

# Полиморфизм гена рецептора витамина D у детей-казахов, больных бронхиальной астмой

Ж.Б. Досимов<sup>1,2</sup>, А.Ж. Досимов<sup>1,2</sup>, Н.А. Губай<sup>2</sup>, В.М. Делягин<sup>1✉</sup>, delyagin-doktor@yandex.ru, С.В. Ким<sup>2</sup>, Р.Е. Нургалиева<sup>2</sup>, Л.В. Долотова<sup>2</sup>, С.Г. Давидович<sup>2</sup>, Т.А. Петренец<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева; 117997, Россия, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1

<sup>2</sup> Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова; 030019, Казахстан, Актобе, ул. Маресьева, д. 68

## Резюме

**Введение.** Известно о связи полиморфизма гена рецептора витамина D с бронхиальной астмой. Исходя из этого своевременными являются исследования по распространенности полиморфизма VDR у представителей различных рас и народов при БА и у здоровых.

**Цель.** Определить *TaqI*-полиморфизм гена рецептора витамина D (ТТ, ТС и СС) у детей и подростков с верифицированным диагнозом «БА» на примере казахской популяции Западного Казахстана.

**Материалы и методы.** Обследовано 54 ребенка-казаха с БА (Ме возраста 12,8 года, пределы колебаний 5–17 лет). Контрольную группу составили жители этого же региона без БА: казахи – 66 детей, русские – 40. В каждой из этих групп дети были рождены в третьем поколении семей, не имевших смешанных браков. Обследование выполняли путем сбора венозной крови при наличии информированного согласия законного представителя ребенка/подростка. Образцы сохранялись при температуре 80 °С до начала анализа с дальнейшим секвенированием ДНК и ПЦР на базе лаборатории «Инвитро».

**Результаты.** У детей-казахов без БА аллели ТТ регистрировались в 57,6%, ТС – в 34,8%, СС – 7,6%. У русских детей без БА аллель ТТ обнаружена в 35,0%, ТС – 55,0%, СС – 10%. У детей-казахов с БА аллель ТТ была в 74,0% случаев, ТС – 26,0%, СС отсутствовала. Первый этап исследования с ограниченным числом наблюдений не позволил получить статистически значимую разницу между отдельными указанными группами. Однако с учетом вероятного протективного эффекта аллели СС-различия в частоте аллелей ТТ и суммарно ТС и СС и СС и суммарно ТТ и ТС оказались значимыми: 0,000 и 0,030 соответственно. При исследовании распределения аллелей внутри групп оказалось, что для казахов в контрольной группе, и особенно при БА, типично снижение частот аллелей ТС – и наиболее ярко СС.

**Заключение.** Нельзя исключить протективное значение аллели СС. Но окончательное мнение о функциональном значении полиморфизма сформулировать пока невозможно. Дальнейшие исследования помогут понять связь между особенностями структуры VDR и БА.

**Ключевые слова:** витамин D, рецептор, полиморфизм, казахи, бронхиальная астма

**Для цитирования:** Досимов Ж.Б., Досимов А.Ж., Губай Н.А., Делягин В.М., Ким С.В., Нургалиева Р.Е., Долотова Л.В., Давидович С.Г., Петренец Т.А. Полиморфизм гена рецептора витамина D у детей-казахов, больных бронхиальной астмой. *Медицинский совет.* 2021;(11):240–245. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-240-245>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Polymorphism of the vitamin D receptor gene in kazakh with bronchial asthma

Zhumabek B. Dosimov<sup>1,2</sup>, Arstan J. Dosimov<sup>2</sup>, Nazgul A. Gubai<sup>3</sup>, Wassili M. Delyagin<sup>1✉</sup>, delyagin-doktor@yandex.ru, Svetlana V. Kim<sup>2</sup>, Rosa E. Nurgalieva<sup>2</sup>, Lyudmila V. Dolotova<sup>2</sup>, Svetlana G. Davidovich<sup>2</sup>, Tatiana A. Petrenec<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research Center for Children's Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev; 1, Samora Mashel St., Moscow, 117997, Russia

<sup>2</sup> West Kazakhstan Medical University named after Marat Ospanov; 68, St. Maresyev, Aktobe, 030019, Kazakhstan

## Abstract

**Introduction.** The polymorphism of the vitamin D receptor (VDR) gene is associated with bronchial asthma (BA). Based on this, studies on the prevalence of VDR polymorphism in representatives of different races and peoples with AD and in healthy people are timely.

**Aims.** To determine the *TaqI* polymorphism of the vitamin D receptor gene (TT, TS and CC) in children and adolescents with a verified diagnosis of AD on the example of the Kazakh population of Western Kazakhstan.

**Materials and methods.** The study involved 54 Kazakh children with BA (Me age 12.8 years, fluctuations range 5–17 years). The control group consisted of residents of the same region without BA: Kazakhs – 66 children, Russians – 40 children. In each of these groups, children were born in the third generation of families without mixed marriages. The examination was performed by collecting venous blood with the informed consent of the legal representative of the child/adolescent. The samples were stored at a temperature of -80 °C until the start of the analysis with further DNA sequencing and PCR at the INVITRO laboratory.

**Results.** In Kazakh children without BA TT alleles were recorded in 57.6%, TC – in 34.8%, CC – in 7.6%. In Russian children without BA, the TT allele was found in 35.0%, TC – 55.0%, CC – 10%. In children of Kazakhs with BA, the TT allele was in 74.0% of cases, TC in 26.0%, and CC was absent. The first stage of the study with a limited number of observations did not allow obtaining a statistically significant difference between the individual indicated groups. However, taking into account the probable protective effect of the CC allele, the differences in the frequency of the TT alleles and in total TC and CC and CC and in total TT and TC turned out to be significant: 0.000 and 0.030, respectively. When studying the distribution of alleles within the groups, it turned out that for Kazakhs in the control group and, especially, in AD, a decrease in the frequencies of TC alleles and, most clearly, CC alleles is typical.

**Conclusion.** The protective value of the CC allele cannot be ruled out. But it is not yet possible to formulate a final opinion on the functional significance of polymorphism. Further research will help to understand the relationship between the structural features of the VDR and BA.

**Keywords:** vitamin D, receptor, polymorphism, Kazakhs, bronchial asthma

**For citation:** Dosimov J.B., Dosimov A.J., Gubai N.A., Delyagin W.M., Kim S.V., Nurgalieva R.E., Dolotova L.V., Davidovich S.G., Petrevec T.A. Polymorphism of the vitamin D receptor gene in Kazakh with bronchial asthma. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2021;(11):240–245. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-240-245>.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest

## ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) – широко распространенное заболевание, существенно сказывающееся на качестве жизни, социально-экономических условиях существования индивидуума, его семьи и общества [1]. Возникновение болезни и ее течение определяют генетические факторы, контакт с аллергенами, диета, инфекции, загрязнение окружающей среды [2, 3]. Доказано влияние витамина D на развитие и тяжесть манифестации БА [4]. Влияние витамина D на иммунную систему определяется его способностью декодировать гены провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, участвующих в развитии воспаления дыхательных путей [5]. Степень обеспеченности организма витамином D определяется не только его поступлением с пищей или солнечной экспозицией, но и особенностями рецепторного аппарата. Ген рецептора витамина D (VDR) рассматривается как ген, с высокой вероятностью определяющий развитие БА [6, 7]. У разных народов частота различных вариантов полиморфизма VDR варьирует [8, 9].

Исходя из этого актуальными являются исследования по распространенности полиморфизма VDR у представителей различных рас и народов при заболеваниях и у здоровых.

**Цель.** Определить *TaqI*-полиморфизм гена рецептора витамина D (TT, TC и CC) у детей и подростков с верифицированным диагнозом «БА» на примере казахской популяции Западного Казахстана.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 54 ребенка-казахов с БА (Ме возраста 12,8 года, пределы колебаний 5–17 лет). Контрольную группу, обследованную совместно с А. Amanzholkyzy [10], составили жители этого же региона без БА: казахи – 66 детей, русские – 40 детей. В каждой из этих групп дети были рождены в третьем поколении семей, не имевших смешанных браков.

Обследование выполняли путем сбора венозной крови при наличии информированного согласия законного представителя ребенка/подростка. Образцы сохра-

нялись при температуре 80 °С до начала анализа с самым эффективным секвенированием ДНК и ПЦР на базе лаборатории «Инвитро».

Математическую обработку проводили с использованием критерия Стьюдента, хи-квадрат, однофакторного биномиального критерия и точного критерия Фишера. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Исследование одобрено этическим комитетом Западно-Казахстанского медицинского университета им. М. Оспанова и утверждено ученым советом.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам обследования выяснилось, что в группе детей с БА чаще всего регистрировался вариант аллелей TT, реже – TC, ни разу не выявлялся вариант CC.

Как видно из *табл. 1*, процентное соотношение распределения аллелей у русских и казахов в контрольной группе отличается от такового среди пациентов с БА. При БА совершенно не выявлялась аллель CC. При математической обработке (четырёхпольная таблица, точный критерий Фишера) из-за ограниченного числа наблюдений получить статистическую значимость различий частоты носительства аллелей между русскими и казахами в контрольной группе не удалось:  $P_{1-2} = 0,076$ ;  $P_{1-3}$  в зависимости от комбинаций составляло 0,063–0,083. Однако с учетом того, что в неевропейской популяции детей *TaqI*-полиморфизм гена VDR связан с БА [4], мы решили посмотреть распределение комбинаций аллелей TT как

● **Таблица 1.** Различия в частоте аллелей при бронхиальной астме и в группе без бронхиальной астмы

● **Table 1.** Differences in the frequency of alleles in bronchial asthma and in the group without bronchial asthma

№групп п/п	Обследованные	TT	TC	CC	Итого
1	Контроль казахи	38 (57,6%)	23 (34,8%)	5 (7,6%)	66 (100%)
2	Контроль русские	14 (35,0%)	22 (55,0%)	4 (10,0%)	40 (100%)
3	БА казахи	40 (74,0%)	14 (26,0%)	-	54 (100%)

наиболее частой и ТС, СС как менее частых и в нашей группе в процентном отношении реже встречающихся при БА (табл. 2, 3).

Из табл. 2, 3 можно предположить, что аллель СС и условная математическая комбинация аллелей ТС и СС могут ассоциироваться с протективным эффектом по отношению к развитию БА.

Проведено сравнение частот аллелей внутри 1–3-й групп (табл. 4).

По результатам математического анализа видно, что для казахов с БА типично уменьшение частоты аллели ТС и отсутствие аллели СС. Иные варианты для этой группы нехарактерны.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование генетических механизмов, непосредственно или косвенно определяющих развитие БА, – важнейшее направление индивидуализации профилактики и лечения. Это положение полностью относится и к исследованиям полиморфизма VDR при БА. Оно наиболее актуально

- **Таблица 2.** Различия в частоте аллелей ТТ и суммарно ТС и СС
- **Table 2.** Differences in the frequency of TT alleles and total TS and SS alleles

№ групп п/п	Обследованные	ТТ	ТС и СС	Итого	p (точный критерий Фишера)
2	Контроль русские	14 (35%)	26 (65%)	40 (100%)	0,000 *
3	БА казахи	40 (74,0%)	14 (26%)	54 (100%)	

\* Здесь и далее обозначены статистически значимые различия.

- **Таблица 3.** Различия в частоте аллелей СС и суммарно ТТ и ТС
- **Table 3.** Differences in the frequency of SS alleles and total TT and TS alleles

	ТТ и ТС	СС	Итого	p (точный критерий Фишера)
Контроль русские	36 (90%)	4 (10%)	40 (100%)	0,030*
БА казахи	54 (100%)	-	54 (100%)	

- **Таблица 4.** Статистическая значимость ( $p < 0,05$  – значимые показатели) различий частот аллелей внутри групп по однофакторному биномиальному критерию
- **Table 4.** Statistical significance ( $p < 0.05$  - significant values) of differences in allele frequencies within groups according to single factor binomial criterion

Варианты аллелей	Контроль русские	Контроль казахи	БА казахи
ТТ vs ТС	0,243	0,073	0,001*
ТТ – СС	0,031*	0,000*	-
ТС – СС	0,001*	0,001*	-
ТТ – ТС и СС	0,000*	0,000*	-
ТТ и ТС – СС	0,082	0,268	0,001*

для детей, т. к. у взрослых связь между полиморфизмом VDR и особенностями течения БА выражена значительно меньше, в частности изученный нами полиморфизм *TaqI*/VDR [11, 12].

Ген VDR находится на длинном плече 12-й хромосомы и построен из 8 интронов и 9 экзонов. Наиболее значимые однонуклеотидные полиморфизмы известны как FokI, ApaI, EcoRV, BsmI, TaqI, Tru9I, 3'UTR, Cdx2, polyA. Из них наиболее изучены FokI, BsmI, ApaI и TaqI [13]. Причем в некоторых популяциях по результатам популяционных исследований доказана связь между одним или несколькими вариантами полиморфизмов и БА [14–16]. При близнецовых исследованиях такого однозначного заключения сделать невозможно. Наследственность кажется более весомым фактором, защитное действие вариантов рецептора гена витамина D кажется существенным для здоровых детей [17].

В нашей группе среди детей с БА при данной численности наблюдений совершенно не встречались дети с полиморфизмом СС. Получены особенности распределения типов полиморфизма (ТТ, ТС и СС) как между группами, так и внутри групп, что позволяет предположить прогностически благоприятное значение аллелей ТС, и особенно СС. Но это получено на примере обследованных нами казахов. В турецкой популяции детей с БА, по сравнению с контрольной группой, экспрессия информационной РНК VDR была снижена в генотипах СС и CA ApaI и в генотипах ТТ и ТС TaqI [18]. В иранской популяции обсуждается значение полиморфизмов рецептора витамина D ApaI (rs7975232), BsmI (rs1544410), FokI (rs2228570), TaqI (rs731236) в предрасположенности к туберкулезу [19]. Таким образом, можно говорить, что эффект полиморфизма VDR корректируется и генетическим портретом популяции. Это допущение подтверждается и на другой модели: частота рака определяется генетическими и этническими факторами, полиморфизм FokI, BsmI, Cdx2, ApaI и TaqI ассоциируется с риском злокачественных опухолей, но риск гормонзависимых форм рака модифицируется этнической принадлежностью [20].

При всех вариантах однонуклеотидного полиморфизма VDR, ассоциированного с атопией/астмой, только *TaqI* находится в кодирующем регионе (экзон 9). *TaqI* и дефицит витамина D оказываются специфичными не только для БА и атопии, но и для многих других иммунных и обменных заболеваний [11, 21]. Безоговорочно связывать структурные варианты VDR и развитие БА в детском возрасте нельзя. Дефицит витамина D у беременной женщины рассматривается как одно из условий развития БА или синдрома свистящих хрипов у потомства [22]. Полиморфизм VDR, особенно изоформа Gc, влияет на концентрацию 25(OH)D у беременных, хотя концентрация этого метаболита варьирует в зависимости от сезона и саплементации [23].


Таким образом, данный фактор мог подействовать уже на плод, стимулировать соответствующие процессы патогенеза, не будучи определяющим на более поздних этапах развития ребенка. Одновременно с этим существует множество других патогенных факторов (внешняя среда, инфекционные агенты, питание), варьирующих по своей значимости в зависимости от конкретных усло-

вий [24, 25]. Поэтому однозначно трактовать полученные нами результаты на данном этапе исследований невозможно, возникают новые вопросы. Наше познание подобно шару: чем больше шар (наше познание), тем больше точек соприкосновения с неизвестным.

Другой большой проблемой исследования полиморфизма генов является неоднородность любого большого народа. В частности, генетическая характеристика русского населения Казахстана может оказаться очень вариативной: русские прибывали в Казахстан из всех регионов России, Украины и Белоруссии. Легко возникали браки вне зависимости от места исхода предков. Внутри казахского народа существуют исторически сложившиеся объединения – жузы: старший, средний и младший, не считая некоторых других объединений (например, торе, ходжа, толенигит) [26, 27]. Генетические особенности этих групп с вариативностью как между жузами, так и внутри жуза в различных племенах уже продемонстрированы в научной литературе [28–30]. Обследованные нами дети и подростки проживают в Северо-Западном Казахстане, месте

традиционного расселения младшего жуза. Внутри младшего жуза находятся 3 союза племен и 26 родов. Одно это делает сложными и в то же время актуальными исследования генетических особенностей популяции.

## ВЫВОДЫ

Нельзя исключить протективное значение аллели СС. Но окончательное мнение о функциональном значении полиморфизма сформулировать пока невозможно. Ограничением первого этапа данной работы является недостаточное число наблюдений, что не позволяет сделать окончательные выводы. Предстоят дальнейшие исследования, результаты которых помогут понять связь между особенностями структуры VDR и аллергическими болезнями, в частности астмой. Это направление – одно из основных условий развития персонифицированной медицины. 

Поступила / Received 15.03.2021  
Поступила после рецензирования / Revised 15.04.2021  
Принята в печать / Accepted 11.05.2021

## Список литературы

- Schauberg E., Biagini Myers J.M. Epidemiology of Asthma and Allergic Diseases. In: Burks A.W., Holgate S.T., O'Hehir R.E., Bacharier L.B., Broide D.H., Hershey G.K.K., Peebles R.S. Jr (eds). *Middleton's Allergy: Principles and Practice*. 9<sup>th</sup> ed. Elsevier; 2020. P. 713.e1–744.e1. Available at: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/book/3-s2.0-B9780323544245000460>.
- Eisenman T.S., Jariwala S.P., Lovasi G.S. Urban Trees and Asthma: A Call for Epidemiological Research. *Lancet Respir Med*. 2019;7(7):e19–e20. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30193-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30193-6).
- Savers I., Holloway J. Genetics and Epigenetics in Allergic Diseases and Asthma. In: Burks A.W., Holgate S.T., O'Hehir R.E., Bacharier L.B., Broide D.H., Hershey G.K.K., Peebles R.S. Jr (eds). *Middleton's Allergy: Principles and Practice*. 9<sup>th</sup> ed. Elsevier; 2020. P. 330.e1–351.e1. Available at: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/book/3-s2.0-B978032354424500023X>.
- Pfeffer P.E., Hawrylowicz C.M. Vitamin D in Asthma: Mechanisms of Action and Considerations for Clinical Trials. *Chest*. 2018;153(5):1229–1239. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.09.005>.
- Wöbke T.K., Sorg B.L., Steinhilber D. Vitamin D in Inflammatory Diseases. *Front Physiol*. 2014;5:244. <https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00244>.
- Yin K., Agrawal D.K. Vitamin D and Inflammatory Diseases. *J Inflamm Res*. 2014;7:69–87. <https://doi.org/10.2147/JIR.S63898>.
- Boulet L.P., Reddel H.K., Bateman E., FitzGerald J.M., O'Byrne P.M. The Global Initiative for Asthma (GINA): 25 years later. *Eur Respir J*. 2019;54(2):1900598. <https://doi.org/10.1183/13993003.00598-2019>.
- Maalmi H., Sassi F.H., Berraies A., Ammar J., Hamzaoui K., Hamzaoui A. Association of Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms with Susceptibility to Asthma in Tunisian Children: A Case Control Study. *Hum Immunol*. 2013;74(2):234–240. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2012.11.005>.
- Despotovic M., Jevtovic Stojmenov T., Stankovic I., Basic J., Pavlovic D. Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms in Serbian Patients With Bronchial Asthma: A Case-Control Study. *J Cell Biochem*. 2017;118(11):3986–3992. <https://doi.org/10.1002/jcb.26054>.
- Аманжолқызы А., Нургалиева Р.Е., Досимов Ж.Б., Қалдыбаева А.Т., Балмаганбетова Ф.К., Досимов А.Ж., Кулжанова Д.С. Жасөспірімдердегі Д витамині деңгейінің сүйек тіні минералды тығыздығымен байланысы. *Батыс Қазақстан медицина журналы*. 2016;(51):28–29. Режим доступа: <https://zkgmu.kz/docs/journal/3.51.2016.pdf>.
- Poon A.H., Laprise C., Lemire M., Montpetit A., Sinnett D., Schurr E., Hudson T.J. Association of Vitamin D Receptor Genetic Variants with Susceptibility to Asthma and Atopy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(9):967–73. <https://doi.org/10.1164/rccm.200403-4120C>.
- Camargo C.A. 112. Vitamin D, Acute Respiratory Infection, and Asthma/Chronic Obstructive Pulmonary Disease. In: Feldman D., Pike J.W., Bouillon R., Giovannucci E., Goltzman D., Hewison M. (eds). *Vitamin D*. Vol. 2: Health, Disease and Therapeutics. 4<sup>th</sup> ed. Elsevier; 2018. pp. 1096–1120. Available at: <https://www.elsevier.com/books/vitamin-d/hewison/978-0-12-809963-6>.
- Wang T.T., Tavera-Mendoza L.E., Laperriere D., Libby E., MacLeod N.B., Nagai Y. et al. Large-Scale in Silico and Microarray-Based Identification of Direct 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Target Genes. *Mol Endocrinol*. 2005;19(11):2685–2695. <https://doi.org/10.1210/me.2005-0106>.
- Tizaoui K., Berraies A., Hamdi B., Kaabachi W., Hamzaoui K., Hamzaoui A. Association of Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms with Asthma Risk: Systematic Review and Updated Meta-Analysis of Case-Control Studies. *Lung*. 2014;192(6):955–965. <https://doi.org/10.1007/s00408-014-9648-8>.
- Papadopoulou A., Kouis P., Middleton N., Kolokotroni O., Karpathios Th., Nicolaidou P., Yiallourous P.K. Association of Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms and Vitamin D Levels with Asthma and Atopy in Cypriot Adolescents: A Case-Control Study. *Multidiscip Respir Med*. 2015;10(1):26. <https://doi.org/10.1186/s40248-015-0025-0>.
- Han J.C., Du J., Zhang Y.J., Qi G.B., Li H.B., Zhang Y.J., Yu X.L. Vitamin D Receptor Polymorphisms May Contribute to Asthma Risk. *J Asthma*. 2016;53(8):790–800. <https://doi.org/10.3109/02770903.2016.1158267>.
- Wjst M. Variants in the Vitamin D Receptor Gene and Asthma. *BMC Genet*. 2005;6:2. <https://doi.org/10.1186/1471-2156-6-2>.
- Kilic M., Ecin S., Taskin E., Sen A., Kara M. The Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms in Asthmatic Children: A Case-Control Study. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2019;32(2):63–69. <https://doi.org/10.1089/ped.2018.0948>.
- Mohammadi A., Khanbabaee H., Nasiri-Kalmarzi R., Khademi F., Jafari M., Tajik N. Vitamin D Receptor Apal (rs7975232), BsmI (rs1544410), FokI (rs2228570), and TaqI (rs731236) Gene Polymorphisms and Susceptibility to Pulmonary Tuberculosis in an Iranian Population: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Microbiol Immunol Infect*. 2020;53(6):827–835. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2019.08.011>.
- Gnagnarella P., Raimondi S., Aristarco V., Johansson H., Bellerba F., Corso F. et al. Ethnicity as Modifier of Risk for Vitamin D Receptors Polymorphisms: Comprehensive Meta-Analysis of All Cancer Sites. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021;158:103202. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2020.103202>.
- Yamamoto E., Jørgensen T.N. Immunological Effects of Vitamin D and Their Relations to Autoimmunity. *J Autoimmun*. 2019;100:7–16. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2019.03.002>.
- Lu M., Litonjua A.A., O'Connor G.T., Zeiger R.S., Bacharier L., Schatz M. et al. Effect of Early and Late Prenatal Vitamin D and Maternal Asthma Status on Offspring Asthma or Recurrent Wheeze. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(4):1234.e3–1241.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.06.041>.
- Wu J., Shao B., Xin X., Luo W., Mo M., Jiang W. et al. Association of Vitamin D Pathway Gene Polymorphisms with Vitamin D Level During Pregnancy Was Modified by Season and Vitamin D Supplement. *Clinical Nutrition*. Elsevier; 2020. Available at: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/journal/1-s2.0-S0261561420307044>.
- Forno E., Litonjua A.A. Pollution, Obesity, Vitamin D, or Why Is Asthma So Complicated-and Interesting. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(6):1823–1824. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.04.015>.
- Jackson D. Infections and Asthma in Childhood. In: Leung D., Akdis C., Bacharier L., Cunningham-Rundles C., Sicherer S., Sampson H. (eds).

- Pediatric Allergy: Principles and Practice*. 4<sup>th</sup> ed. Elsevier; 2020. P. 185–192. Available at: <https://www.elsevier.com/books/pediatric-allergy-principles-and-practice/leung/978-0-323-67462-1>.
- Востров В.В., Муканов М.С. *Родоплеменная состав и расселение казахов (конец XIX – начало XX в.)*. Алма-Ата: Наука; 1968. 255 с.
  - Даниярова Е.А., Огольцева Е.Г., Нурлигенова З.Н. *Материалы по истории Казахстана с древнейшего времени до начала XX века (в таблицах и схемах)*. Караганда: КарГТУ; 2009. 113 с. Режим доступа: <https://www.kstu.kz/wp-content/uploads/bibl/nov/arhiv/portfolio/folder/rus/historykaz/daniyarova%20i%20dr.pdf>.
  - Аширбеков Е.Е., Аширбекова А.Е., Айсина Д.Е., Батбаев Д.М., Белкожаев А.М., Хансейтова А.К. и др. Микросателлитная вариативность Y-хромосомы гаплогруппы С у казахов. *Доклады Национальной академии наук Республики Казахстан*. 2014;6(6):83–92. Режим доступа: <http://nblib.library.kz/elib/library.kz/jurnal/СЕРИЯ%20ДОКЛАД-06-2014/ASHIRBAKOV0614.pdf>.
  - Жабагин М.К., Сабитов Ж.М., Агджоян А.А., Юсупов Ю.М., Богунов Ю.В., Лаврышина М.Б. и др. Генезис крупнейшей родоплеменной группы казахов – аргынов – в контексте популяционной генетики. *Вестник Московского университета. Серия XXIII. Антропология*. 2016;4(4):59–68. Режим доступа: <https://core.ac.uk/download/pdf/214472247.pdf>.
  - Жабагин М.К., Балановский О.П., Сабитов Ж.М., Темиргалиев А.З., Агджоян А.Т., Кошель С.М. и др. Реконструкция структуры генофонда казахов по данным об их расселении. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2018;22(7):895–904. <https://doi.org/10.18699/VJ18.431>.
- 
- ## References
- Schauberger E., Biagini Myers J.M. Epidemiology of Asthma and Allergic Diseases. In: Burks A.W., Holgate S.T., O'Hehir R.E., Bacharier L.B., Broide D.H., Hershey G.K.K., Peebles R.S. Jr (eds). *Middleton's Allergy: Principles and Practice*. 9<sup>th</sup> ed. Elsevier; 2020. pp. 713.e1–744.e1. Available at: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/book/3-s2.0-B9780323544245000460>.
  - Eisenman T.S., Jariwala S.P., Lovasi G.S. Urban Trees and Asthma: A Call for Epidemiological Research. *Lancet Respir Med*. 2019;7(7):e19–e20. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30193-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30193-6).
  - Savers I., Holloway J. Genetics and Epigenetics in Allergic Diseases and Asthma. In: Burks A.W., Holgate S.T., O'Hehir R.E., Bacharier L.B., Broide D.H., Hershey G.K.K., Peebles R.S. Jr (eds). *Middleton's Allergy: Principles and Practice*. 9<sup>th</sup> ed. Elsevier; 2020. pp. 330.e1–351.e1. Available at: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/book/3-s2.0-B978032354424500023X>.
  - Pfeffer P.E., Hawrylowicz C.M. Vitamin D in Asthma: Mechanisms of Action and Considerations for Clinical Trials. *Chest*. 2018;153(5):1229–1239. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.09.005>.
  - Wöbke T.K., Sorg B.L., Steinhilber D. Vitamin D in Inflammatory Diseases. *Front Physiol*. 2014;5:244. <https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00244>.
  - Yin K., Agrawal D.K. Vitamin D and Inflammatory Diseases. *J Inflamm Res*. 2014;7:69–87. <https://doi.org/10.2147/JIR.S63898>.
  - Boulet L.P., Reddel H.K., Bateman E., Pedersen S., FitzGerald J.M., O'Byrne P.M. The Global Initiative for Asthma (GINA): 25 years later. *Eur Respir J*. 2019;54(2):1900598. <https://doi.org/10.1183/13993003.00598-2019>.
  - Maalmi H., Sassi F.H., Berraies A., Ammar J., Hamzaoui K., Hamzaoui A. Association of Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms with Susceptibility to Asthma in Tunisian Children: A Case Control Study. *Hum Immunol*. 2015;74(2):234–240. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2012.11.005>.
  - Despotovic M., Jevtovic Stojimirovic T., Stankovic I., Basic J., Pavlovic D. Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms in Serbian Patients With Bronchial Asthma: A Case-Control Study. *J Cell Biochem*. 2017;118(11):3986–3992. <https://doi.org/10.1002/jcb.26054>.
  - Amanzholykyz A., Nurgaliyeva R.Ye., Dosimov Zh.B., Kaldybayeva A.T., Balmaganbetova F.K., Dosimov A.Zh., Kulzhanova D.S. Correlation Between Vitamin D Degree and Bone Mineral Density in Adolescents. *West Kazakhstan Medical Journal*. 2016;3(51):28–29. (In Kazakh) Available at: <https://zkgmu.kz/docs/journal/3.51.2016.pdf>.
  - Poon A.H., Laprise C., Lemire M., Montpetit A., Sinnett D., Schurr E., Hudson T.J. Association of Vitamin D Receptor Genetic Variants with Susceptibility to Asthma and Atopy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(9):967–73. <https://doi.org/10.1164/rccm.200403-4120C>.
  - Camargo C.A. 12. Vitamin D, Acute Respiratory Infection, and Asthma/Chronic Obstructive Pulmonary Disease. In: Feldman D., Pike J.W., Bouillon R., Giovannucci E., Goltzman D., Hewison M. (eds). *Vitamin D*. Vol. 2: Health, Disease and Therapeutics. 4<sup>th</sup> ed. Elsevier; 2018. pp. 1096–1120. Available at: <https://www.elsevier.com/books/vitamin-d/hewison/978-0-12-809963-6>.
  - Wang T.T., Tavera-Mendoza L.E., Laperriere D., Libby E., MacLeod N.B., Nagai Y. et al. Large-Scale in Silico and Microarray-Based Identification of Direct 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Target Genes. *Mol Endocrinol*. 2005;19(11):2685–2695. <https://doi.org/10.1210/me.2005-0106>.
  - Tizaoui K., Berraies A., Hamdi B., Kaabachi W., Hamzaoui K., Hamzaoui A. Association of Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms with Asthma Risk: Systematic Review and Updated Meta-Analysis of Case-Control Studies. *Lung*. 2014;192(6):955–965. <https://doi.org/10.1007/s00408-014-9648-8>.
  - Papadopolou A., Kouis P., Middleton N., Kolokotroni O., Karpithos Th., Nicolaidou P., Yiallouris P.K. Association of Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms and Vitamin D Levels with Asthma and Atopy in Cypriot Adolescents: A Case-Control Study. *Multidiscip Respir Med*. 2015;10(1):26. <https://doi.org/10.1186/s40248-015-0025-0>.
  - Han J.C., Du J., Zhang Y.J., Qi G.B., Li H.B., Zhang Y.J., Yu X.L. Vitamin D Receptor Polymorphisms May Contribute to Asthma Risk. *J Asthma*. 2016;53(8):790–800. <https://doi.org/10.3109/02770903.2016.1158267>.
  - Wjst M. Variants in the Vitamin D Receptor Gene and Asthma. *BMC Genet*. 2005;6:2. <https://doi.org/10.1186/1471-2156-6-2>.
  - Kilic M., Ecin S., Taskin E., Sen A., Kara M. The Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms in Asthmatic Children: A Case-Control Study. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2019;32(2):63–69. <https://doi.org/10.1089/pep.2018.0948>.
  - Mohammadi A., Khanbabaee H., Nasiri-Kalmarzi R., Khademi F., Jafari M., Tajik N. Vitamin D Receptor Apal (rs7975232), Bsm1 (rs1544410), Fok1 (rs2228570), and Taq1 (rs731236) Gene Polymorphisms and Susceptibility to Pulmonary Tuberculosis in an Iranian Population: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Microbiol Immunol Infect*. 2020;53(6):827–835. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2019.08.011>.
  - Gnagnarella P., Raimondi S., Arstarco V., Johansson H., Bellerba F., Corso F. et al. Ethnicity as Modifier of Risk for Vitamin D Receptors Polymorphisms: Comprehensive Meta-Analysis of All Cancer Sites. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021;158:103202. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2020.103202>.
  - Yamamoto E., Jørgensen T.N. Immunological Effects of Vitamin D and Their Relations to Autoimmunity. *J Autoimmun*. 2019;100:7–16. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2019.03.002>.
  - Lu M., Litonjua A.A., O'Connor G.T., Zeiger R.S., Bacharier L., Schatz M. et al. Effect of Early and Late Prenatal Vitamin D and Maternal Asthma Status on Offspring Asthma or Recurrent Wheeze. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(4):1234.e3–1241.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.06.041>.
  - Wu J., Shao B., Xin X., Luo W., Mo M., Jiang W. et al. Association of Vitamin D Pathway Gene Polymorphisms with Vitamin D Level During Pregnancy Was Modified by Season and Vitamin D Supplement. *Clinical Nutrition*. Elsevier; 2020. Available at: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/journal/1-s2.0-S0261561420307044>.
  - Forno E., Litonjua A.A. Pollution, Obesity, Vitamin D, or Why Is Asthma So Complicated and Interesting. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(6):1823–1824. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.04.015>.
  - Jackson D. Infections and Asthma in Childhood. In: Leung D., Akdis C., Bacharier L., Cunningham-Rundles C., Sicherer S., Sampson H. (eds). *Pediatric Allergy: Principles and Practice*. 4<sup>th</sup> ed. Elsevier; 2020. pp. 185–192. Available at: <https://www.elsevier.com/books/pediatric-allergy-principles-and-practice/leung/978-0-323-67462-1>.
  - Vostrov V.V., Mukanov M.S. *Tribal Composition and Settlement of Kazakhs (Late 19<sup>th</sup> – Early 20<sup>th</sup> Centuries)*. Alma-Ata: Nauka; 1968. 255 p. (In Russ.).
  - Daniyarova E.A., Ogoltseva E.G., Nurligenova Z.N. *Materials on the History of Kazakhstan from Ancient Times to the Beginning of the 20<sup>th</sup> Century (in Tables and Diagrams)*. Karaganda: KarGTU; 2009. 113 p. (In Russ.). Available at: <https://www.kstu.kz/wp-content/uploads/bibl/nov/arhiv/portfolio/folder/rus/historykaz/daniyarova%20i%20dr.pdf>.
  - Ashirbekov Y.Y., Ashirbekova A.Y., Aisina D.E., Botbaev D.M., Belkozhaev A.M., Khanseitova A.K. et al. Microsatellite Variability of Y Chromosome C Haplogroup of Kazakhs. *Doklady Natsional'noy akademii nauk Respubliki Kazakhstan = Report of National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan*. 2014;6(6):83–92. (In Russ.) Available at: <http://nblib.library.kz/elib/library.kz/jurnal/СЕРИЯ%20ДОКЛАД-06-2014/ASHIRBAKOV0614.pdf>.
  - Zhabagin M.K., Sabitov Zh.M., Agdzhoyan A.A., Yusupov Yu.M., Bogunov Yu.V., Lavryashina M.B. et al. Genesis of the Largest Tribal Group of Kazakhs – the Argyins – in the Context of Population Genetics. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya XXIII. Antropologiya = Moscow University Bulletin. Series XXIII. Anthropology*. 2016;4(4):59–68. (In Russ.) Available at: <https://core.ac.uk/download/pdf/214472247.pdf>.
  - Zhabagin M.K., Balanovsky O.P., Sabitov Zh.M., Temirgaliyev A.Z., Agdzhoyan A.T., Koshel S.M. et al. Reconstructing the Genetic Structure of the Kazakh from Clan Distribution Data. *Vavilovskiy zhurnal genetiki i selektsii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2018;22(7):895–904. (In Russ.) <https://doi.org/10.18699/VJ18.431>.

**Вклад авторов:**

Концепция и дизайн исследования – **Досимов Ж.Б.**  
 Написание текста – **Досимов Ж.Б., Делягин В.М.**  
 Сбор и обработка материала – **Досимов А.Ж., Губай Н.А.**  
 Научная курация проводимого исследования – **Делягин В.М.**  
 Анализ материала – **Ким С.В., Нургалиева Р.Е.**  
 Курация пациентов, диспансерное наблюдение – **Долотова Л.В., Давидович С.Г.**  
 Статистическая обработка – **Петренец Т.А.**

**Contribution of authors:**

Concept and design of the study – **Zhumabek B. Dosimov**  
 Text development – **Zhumabek B. Dosimov, Wassili M. Delyagin**  
 Collection and processing of material – **Arstan J. Dosimov, Nazgul A. Gubai**  
 Scientific supervision of ongoing research – **Wassili M. Delyagin**  
 Material analysis – **Svetlana V. Kim, Rosa E. Nurgalieva**  
 Follow-up of patients, Patient outclinical management – **Lyudmila V. Dolotova, Svetlana G. Davidovich**  
 Statistical processing – **Tatiana A. Petre nec**

**Информация об авторах:**

**Досимов Жумабек Баймишевич**, д.м.н., профессор, кафедра «Детские болезни №2», Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова; 030019, Казахстан, Актобе, ул. Маресьева, д. 68; соисполнитель, кафедра педиатрии и организации здравоохранения, Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева; 117997, Россия, Москва, ул. Саморы Машела; dossimov\_zkgma@mail.ru

**Досимов Арстан Жумабекович**, к.м.н., доцент, кафедра «Детские болезни №2», Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова; 030019, Казахстан, Актобе, ул. Маресьева, д. 68; соисполнитель, кафедра педиатрии и организации здравоохранения, Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева; 117997, Россия, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1; dossimov\_zkgma@mail.ru

**Губай Назгуль Асанкызы**, докторант, кафедра детских болезней «Детские болезни №2», Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова; 030019, Казахстан, Актобе, ул. Маресьева, д. 68; nazgul.gubaj@mail.ru

**Делягин Василий Михайлович**, д.м.н., профессор, кафедра педиатрии и организации здравоохранения, отдел междисциплинарной онкологии, Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева; 117997, Россия, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1; ORCID: 0000-0001-8149-7669, delyagin-doktor@yandex.ru

**Ким Светлана Валентиновна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой «Детские болезни №2», Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова; 030019, Казахстан, Актобе, ул. Маресьева, д. 68; kurmgalieva.kim@mail.ru

**Нургалиева Роза Ергалиевна**, д.м.н., профессор, кафедра нормальной физиологии, Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова; 030019, Казахстан, Актобе, ул. Маресьева, д. 68; info@zkm.kz

**Долотова Людмила Викторовна**, к.м.н., доцент, кафедра «Детские болезни №2», Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова; 030019, Казахстан, Актобе, ул. Маресьева, д. 68; dolotova.lv@mail.ru

**Давидович Светлана Георгиевна**, к.м.н., ассистент, кафедра «Детские болезни №2», Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова; 030019, Казахстан, Актобе, ул. Маресьева, д. 68; sdavidovich@mail.ru

**Петренец Татьяна Александровна**, соискатель ученой степени к.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева; 117997, Россия, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1; petre nec@mail.ru

**Information about the authors:**

**Zhumabek B. Dosimov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Children's Diseases No. 2, West Kazakhstan Medical University named after Marat Ospanov; 68, St. Maresyev, Aktobe, 030019, Kazakhstan; Applicant, Department of Pediatrics and Health Organization, Department of Interdisciplinary Oncology, National Medical Research Center for Children's Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev; 1, Samora Mashel St., Moscow, 117997, Russia; dossimov\_zkgma@mail.ru

**Arstan J. Dosimov**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Children's Diseases No. 2, West Kazakhstan Medical University named after Marat Ospanov; 68, St. Maresyev, Aktobe, 030019, Kazakhstan; Co-executor, Department of Pediatrics and Health Organization, Department of Interdisciplinary Oncology, National Medical Research Center for Children's Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev; 1, Samora Mashel St., Moscow, 117997, Russia; dossimov\_zkgma@mail.ru

**Nazgul A. Gubai**, Doctoral Student, Department of Children's Diseases No. 2, West Kazakhstan Medical University named after Marat Ospanov; 68, St. Maresyev, Aktobe, 030019, Kazakhstan; nazgul.gubaj@mail.ru

**Wassili M. Delyagin**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Pediatrics and Health Organization, Department of Interdisciplinary Oncology, National Medical Research Center for Children's Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev; 1, Samora Mashel St., Moscow, 117997, Russia; ORCID: 0000-0001-8149-7669; delyagin-doktor@yandex.ru

**Svetlana V. Kim**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Children's Diseases No. 2, West Kazakhstan Medical University named after Marat Ospanov; 68, St. Maresyev, Aktobe, 030019, Kazakhstan; kurmgalieva.kim@mail.ru

**Rosa E. Nurgalieva**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Normal Physiology, West Kazakhstan Medical University named after Marat Ospanov; 68, St. Maresyev, Aktobe, 030019, Kazakhstan; info@zkm.kz

**Lyudmila V. Dolotova**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Children's Diseases No. 2, West Kazakhstan Medical University named after Marat Ospanov; 68, St. Maresyev, Aktobe, 030019, Kazakhstan; dolotova.lv@mail.ru

**Svetlana G. Davidovich**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Children's Diseases No. 2, West Kazakhstan Medical University named after Marat Ospanov; 68, St. Maresyev, Aktobe, 030019, Kazakhstan; sdavidovich@mail.ru

**Tatiana A. Petre nec**, Applicant for the Degree of Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Children's Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev; 1, Samora Mashel St., Moscow, 117997, Russia; petre nec@mail.ru