

На правах рукописи



**Косинова
Светлана Романовна**

**Влияние дефицита холекальциферола беременных женщин
на ранний неонатальный период новорожденных**

3.1.21. Педиатрия

**АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук**

Тюмень – 2026 год

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (далее ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России)

Научный руководитель: **Петрушина Антонина Дмитриевна**
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты **Климов Леонид Яковлевич**
доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Малявская Светлана Ивановна

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации


Ведущая организация **Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации**

Защита состоится «24» сентября 2026 г. в 12:00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.400.02 при ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России по адресу: 283048, Российская Федерация, Донецкая Народная Республика, г. Донецк, проспект Панфилова, 3, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии, детской и подростковой гинекологии ФНМФО ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России по адресу: 283003, г. Донецк, пр-кт Ильича, д.16. и на сайте: <https://www.dnmu.ru>

Автореферат разослан « _____ » _____ 2026 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
21.2.400.02, к. м. н., доцент


Вакуленко Светлана Игоревна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Актуальность исследования обусловлена комплексом факторов, включая приоритеты государственной политики, медико-социальную значимость и недостаточную степень научной разработки проблемы с медицинской точки зрения. Реализация национального проекта «Здравоохранение», федеральных проектов «Сохранение населения, здоровье и благополучие людей» и «Охрана материнства и детства» подчеркивает стратегическую важность совершенствования практических принципов к диагностике, профилактике и лечению витамин D-опосредованных заболеваний у женщин в период беременности и новорожденных детей. Исследования, посвященные изучению факторов, влияющих на уровень обеспеченности витамином D в диаде «мать–новорожденный» вызывают живой научно-практический интерес [Громова О.А., 2020; Захарова И. Н., Мальцев С. В., Зубков В. В. и др., 2020, Климов Л. Я. и др. 2020, Малявская С. И., 2021; Сенькевич О. А. и др., 2023; Верисокина Н. Е. и др., 2023; Fernando M., 2020; Mansur JL et al., 2022; M.C. Chien et al., 2024]. Разнонаправленные результаты научных исследований на международном уровне о статусе кальцидиола в диаде «мать–новорожденный», единичные исследования на территории Российской Федерации об обеспеченности метаболитами витамина D доношенных новорожденных, а также отсутствие данных о региональных особенностях уровня кальцидиола и роли холекальциферола, послужили основанием для проведения настоящего исследования.

Выполненное нами научное исследование позволит решить востребованную практическую задачу для повышения эффективности и доступности профилактики гиповитаминоза D и витамин D-опосредованных заболеваний у беременных женщин, новорожденных детей, что напрямую повлияет на качество оказания акушерско-гинекологической, неонатологической и педиатрической помощи в повседневной медицинской практике на базе полученных в диссертации новых данных о предикторах гиповитаминоза D у беременных и новорожденных.

Степень разработанности темы

Изучение патофизиологических и клинических аспектов метаболизма витамина D в системе «мать-плод-новорожденный» обусловлено фундаментальной ролью данного нутриента в функционировании эндокринной системы и его значимым влиянием на общее состояние здоровья человека. Особую значимость данная проблематика приобретает в связи с масштабной распространенностью дефицита витамина D как среди беременных женщин, так и в последующем среди новорожденных детей. Мировые показатели дефицита витамина D среди беременных женщин

варьируют от 7 % в Южной Африке до 100 % в северных странах Евразии [Ideraabdullah F. Y. et al., 2019]. В Российской Федерации до 80 % беременных женщин и 85 % новорождённых имеют низкий уровень витамина D [Верисокина Н. Е. и др., 2023; Сенькевич О. А. и др., 2023; Еремкина А. К. и др., 2018; Захарова И. Н. и др., 2020; Климов Л. Я. и др. 2020, Малявская С. И., 2021; Гороховский М.В. и др., 2024]. Эти данные еще раз подчеркивают необходимость углубленного анализа механизмов воздействия гиповитаминоза D на организм человека в периоде гестации.

Наличие рецепторов витамина D практически во всех клетках и тканях организма человека определяет его фундаментальную роль не только в регуляции кальций-фосфорного гомеостаза, но и в обеспечении адекватного функционирования большинства физиологических систем. Витамин D контролирует порядка 3-5 % генома человека [Громова О. А. и др., 2015; Зеленская Е.М. и др., 2017; A.J. Vivanti et al., 2020], а его дефицит служит основой развития различной патологии, включая заболевания сердечно-сосудистой системы, онкологические процессы, метаболические нарушения и расстройства иммунной регуляции [Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции», 2011; Birke M. et al., 2020; Zhang R. et al., 2021; Shang M. et al., 2022; Liu Y. et al., 2023; Deuster E. et al., 2017; Abouzid M. et al., 2021; Wimalawansa S.J., 2018]. Доказана ассоциация дефицита витамина D с вероятностью тяжёлого течения COVID-19, а также более высоким риском тяжёлых инфекций и более высоким процентом летальности [Merzon E. et al., 2020; Pereira M. et al., 2022]. Таким образом, дефицит витамина D связан с высоким риском медико-социальных последствий для здоровья человека.

Исследования последних лет, изучающие взаимосвязь между дефицитом витамина D у матери и здоровьем потомства, сместили фокус на долгосрочную перспективу роли витамина D как регулятора «внутриутробного программирования» заболеваний в более позднем возрасте. Внутриутробный период характеризуется активной эпигенетической регуляцией генома посредством изменений в ДНК, модификаций гистонов и некодирующей РНК. Витамин D способен влиять на эти процессы, оказывая геномные и негеномные эффекты [Ideraabdullah F. Y. et al., 2019]. Существующие на сегодняшний день фрагментарные исследования влияния полиморфизмов гена рецептора витамина D (*VDR*) на течение отдельных нозологий в периоде гестации позволяет выявить патогенетические основы ряда заболеваний и создать базу для формирования персонифицированного подхода к профилактике и лечению гиповитаминоза D у беременных и новорождённых. Неоднозначные данные международных исследований статуса витамина D в диаде «мать-новорождённый», немногочисленные исследования об обеспеченности метаболитами витамина D доношенных новорождённых в Российской

Федерации, а также отсутствие региональных особенностей по изучению уровня кальцидиола и роли холекальциферола в профилактике гиповитаминоза D в диадах «мать-новорождённый», обосновывают научную и практическую значимость, а также послужили основанием для проведения настоящего исследования.

Цель исследования

Выявить предикторы гиповитаминоза D у доношенных новорождённых детей, влияющих на течение их раннего неонатального периода, на основании изучения уровня кальцидиола и профилактического приема холекальциферола женщин во время беременности.

Задачи исследования

1. Провести количественную оценку концентрации 25(OH)D в диадах «мать-новорождённый», проживающих на территории города Тюмень и Тюменской области, для оценки распространенности низкой обеспеченности витамином D с учетом коморбидности, в том числе новой коронавирусной инфекции, потребления витамина D с продуктами питания и дотации витаминно-минеральных комплексов матери.

2. Выявить связь уровня кальцидиола и показателей общего кальция, фосфора, активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови диад «мать-новорожденный».

3. Определить полиморфизмы BsmI (rs1544410), TaqI (rs731236), FokI (rs2228570) гена *VDR* в диадах «мать-новорождённый» и установить их взаимосвязь и влияние на дефицит витамина D.

4. Выявить предикторы низкой обеспеченности витамином D в диадах «мать-новорождённый» с учетом комплексного влияния материнских, средовых и генетических факторов.

5. Обосновать необходимость внедрения скрининга витамина D у беременных женщин и новорождённых детей с целью оптимизации подходов к ранней профилактике или лечению дефицитного состояния гиповитаминоза D.

Научная новизна

Впервые на территории города Тюмени и Тюменской области проведено комплексное исследование уровня кальцидиола в диаде «мать-новорождённый» с учетом модифицируемых и немодифицируемых факторов риска гиповитаминоза D.

Впервые получены новые данные о диагностической значимости взаимосвязи между показателями кальция, фосфора, щелочной фосфатазы и кальцидиола в диадах «мать-новорождённый».

Впервые в диадах «мать-новорождённый» проведено генотипирование полиморфных вариантов гена *VDR* по локусам BsmI (rs1544410), TaqI (rs731236), FokI (rs2228570), выявлена частота

встречаемости рискованных аллелей, установлена их взаимосвязь и влияние на дефицит витамина D.

Впервые определены и изучены основные предикторы низкой обеспеченности витамином D в диадах «мать-новорожденный».

Впервые разработана неинвазивная модель прогноза статуса витамина D у новорожденного ребенка.

Полученные в ходе исследования данные подчеркивают необходимость внедрения скрининга на обеспеченность витамином D у беременных женщин и новорожденных детей с целью оптимизации подходов к ранней профилактике или лечению дефицитного состояния с учетом модифицируемых и не модифицируемых факторов риска гиповитаминоза D для интеграции в комплексную неонатологическую и педиатрическую медицинскую помощь.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные в ходе исследования современные данные, применимы для разработки превентивных программ витамин D-опосредованной патологии у беременных и новорожденных в городе Тюмени и Тюменской области.

Результаты исследования с определением полиморфизмов гена рецептора витамина D (*VDR*) позволяют целенаправленно и персонализированно назначать женщинам лечебные дозы холекальциферола с учетом коморбидных состояний в прегравидарной подготовке для профилактики осложнений во время беременности, а значит и для профилактики патологии плода и новорожденного в раннем неонатальном периоде.

Данные, полученные в ходе настоящего исследования, используются в лекционных и практических занятиях студентов, ординаторов и врачей-курсантов, а также учитываются при разработке программ дополнительного профессионального образования и непрерывного медицинского образования в ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России. Полученные данные дают возможность расширить компетенции акушеров-гинекологов, неонатологов, педиатров, врачей общей практики (семейных врачей) в вопросах профилактики гиповитаминоза D и его влияния на состояние здоровья как взрослого, так и детского населения.

Методология и методы исследования

Проведено клиническое, наблюдательное, когортное, контролируемое исследование, по типу «случай - контроль», включающее проспективные и ретроспективные этапы. Необходимый размер выборки предварительно рассчитывался с помощью методики К.А. Отдельновой.

Объект исследования: 185 диад «мать-новорожденный», получивших медицинскую помощь в родовспомогательных учреждениях г. Тюмени: ГБУЗ ТО «Родильный дом №2» и ГБУЗ ТО «Перинатальный центр» в

период с февраля 2020 г по февраль 2024 г.; 555 источников первичной медицинской документации (обменные карты женских консультаций, истории родов, истории развития новорождённого), 185 анкет и 50 недельных пищевых дневников; 185 материнских образцов сыворотки венозной крови и 185 образцов сыворотки пуповинной крови для иммуноферментного, кинетического и фотометрического колориметрических анализов, 100 образцов цельной крови для молекулярно-генетического исследования полиморфизмов гена *VDR*.

Методы исследования диад «мать-новорождённый» включали в себя общеклиническое обследование с учетом анамнеза и объективных данных клинического осмотра, анкетирование (адаптированный опросник в соответствии с Food Frequency questionnaire), клинико-биохимические (определение концентрации сывороточного кальцидиола методом иммуноферментного анализа, общего кальция - колориметрическим фотометрическим методом Арсеназо-111, неорганического фосфора - колориметрическим фотометрическим методом с фосфомолибдатом аммония в УФ-диапазоне, активности щелочной фосфатазы (ЩФ) - при помощи кинетического колориметрического метода IFCC) и молекулярно-генетические (исследование полиморфизмов гена *VDR*: BsmI – гидролиз аплифицируемых фрагментов соответствующей эндонуклеазой рестрикции, FokI и TaqI – аллель-специфичная ПЦР в режиме «реального времени») методы. Статистическая обработка с использованием программы IBM SPSS Statistics 26.

Положения, выносимые на защиту

1. Установлено, что 72,4 % диад «мать-новорождённый», проживающих на территории Тюменской области, имеют гиповитаминоз D, при этом выраженный дефицит кальцидиола имеют 34,1 % матерей и 32,9 % новорождённых. Наблюдается существенное преобладание выраженного дефицита и ультранизких значений концентраций 25(OH)D у женщин и детей при возрасте матери 18 - 20 лет, при третьей и более беременностях, четвертых и более родах, при родоразрешении в марте. Статус витамина D доношенного новорождённого не имел связи с полом и сроком гестации, но ассоциирован с рационом питания и приемом витамин D-содержащих витаминно-минеральных комплексов матерью во время беременности.

2. Выявлено комплексное воздействие низкой обеспеченности витамином D и новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных на параметры физического развития при рождении и течение раннего неонатального периода у новорождённых, что характеризуется статистически значимым увеличением макросомии (крупный плод к сроку гестации), асфиксии при рождении, неонатальных желтух, а также высоким процентом оперативных вмешательств при родоразрешении.

3. Наличие однонуклеотидных полиморфизмов в структуре гена *VDR* (FokI (rs2228570), TaqI (rs731236), BsmI (rs154441)) является дополнительным фактором в формировании гиповитаминоза D как у женщин, так и у их новорождённых детей.

4. Результаты логистического регрессионного анализа данных позволили установить значимые предикторы низкого статуса витамина D у новорождённого, что послужило основой разработки системы поддержки принятия врачебного решения (СППВР). Использование СППВР позволяет неинвазивно прогнозировать уровень кальцидиола у ребенка на основании материнских данных: уровень 25(OH)D, возраст и количество беременностей.

Соответствие паспорту научной специальности

Научные и практические результаты проведенного исследования посвящены оптимизации научно-исследовательских подходов и практических принципов диагностики и профилактики гиповитаминоза D у новорождённых детей и соответствуют пп. 1, 7 паспорта научной специальности 3.1.21 «Педиатрия».

Степень достоверности

Достоверность данных исследования подтверждается количеством обследованных диад «мать-новорождённый», включенных в исследование, а также использованием современных методов обследования и статистической обработкой данных.

Степень достоверности результатов данного исследования соотносится с его целью и задачами, подтверждается достаточным количеством диад «мать-новорождённый» (185 женщин 18 - 49 лет с различными нозологическими формами и 185 новорожденных со сроком гестации 37 и более недель и весом при рождении более 2500 грамм), общепризнанными технологиями и методиками доказательной медицины, современными методами обработки информации. Представленные основные положения, рекомендации и выводы аргументированы в соответствии с логикой исследования, подтверждены фактическим материалом и являются закономерным результатом анализа полученных данных.

Апробация результатов

Апробация диссертационной работы состоялась на заседании Научной проблемной комиссии «Педиатрия и репродуктивное здоровье» при ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России 07 ноября 2025 г., протокол № 4.

Проведена апробация основных положений диссертации на всероссийских и международных конференциях и форумах: XIX Съезд педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии», (стендовый доклад, секция Конкурс молодых ученых, г. Москва, 5-7 марта 2022 г.); Областная

научно-практическая конференция «Актуальные вопросы амбулаторной педиатрии и неонатологии» (г. Тюмень, 26 апреля 2022 г.); X Общероссийская конференция с международным участием «FLORES VITAE. Поликлиническая педиатрия» (г. Москва, 18-19 ноября 2022 г.); Областная научно-практическая междисциплинарная конференция с международным участием «Актуальные вопросы педиатрии и неонатологии» (г. Тюмень, 23-24 ноября 2022 г.); Научно-практическая конференция неонатологов Тюменской области (г. Тюмень, 21 декабря 2022 г.); V республиканская научно-практическая конференция «Актуальные вопросы педиатрии» (г. Донецк, 6 апреля 2023 г.); Областная научно-практическая междисциплинарная конференция с международным участием, посвященная 60-летию Тюменского медицинского Университета «Актуальные вопросы педиатрии и неонатологии» (г. Тюмень, 2-3 октября 2023 г.); Конгресс «Человек и лекарство. Урал - 2023» (стендовый доклад, секция Конкурс молодых ученых, 1 место, г. Тюмень, 3-6 октября 2023 г.); XVI Всероссийский образовательный конгресс «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» (конкурс молодых ученых, г. Москва, 29 ноября – 1 декабря 2023 г.); Уральский конгресс детских специалистов «Здоровье ребенка – вклад в будущее поколение» (г. Екатеринбург, 14-15 марта 2024 г.); Неделя молодежной науки - 2024, Всероссийский научный форум с международным участием, посвященный 300-летию Российской академии наук (стендовый доклад, секция «Формирование клинического мышления – основа подготовки педиатра», 2 место, г. Тюмень, 28-30 марта 2024 г.); Областная научно-практическая междисциплинарная конференция «Актуальные вопросы педиатрии и неонатологии» (г. Тюмень, 26 апреля 2024 г.); V Научно-практическая конференция для студентов и молодых учёных с международным участием V Всероссийский Форум с международным участием «Виртуоз Педиатрии» (г. Москва, 20-21 мая 2024 г.), II Всероссийский Форум молодых учёных «Медицинская наука: вчера, сегодня, завтра» (г. Москва, 16-17 апреля 2026 г.).

Внедрение результатов исследования

По результатам исследования разработаны и внедрены:

1. Научно-практическое пособие «Новый персонифицированный подход для своевременного адекватного лечения гиповитаминоза D у беременных женщин и новорожденных детей методом скрининга уровня кальцидиола» для медицинских работников (акты внедрения ГБУЗ ТО «Перинатальный центр» (г. Тюмень) от 28.05.2025 г; ГБУЗ ТО «Родильный дом №2» от 28.05.2025 г);

2. Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры педиатрии и неонатологии института материнства и детства ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России для обучающихся по программам

подготовки кадров высшей квалификации по специальности «Неонатология» и «Педиатрия» и в дополнительные профессиональные программы повышения квалификации для медицинских работников по специальности «Неонатология» и «Педиатрия» (акт внедрения ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России от 21 мая 2025 г.).

Личное участие автора

Вклад автора в получении результатов диссертации заключается в его личном участии на всех этапах проведения исследования. На основании самостоятельно проведённого автором информационного поиска и анализа научной литературы были сформулированы цель и задачи исследования, определён его дизайн. Диссертантом отобраны диады «мать-новорожденный», выполнены забор и подготовка биоматериалов для лабораторных исследований. Проведено клинико-anamnestическое обследование новорождённых детей, аналитическая обработка медицинской документации диад, сформирована электронная база данных. Последующая систематизация, интерпретация и статистическая обработка данных позволили автору сформулировать обоснованные выводы и практические рекомендации, а также подготовить публикации и доклады. Объем личного участия автора в выполнении диссертационной работы составляет более 90%.

Публикации

По итогам диссертационной работы опубликованы 17 научных работ, из них 7 – в научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ (2 статьи, 5 тезисов). Имеется 1 свидетельство о регистрации базы данных, 1 свидетельство о регистрации программы ЭВМ, 1 патент на изобретение.

Структура и объём диссертации

Работа изложена на 168 страницах машинописного текста и содержит введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, главу с результатами собственных исследований и обсуждением полученных данных, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список сокращений и условных обозначений, 3 приложения. Работа содержит 50 рисунков и 43 таблицы. Список литературы представлен 45 отечественными и 74 зарубежными источниками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Исследование проводилось в Тюменской области Российской Федерации на клинических базах кафедры педиатрии и неонатологии Института материнства и детства ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России: ГБУЗ ТО «Перинатальный центр», главный врач Кукарская И.И., ГБУЗ ТО «Родильный дом №2», главный врач Максюкова Е.Н.; в период с февраля 2020 г. по февраль 2024 г.

Проводимое исследование клиническое, обсервационное, когортное, контролируемое, по типу «случай - контроль», включающее проспективные и ретроспективные этапы.

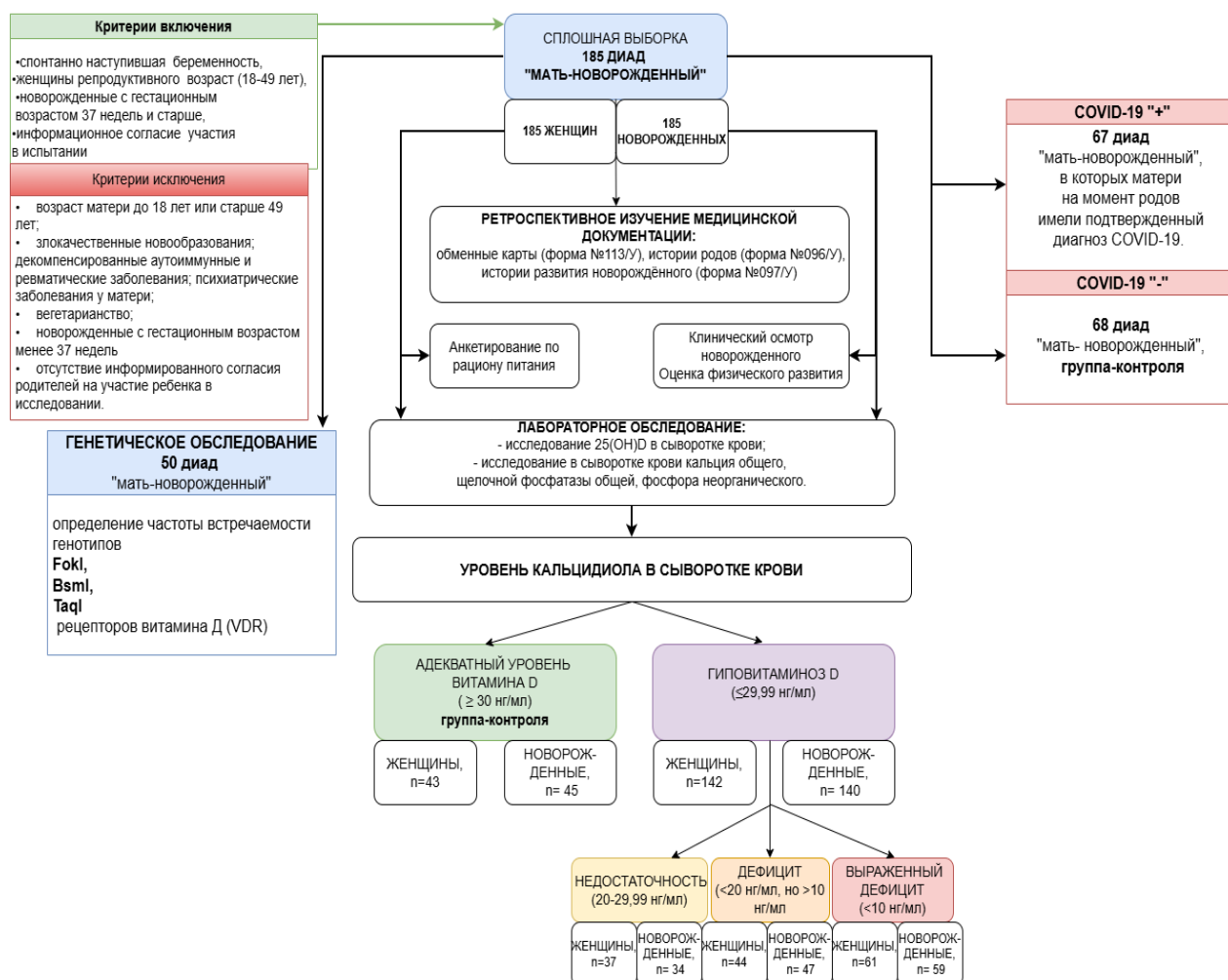


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Реализация поставленных целей и задач предполагала проведение обследования в группах, сформированных по принципу диады «мать – новорождённый» (Рисунок 1). В ходе исследования методом сплошной выборки отобраны 185 диад «мать-новорождённый», получавших медицинскую помощь в ГБУЗ ТО «Родильный дом №2», ГБУЗ ТО «Перинатальный центр». Все женщины знакомились с информацией о проводимом исследовании и давали добровольное согласие на свое личное участие и участие ребенка. С целью изучения особенностей течения беременности, родов, послеродового периода и перинатальных исходов использовались данные обменных карт женских консультаций (учётная форма №113/у-20), истории родов (учётная форма №096/у-20), индивидуальные карты беременных и родильниц (учётная форма №111/у-20), истории развития новорождённного (учётная форма №097/у). На каждую пару «мать-новорождённый» заполнялась «Карта диады».

Протокол обследования диад разработан согласно основам доказательной медицины, соответствующим международным этическим нормам и законодательству Российской Федерации. Исследование одобрено экспертной комиссией по вопросам медицинской этики ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России (протокол №122 от 25 июня 2024 г.).

Методы исследования диад включали в себя общеклиническое обследование с учетом анамнеза, объективных данных клинического осмотра, анкетирования женщин, специальных методов исследования.

Результаты исследования и их обсуждение

По результатам проведенного исследования обеспеченности витамином D диад «мать-новорожденный» выявлено, что медиана 25(OH)D женщин составила 17,00 (8,90; 28,96) нг/мл, новорожденных – 16,30 (8,90; 28,92) нг/мл ($p>0,05$). Вышеуказанные показатели практически в 2 раза ниже принятой нормы адекватной обеспеченности кальцидиолом. Полученные данные свидетельствует о низкой обеспеченности матерей и новорожденных витамином D: 25(OH)D $\leq 29,9$ нг/мл имели 76,8 % женщин ($n=142$) и 75,7 % новорожденных ($n=140$), из которых выраженный дефицит ($<10,0$ нг/мл) отмечался в 34,1 % ($n=63$) и 32,9 % ($n=61$) случаях соответственно (Рисунок 2). Уровни обеспеченности витамином D у матерей и новорожденных статистически не различались ($p>0,05$). Имеется выраженная прямая корреляционная связь между уровнем витамина D у матерей и новорожденных ($\rho=0,851$, $p=0,000$).

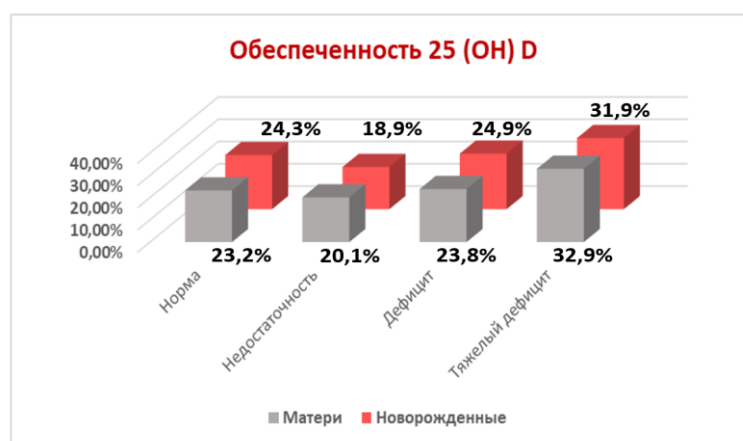


Рисунок 2 – Обеспеченность витамином D обследуемых диад «мать-новорожденный»

Возраст женщины не влиял на ее обеспеченность кальцидиолом, но прослеживалась положительная динамика обеспеченности витамином D при более старшем возрасте (36-40 лет), что подтверждалось слабой прямой корреляционной связью ($\rho=0,223$; $p=0,002$). Возраст женщины статистически значимо не влиял на уровень витамина D ребёнка. Однако у новорожденных от матерей в возрасте 18 - 20 и 36 - 40 лет установлены самые низкие концентрации кальцидиола: 8,9 (8,4; 9,2) и 6,7 (4,1; 8,9) нг/мл

соответственно, что можно рассматривать, как фактор риска выраженного дефицита кальцидиола.

Анализ влияния акушерско-гинекологического анамнеза на обеспеченность витамином D у женщин не выявил статистически значимых связей ни с количеством беременностей ($\chi^2=12,030$, $p>0,05$), ни с паритетом родов ($\chi^2=11,153$, $p>0,05$). Однако, первобеременные и первородящие женщины чаще имели адекватный статус витамина D. Не было выявлено статистически значимых связей между уровнем 25(OH)D новорождённого и количеством беременностей и родов у матери. Однако, рождение ребенка от третьей беременности или четвертых родов можно расценивать как фактор риска гиповитаминоза D, т.к. при данных условиях отмечались наименьшие медианы концентрации кальцидиола в пуповинной крови: 12,95 (8,40; 20,83) нг/мл и 16,00 (9,50; 22,20) нг/мл соответственно.

Сезонность и климатогеографические особенности являются доказанным фактором риска низкой обеспеченности витамином D. Анализ обеспеченности кальцидиолом матери и ребенка в зависимости от месяца родоразрешения позволил выявить период с наименьшей концентрацией витамина D в диадах (N=31,258, $p=0,000$). Минимальные показатели кальцидиола отмечались в марте: у женщин медиана – 9,5 нг/мл, у новорождённых – 8,7 нг/мл.

В рамках исследования в диадах проводился анализ маркеров кальций-фосфорного метаболизма, показатели которого у большинства женщин и новорождённых были в референсных пределах. Гипокальциемия отмечалась у 26,5 % женщин, из которых у 12,2 % имели адекватный уровень 25(OH)D (≥ 30 нг/мл). У 1,1 % новорождённых гипокальциемия отмечалась на фоне сочетанного дефицита витамина D в диаде «мать-новорождённый». Выявлены положительные корреляционные связи умеренной силы между 25(OH)D и общим кальцием у женщин ($\rho=0,357$, $p<0,001$), между уровнем витамина D матери и общего кальция новорождённого ($\rho=0,425$, $p<0,001$).

Гипофосфатемия диагностирована у 7 % женщин и новорождённых, имеющих низкий статус витамина D: 69,2 % и 76,9 % соответственно. Гипофосфатемия у женщин встречалась в 2 раза чаще при низких значениях кальцидиола ($\leq 29,99$ нг/мл, $p=0,861$). У новорождённых гиповитаминоз D в 54 % случаев сопровождался нормальными показателями неорганического фосфора ($p=0,637$). Прямая корреляционная связь умеренной силы отмечена между уровнями неорганического фосфора в диаде ($\rho=0,485$, $p<0,001$).

Повышение активности ЩФ выявлено у 26,5 % женщин, из которых 12,2 % имели адекватный уровень кальцидиола. Среди новорождённых повышение активности ЩФ выявлено в 22,7 % случаях, из которых 4,8 % детей с уровнем кальцидиола ≥ 30 нг/мл. У 16,2 % обследованных диад отмечался сочетанный дефицит витамина D и повышение активности ЩФ у матери и ребенка.

Несбалансированный рацион питания женщин во время беременности и нерегулярное поступление с пищей продуктов-источников витамина D усугубляют проблему обеспеченности кальцидиолом. Согласно нашим данным, большинство обследованных беременных употребляют недостаточно продуктов питания, содержащих витамин D (95,7 %) и кальций (54,5 %). Однако, при ежедневном употреблении женщиной в период гестации продуктов богатых витамином D отмечены более высокие концентрации 25(OH)D как у беременных, так и у новорождённых.

При оценке индивидуальных среднесуточных нутриентных диаграмм беременных с помощью программы «Нутритест 5,0 Prof» выявлено, что рацион питания женщин не покрывал их потребностей по витамину D в 55,6 % случаев, а по кальцию – в 100 % случаев. Медиана витамина D в фактическом суточном рационе обследованных женщин составила 1,13 (0,76; 5,51) мкг/сут при необходимых беременной в третьем триместре 17 мкг/сут. Медиана кальция в фактическом суточном рационе исследуемых – 380,0 (214,0; 415,0) мг/сут при необходимых 1300 мг/сут.

Таким образом, приём беременной холекальциферола в виде моноформных препаратов или в составе витаминно-минеральных комплексов (ВМК) – основной метод профилактики гиповитаминоза D в перинатальном периоде. Только 63,2 % обследованных женщин принимали витамин D-содержащие поливитаминные комплексы в течение всей беременности; 9,7 % – дополнительно принимали моноформные препараты витамина D, из которых только в 7,0 % случаев дотация витамина D была в дозировке ≥ 1000 МЕ.

Достоверно чаще на фоне дотации ВМК во время беременности в диадах регистрировалась адекватная обеспеченность кальцидиолом, в то время как выраженный дефицит чаще выявлен при отсутствии дотации (женщины - $\chi^2=26,139$, $p<0,001$; новорождённые - $\chi^2=25,552$, $p<0,001$).

На первом этапе исследования проводился сравнительный анализ 67 диад «мать-новорождённый», в которых матери имели подтверждённый диагноз коронавирусной инфекции COVID-19, и относительно здоровых 68 диад (группа контроля). Анализ показал, что женщины «COVID-19 +», достоверно чаще имели более старший возраст ($p=0,034$), осложнённый акушерский анамнез ($p<0,001$). Отмечались статистически значимые различия по виду родоразрешения ($p<0,001$): в группе «COVID-19 +» преобладали оперативные роды путем кесарева сечения (53,7 %), а в группе «COVID-19 –» - вагинальные роды (77,9 %).

Дети, рожденные от матерей «COVID-19 +», чаще имели макросомию (крупный вес к сроку гестации, $p=0,015$), повышенные показатели длины тела ($p=0,003$) и неонатальную желтуху ($p<0,001$). У новорожденных группы «COVID-19 –» отмечались более низкие показатели роста при рождении ($p=0,003$). Как показал последующий анализ в нашем исследовании диады «COVID-19 -» имели более низкую концентрацию

25(OH)D в сравнении с диадами «COVID-19 +»: медиана у матерей 9,39 нг/мл против 16,25 нг/мл ($p < 0,001$); у новорожденных – 9,35 нг/мл против 19,09 нг/мл ($p < 0,001$). Низкая обеспеченность диад «COVID-19 -» была связана в первую очередь с приемом ВМК во время беременности. Дотация ВМК у женщин «COVID-19 +» была в 1,5 раза чаще, что можно связать с высокой приверженностью к профилактическому приему витамина D в период пандемии COVID-19. Отсутствие приема ВМК повышало риск гиповитаминоза D в 1,5 - 2 раза у женщин и новорожденных.

Сравнение течения раннего неонатального периода в исследуемых группах показало, что асфиксия при рождении чаще возникала у новорожденных с $25(OH)D \leq 19,99$ нг/мл ($\chi^2 = 9,375$, $p = 0,025$) независимо от статуса матери по COVID-19. По частоте возникновения дыхательных нарушений различия были статистически незначимы ($\chi^2 = 1,893$, $p = 0,595$). Стоит отметить, что дыхательные нарушения у новорожденных из группы «COVID-19 +» возникали независимо от уровня 25(OH)D, в то время как дыхательные нарушения у новорожденных из группы «COVID-19 -» встречались чаще на фоне уровня $25(OH)D \leq 19,99$ нг/мл.

Показано, что аллельные варианты (полиморфизмы, SNPs) BsmI (rs1544410), TaqI (rs731236), FokI (rs2228570) гена VDR, оказывают существенное влияние на обеспеченность организма витамином D и ассоциированы с риском развития ряда заболеваний. Поэтому на втором этапе исследования проводился анализ частоты встречаемости генотипов BsmI, TaqI и FokI у 50 диад «мать-новорожденный» ($n = 100$), из которых была сформирована группа контроля ($n = 21$) – диады, имеющие адекватный статус витамина D (≥ 30 нг/мл). Анализ частоты встречаемости генотипов исследуемых полиморфизмов VDR в диадах не выявил достоверных различий между женскими и детскими генотипами ($p > 0,005$, Рисунок 3).

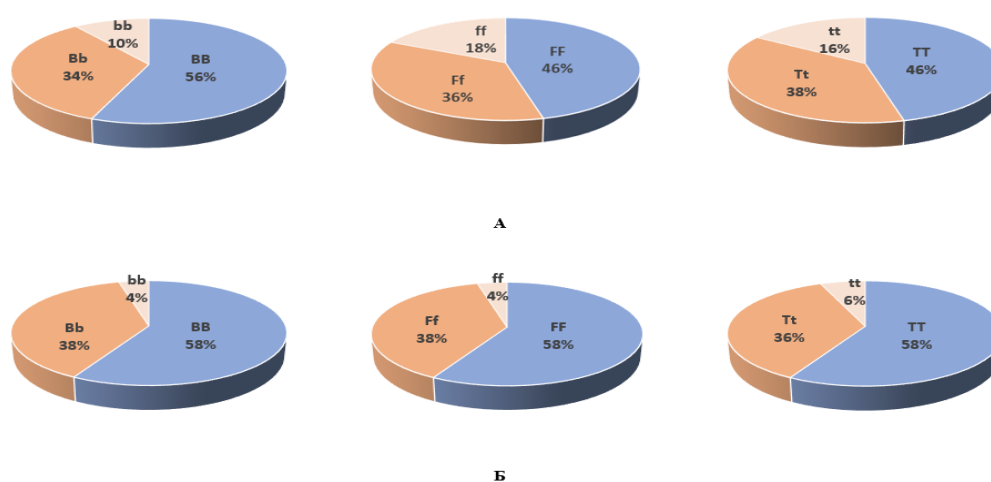


Рисунок 3 – Генотипическое распределение полиморфизмов BsmI (rs1544410), TaqI (rs731236), FokI (rs2228570) гена VDR среди женщин (А) и новорожденных (Б)

Частота встречаемости рискованных гомозиготных генотипов, ассоциированных с существенным подавлением экспрессии гена *VDR* и клинически значимым снижением концентраций витамина D и ионизированного кальция в сыворотке крови, резистентным к коррекции посредством назначения даже высоких доз препаратов витамина D, составила среди обследованных диад «мать-новорождённый»: генотипа ff FokI - 11,0 %, генотипа bb BsmI - 7,0 %, генотипа tt TaqI - 11,0 %.

Была выявлена одна диада, имеющая все три рискованных генотипа, при этом дефицит витамина D (25(OH)D = 14,11 нг/мл) имела только женщина, а показатели кальций-фосфорного обмена были в пределах референсных значений как у матери, так и у новорождённого. Несмотря на компенсаторно адекватный уровень кальцидиола у новорождённого в раннем неонатальном периоде, можно говорить о генетической предрасположенности к гиповитаминозу D и это требует персонализированного подхода к его профилактике.

Статистически значимой связи между показателями концентрации 25(OH)D в сыворотке крови женщин и их генотипами по локусам BsmI, TaqI и FokI выявлено не было ($p > 0,05$). Однако неадекватный статус витамина D чаще отмечался у женщин, имеющих f аллель и ff генотип полиморфного варианта *VDR* FokI (ОШ 1,867, 95 % ДИ 0,583-5,975), t аллель и tt генотип полиморфного варианта *VDR* TaqI (ОШ 1,867, 95 % ДИ 0,583-5,975), в то время как b аллель и bb генотип полиморфного варианта *VDR* BsmI не оказывал такого влияния на обеспеченность 25(OH)D.

Дефицит витамина D ($\leq 19,99$ нг/мл) у женщин в 1,5 - 2 раза чаще встречался при генотипе bb полиморфизма BsmI и при генотипе ff полиморфизма FokI ($p > 0,05$). Выраженный дефицит (< 10 нг/мл) 25(OH)D в 4 раза чаще встречался при генотипе bb полиморфизма BsmI, и в 2 раза чаще при генотипах ff полиморфизма FokI и tt полиморфизма TaqI ($p > 0,05$).

Наличие у матери рецессивных гомозиготных генотипов исследуемых полиморфизмов *VDR* в 22-44,5 % случаев приводило к развитию выраженного дефицита витамина D у ее новорождённого ребенка ($p > 0,05$). Наличие у матери Ff и ff генотипов полиморфизма FokI и Tt и tt генотипов полиморфизма TaqI в 1,5 раза увеличивало вероятность у новорождённого гиповитаминоза D ($p > 0,05$).

Нами было проанализировано влияние дотации витамина D во время беременности на обеспеченность 25(OH)D в диадах в зависимости от генотипов *VDR* по локусам BsmI, TaqI и FokI у матерей и новорождённых. Дополнительный прием витамина D при наличии f аллеля и ff генотипа FokI *VDR*, b аллеля и bb генотипа BsmI *VDR*, а также t аллеля и tt генотипа TaqI *VDR*, не позволяет нивелировать гиповитаминоз D (< 30 нг/мл) регламентированными дозами у женщины в период гестации (Рисунок 4).

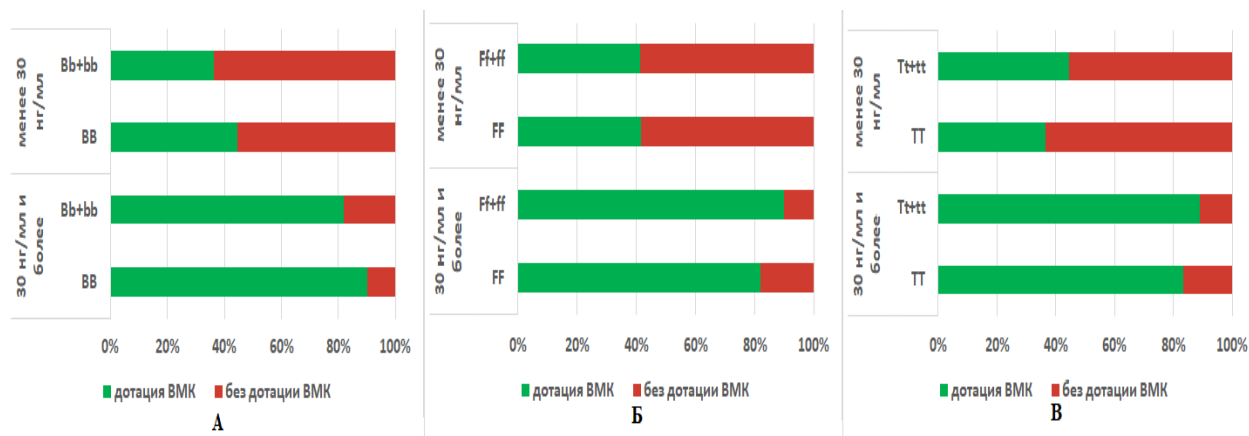


Рисунок 4 – Обеспеченность витамином D женщин в зависимости от их генотипов BsmI (А), FokI (Б), ТаqI (В) VDR и приема ВМК во время беременности

Дополнительный прием матерью витамина D во время беременности не может 100 % профилактировать гиповитаминоз D (<30 нг/мл) у новорождённого, при наличии у него b аллеля и bb генотипа BsmI VDR, f аллеля и ff генотипа FokI VDR, а также t аллеля и tt генотипа ТаqI VDR (Рисунок 5).

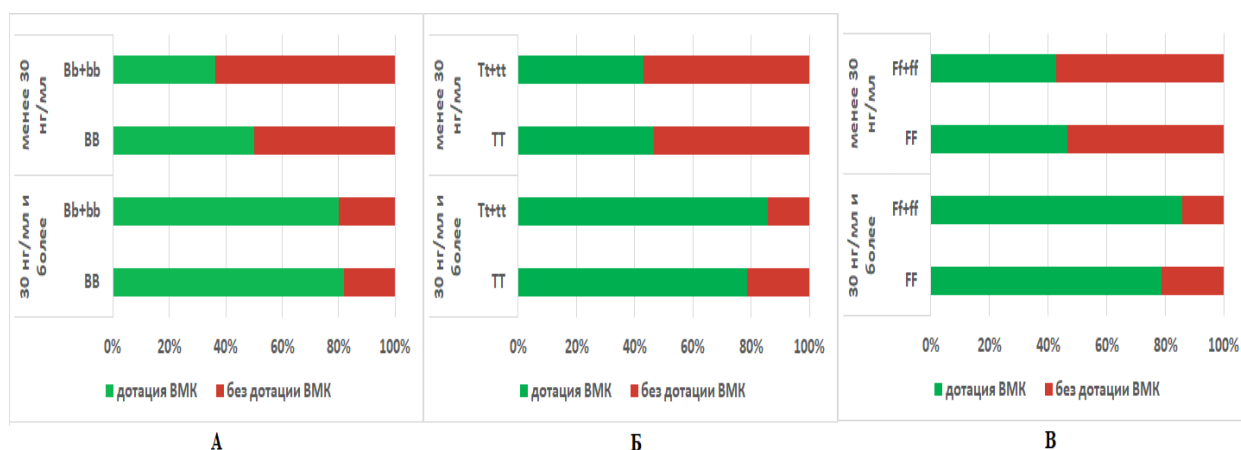


Рисунок 5 – Обеспеченность витамином D новорожденных в зависимости от их генотипов BsmI (А), ТаqI (Б), FokI (В) VDR и приема матерью ВМК во время беременности

Для выделения и обоснования ключевых факторов гиповитаминоза D в диадах «мать-новорождённый», которые можно было бы расценивать как возможные предикторы дефицита кальцидиола у новорождённых, проведен факторный анализ. Для сокращения размерности данных использован метод главных компонент с процедурой ортогонального вращения матрицы факторных нагрузок. Критерием выделения значимых факторов послужило значение факторной нагрузки $\geq 0,5$. При включении в факторный анализ традиционных клиничко-анамнестических данных и данных по генетическим полиморфизмам гена VDR в диадах «мать-новорождённый» удалось объяснить 78,4 % вариаций исходных данных по обеспеченности витамином D (Таблица 1).

Таблица 1 – Факторная структура низкого статуса витамина D (<30 нг/мл) у новорожденных детей с учетом полиморфизмов гена *VDR*

Признак	Факторные нагрузки					
	первый фактор	второй фактор	третий фактор	четвёртый фактор	пятый фактор	шестой фактор
Материнский генотип <i>VDR</i> по локусу <i>BsmI</i>	0,924	0,026	-0,105	0,108	0,024	0,124
Материнский генотип <i>VDR</i> по локусу <i>FokI</i>	0,967	-0,004	0,006	0,057	0,065	0,069
Материнский генотип <i>VDR</i> по локусу <i>TaqI</i>	0,967	-0,004	0,006	0,057	0,065	0,069
Генотип <i>FokI VDR</i> новорожденного	0,931	-0,001	-0,038	0,164	0,045	-0,189
Генотип <i>TaqI VDR</i> новорожденного	0,931	-0,001	-0,038	0,164	0,045	-0,189
Генотип <i>BsmI VDR</i> новорожденного	0,973	-0,013	-0,048	0,133	0,047	-0,002
Срок гестации	0,157	0,593	0,132	0,210	0,138	-0,073
Вес при рождении	-0,052	0,946	0,028	-0,019	-0,051	-0,149
Рост при рождении	-0,002	0,854	0,041	-0,072	-0,218	0,000
ОГ	-0,055	0,810	0,007	-0,039	0,059	0,138
ОГК	-0,022	0,867	-0,071	-0,104	0,157	-0,083
Беременность	-0,075	0,070	0,894	-0,166	-0,113	-0,098
Роды	-0,190	-0,048	0,880	-0,081	0,008	-0,034
Питание	0,107	0,040	-0,123	0,802	0,005	-0,089
Уровень 25(ОН)D матери	0,258	-0,066	0,091	0,745	-0,123	0,042
Прием ВМК	-0,130	0,088	-0,121	-0,309	0,692	-0,050
ОАА	0,115	-0,145	-0,418	0,071	0,624	0,368
ОРИ	-0,317	-0,066	-0,062	-0,091	-0,794	0,089
Курение матери	-0,198	0,005	-0,005	-0,346	-0,012	0,774
Ожирение	-0,136	0,138	0,038	-0,429	0,012	-0,653
Значение фактора	6,197	3,548	2,584	1,652	1,282	1,196
Объясненная дисперсия (%)	29,510	16,894	12,307	7,866	6,105	5,695
Кумулятивный % дисперсии	29,510	46,404	58,711	66,577	72,682	78,378

Для построения прогностических моделей, оценивающих статус витамина D у матери и новорожденного, использован метод множественного линейного регрессионного анализа с отбором значимых предикторов путём пошагового исключения.

Для модели прогнозирования статуса витамина D у беременной/роженицы были отобраны следующие предикторы: возраст, порядковый номер беременности, прием ВМК, отягощенный анамнез по

гестационному сахарному диабету. Выявленные предикторы обеспечили построение устойчивой модели с 77,0 % конкордации, подтверждающий её прогностическую валидность. Полученная «модель №1» продемонстрировала среднее качество прогноза (AUC=0,664±0,075 с 95 % ДИ: 0,516-0,812, p<0,05). Низкая прогностическая ценность (52,9 % чувствительности и 79,9 % специфичности) полученной математической модели подчеркивает невозможность достоверного прогнозирования уровня обеспеченности витамином D у женщины во время беременности и актуальность внедрения рутинного обследования всех беременных.

Для модели прогноза гиповитаминоза D у новорождённого («модель №2») методом обратной селекции с учетом значений критерия Вальда установлены следующие предикторы: уровень 25(OH)D матери, её возраст, количество беременностей. Использование отобранных предикторов привело к созданию статистически надёжной модели с 90,7 % конкордации, свидетельствующим о высокой валидности и прогностической точности модели. Адекватность соответствия между эмпирическими данными и результатами моделирования оценена с помощью критерия Хосмера-Лемешова (p=0,794, $\chi^2=4,650$, df= 8) и R-квадрата Нэйджелкерка (R²=0,668). Итоговое уравнение вероятности гиповитаминоза D у новорожденного:

$$\text{гипоВИТDн} = \frac{e^{7,582-0,163 \times \text{ВИТDм}-0,129 \times \text{ВОЗРм}+0,606 \times \text{БЕРм}}}{1+e^{7,582-0,163 \times \text{ВИТDм}-0,129 \times \text{ВОЗРм}+0,606 \times \text{БЕРм}}} \quad (1)$$

где гипоВИТDн – вероятность дефицита витамина D у новорождённого,
e – Экспонента, равная 2,718,

ВИТDм– уровень кальцидиола у матери во время беременности, нг/мл,

ВОЗРм – материнский возраст (полных лет),

БЕРм – порядковый номер беременности.

Полученная модель демонстрирует высокое качество прогноза (AUC=0,885±0,036 с 95 % ДИ: 0,815-0,956, p=0,000, Рисунок 6) с пороговым значением логистической функции P = 0,5.

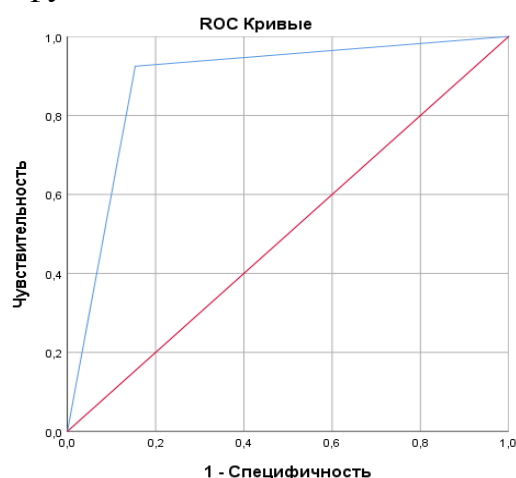


Рисунок 6 - ROC-кривая зависимости модели №2 для прогноза гиповитаминоза D у новорожденного ребенка

Таким образом, установлены значимые предикторы низкого статуса витамина D у новорождённого ребенка, которые раскрывают потенциал применения неинвазивных технологий прогнозирования гиповитаминоза D.

С целью внедрения в клиническую практику полученной модели прогноза гиповитаминоза D новорождённого разработана система поддержки принятия врачебного решения (СППВР) – онлайн-калькулятор (Рисунок 7).

Figure 7 displays two screenshots of the SPDR (Clinical Decision Support System) interface for non-invasive assessment of vitamin D levels in a newborn. Both screenshots show the title "Прогноз вероятности дефицита витамина D у ребёнка" (Forecast of the probability of vitamin D deficiency in a child) and a "Показать результат" (Show result) button.

Скриншот А: Показатель витамина D матери: 51,2; Возраст матери: 31; Беременность матери: 4. Вероятность 8.8 %.

Скриншот Б: Показатель витамина D матери: 7,0; Возраст матери: 23; Беременность матери: 1. Вероятность 98.3 %.

Рисунок 7 – Интерфейс СППВР для неинвазивной оценки уровня витамина D у новорожденного ребенка:

А – прогнозируемый $25(\text{OH})\text{D} \leq 30$ нг/мл; Б – прогнозируемый $25(\text{OH})\text{D} > 30$ нг/мл

Использование данного цифрового помощника в рутинной клинической практике позволит врачу, не прибегая к инвазивным методам исследования у новорождённого, выявить группу риска гиповитаминоза D, своевременно провести диагностические мероприятия и начать персонализированное лечение.

ВЫВОДЫ

1. Уровень витамина D $25(\text{OH})\text{D}$ в сыворотке крови диад «мать-новорождённый» опосредован коморбидным состоянием женщины и дотацией (приемом) витаминно-минеральных комплексов во время беременности.

2. Маркеры кальций-фосфорного обмена (кальций, фосфор и активность щелочной фосфатазы) в диадах «мать – новорождённый» не демонстрируют линейной зависимости от обеспеченности витамином D. При гиповитаминозе D (< 30 нг/мл) у 35,1 % диад изучаемые показатели были в пределах референсных значений.

3. При гомозиготных аллельных вариантах генотипов *VDR* по локусам *BsmI* (rs1544410), *TaqI* (rs731236) и *FokI* (rs2228570) в диадах «мать-новорождённый» чаще регистрировался дефицит витамина D. В большинстве случаев при выраженном дефиците D (< 10 нг/мл) обнаружены

гомозиготные варианты ff и tt полиморфизмов FokI и TaqI соответственно, как у матерей, так и их новорождённых детей.

4. Математическое моделирование результатов исследования в диадах «мать-новорождённый» позволило выделить значимые предикторы прогноза статуса витамина D у новорождённого: уровень 25(OH)D матери, её возраст, количество беременностей, что подтверждено устойчивой моделью с 90,7 % конкордации (согласованности). Диагностическая ценность модели составила 84,6 % чувствительности и 86,0 % специфичности, прогностичность положительного результата – 76,7 %, прогностичность отрицательного результата – 95,3 %. Высокая чувствительность и специфичность предложенной модели подтверждена ROC-анализом, что позволяет неинвазивно прогнозировать уровень 25(OH)D у новорождённого.

5. Прогнозирование статуса витамина D у беременной женщины/роженицы с учетом коморбидных состояний женщины, её возраста, порядкового номера беременности, приема витаминно-минеральных комплексов позволили создать устойчивую математическую модель с 77,0 % конкордации (согласованности). Однако модель демонстрировала среднее качество прогноза. Диагностическая ценность модели составила 52,9 % чувствительности и 79,9 % специфичности, прогностичность положительного результата – 23,7 %, прогностичность отрицательного результата – 93,5 %, что ограничивает возможность достоверного прогнозирования уровня обеспеченности витамином D у женщины во время беременности и подтверждает необходимость внедрения скрининга витамина D у беременных женщин с целью оптимизации подходов к ранней профилактике и лечению дефицитных состояний.

Практические рекомендации

1. Целесообразно мониторинг уровня кальцидиола у беременных с целью своевременной диагностики и коррекции низкой обеспеченности витамином D для профилактики витамин D-опосредованных заболеваний и улучшения качества жизни как женщин, так и их новорождённых детей.

2. Учитывая влияние полиморфных вариантов VDR по локусам BsmI, FokI и TaqI на статус витамина D в диадах «мать-новорождённый», является обоснованным назначение генотипирования на наличие неблагоприятных SNPs BsmI, FokI и TaqI VDR для объективизации прогноза и персонализированного подхода к коррекции гиповитаминоза D у беременных женщин и новорождённых детей.

3. Имплементация цифрового инструмента в виде онлайн-калькулятора (система поддержки принятия врачебных решений, система поддержки принятия пациентских решений) может способствовать существенной оптимизации финансовых затрат, как семей, так и

государства, при проведении количественной оценки уровня кальцидиола у новорождённых.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Существующие схемы профилактики и лечения гиповитаминоза D оказываются недостаточными для обеспечения физиологической потребности в витамине D беременной женщины и плода, что подчеркивает перспективность последующего изучения данной проблемы. Перспективным направлением можно рассматривать разработку персонифицированного подхода к профилактике и лечению гиповитаминоза D, основанного на молекулярно-генетическом исследовании для выявления неблагоприятных SNPs гена *VDR*, начиная с периода прегравидарной подготовки или на ранних сроках гестации. Разработка и внедрение алгоритма ранней диагностики гиповитаминоза D с учетом персонифицированного подхода позволит профилактировать витамин D-опосредованную патологию у женщин репродуктивного возраста и у детей, начиная с периода новорожденности.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

Публикации в ведущих научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки Российской Федерации (статьи):

1) **Косинова, С. Р.** Влияние пандемии SARS-CoV-2 на содержание витамина D₃ в диадах «мать – новорождённый» / С.Р. Косинова, А.Д. Петрушина // Медицинская наука и образование Урала. – 2023. – Т. 24, № 3 (115). – С. 60–65. *(Соискатель проанализировал литературные источники, собрал часть клинического материала исследования, провел статистическую обработку результатов, сформулировал выводы исследования).*

2) **Косинова, С. Р.** Рацион питания в период гестации и его влияние на обеспеченность витамином D₃ и кальцием в диадах «мать – новорождённый» в Тюменской области / С.Р. Косинова, А.Д. Петрушина, И.И. Кукарская, Е.Н. Максюкова // Медицинская наука и образование Урала. – 2025. – Т. 26, № 1 (121). – С. 38–44. *(Соискатель проанализировал литературные источники, собрал часть клинического материала исследования, провел статистическую обработку результатов, сформулировал выводы исследования).*

Результаты интеллектуальной деятельности и средства индивидуализации

3) Свидетельство о государственной регистрации базы данных 2023622576 Российская Федерация. База данных обеспеченности витамином D диад мать-новорождённый города Тюмени: №2023622108 : заявл. 06.07.2023 : опубл. 26.07.2023 / А. Д. Петрушина, **С. Р. Косинова.**

4) Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ 2025693918 Российская Федерация. Модель для неинвазивной диагностики уровня обеспеченности витамином D новорожденных детей: № 2025693358 : заявл. 03.12.2025 : опубл. 03.12.2025 / **С.Р. Косинова, А.Д. Петрушина;** заявитель и правообладатель федеральное государственное

бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. — 1 с.

5) Патент №2861531 Российская Федерация. Способ прогнозирования гиповитаминоза D у новорождённых детей : № 2025133743 : заявл. 02.12.2025 : опублик. 05.05.2026 / **Косинова С. Р.**, Петрушина А. Д. ; заявитель федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Публикации в ведущих научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки Российской Федерации (тезисы):

6) **Косинова, С. Р.** Взаимосвязь уровня витамина D матерей и их новорождённых / С.Р. Косинова, А.Д. Петрушина, Е.Н. Максюкова, Н.В. Скрыбина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – Т. 65, № 4. – С. 234–235. *(Соискатель провела клиническое исследование, обобщила полученные результаты)*

7) **Косинова, С. Р.** Влияние дотации витамина D на уровень холекальциферола у здоровых беременных, больных COVID-19, и их новорождённых / С.Р. Косинова, А.Д. Петрушина, И.И. Кукарская, Е.Н. Максюкова, И.А. Яркова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – Т. 66, № 4. – С. 213–214. *(Соискатель собрала часть клинического материала, провела обобщение результатов, статистическую обработку, сформулировала выводы исследования)*

8) **Косинова, С. Р.** Влияние дефицита холекальциферола на течение раннего неонатального периода у новорождённых / С.Р. Косинова, А.Д. Петрушина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2024. – Т. 23, № S6. – С. 58–59. *(Соискатель провела клиническое исследование, обобщила полученные результаты)*

9) **Косинова, С. Р.** Влияние выраженного дефицита холекальциферола на показатели фосфорно-кальциевого обмена у новорождённых / С.Р. Косинова // Российский педиатрический журнал. – 2024. – Т. 27, прил. 2: Материалы научно-практической конференции студентов и молодых учёных Пятого Всероссийского педиатрического форума студентов и молодых учёных с международным участием «Виртуоз педиатрии». – Москва, 2024. – С. 37. *(Соискатель собрала часть клинического материала, провела обобщение результатов, статистическую обработку, сформулировала выводы исследования)*

10) **Косинова, С. Р.** Статус витамина D у новорождённых детей Тюменской области / С.Р. Косинова, А.Д. Петрушина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2025. – Т. 24, № S6. – С. 77. *(Соискатель провела клиническое исследование, статистическую обработку, обобщила полученные результаты)*

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

25(OH)D – кальцидиол

ВМК – витаминно-минеральные комплексы

ДИ – доверительный интервал

МЕ – международных единиц

ОРИ – острая респираторная инфекция

ОШ – отношение шансов

СППВР – система поддержки принятия врачебного решения

ЩФ – щелочная фосфатаза

VDR – рецепторы витамина D

SNPs – полиморфизмы отдельных нуклеотидов

ROC-анализ – receiver operating characteristic, рабочая характеристика приёмника