitamin D: Metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiological Reviews*, 96 (1), 365-408. <https://doi.org/10.1152/physrev.00014.2015>

9. Bikle, D.D. (2021). Vitamin D: Production, metabolism and mechanisms of action. In K. R. Feingold (Eds.). *Endotext*. MDText.com, Inc.

10. Nettore, I. C., Albano, L., Ungaro, P., Colao, A., & Macchia, P. E. (2017). Sunshine vitamin and thyroid. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*, 18 (3), 347-354. <https://doi.org/10.1007/s11154-017-9406-3>

11. AlAnouti, F., Taha, Z., Shamim, S., Khalaf, K., Al Kaabi, L., & Alsafar, H. (2019). An insight into the paradigms of osteoporosis: From genetics to biomechanics. *Bone Reports*, 11, 100216. <https://doi.org/10.1016/j.bonr.2019.100216>

12. VDR vitamin D receptor [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI (nih.gov)

13. Uitterlinden, A.G., Ralston, S.H., Brandi, M.L., Carey, A.H., Grinberg, D., Langdahl, B.L., Lips, P., et al. ... GENOMOS Study (2006). The association between common vitamin D receptor gene variations and osteoporosis: a participant-level meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*, 145 (4), 255-264. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-145-4-200608150-00005>

14. Płudowski, P., Karczmarewicz, E., Bayer, M., Carter, G., Chlebna-Sokół, D., Czech-Kowalska, J., Dębski, R., et al. (2013). Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe – recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynologia Polska*, 64 (4), 319-327. <https://doi.org/10.5603/ep.2013.0012>

Отримано 29.11.2021

Прийнято до друку 30.11.2021

Електронна адреса для листування: ns.osman@kpmu.edu.ua