

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ ТА ОБМІНУ РЕЧОВИН
ім. В.П. КОМІСАРЕНКА НАМН УКРАЇНИ»**

РИЗНИЧУК Мар'яна Олександрівна

УДК: 616-053.2-056.7-007.21-008.9:577.161.1

**ВІТАМІН D, ПОЛІМОРФІЗМИ ГЕНА ЙОГО РЕЦЕПТОРА ПРИ
НИЗЬКОРОСЛОСТІ У ДІТЕЙ: КЛІНІКО-ГЕНЕТИЧНЕ
ДОСЛІДЖЕННЯ**

14.01.14 – ендокринологія (222 – Медицина)
22 – Охорона здоров'я

Реферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Київ – 2025

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
Гончарова Ольга Аркадіївна,
Харківський національний медичний університет, професорка
кафедри ендокринології та дитячої ендокринології;

доктор медичних наук, професор
Марушко Юрій Володимирович,
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця,
завідувач кафедри педіатрії післядипломної освіти;

доктор медичних наук, професор
Урбанович Аліна Мечиславівна,
Львівський національний медичний університет імені Данила
Галицького, завідувачка кафедри ендокринології.

Захист відбудеться "11" червня 2025 р. о "13⁰⁰" годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.558.01 у ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України» за адресою 04114, м. Київ, вул. Вишгородська, 69

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України» за адресою 04114, м. Київ, вул. Вишгородська, 69 та на сайті www.iem.net.ua

Реферат розісланий "09" травня 2025 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради Д 26.558.01
кандидат медичних наук



Тетяна МАЛІНОВСЬКА

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Низькорослість є однією з найпоширеніших проблем, із якою звертаються педіатричні пацієнти до дитячого ендокринолога. Дітей, ріст яких відстає на >2 SD і нижче середнього популяційного рівня за віком і статтю зазвичай класифікують як низьких [Li X. et al., 2024]. Низький зріст є ознакою багатьох захворювань, які спричинені генетичними, епігенетичними та екологічними чинниками [Murray P.G. et al., 2018; Yuan J. et al., 2021].

Важливою частиною ранньої клінічної оцінки проблеми росту у дитини є вивчення вісі гормон росту (ГР)/інсуліноподібний чинник росту-1 (ІПЧР-1). Відомості про фізіологію росту постійно поглиблюються, що асоціюється з удосконаленням діагностики та оптимізації лікування затримки росту. Зокрема, це стосується поглибленого вивчення ролі вітаміну D (віт. D) у взаємодії із віссю ГР/ІПЧР-1 [Polidori N. et al., 2020].

ГР та ІПЧР-1 є одними із основних регуляторів розвитку та підтримки стану скелета людини впродовж всього життя [Bioletto F. et al., 2024]. Соматотропні клітини передньої частки гіпофіза є джерелом секреції ГР [Ranke M.B., Wit J.M., 2018]. Під дією ГР у печінці активується секреція ІПЧР-1, який виділяється у кров та стимулює вироблення тканинами локального ІПЧР-1. ГР та ІПЧР-1 регулюють гомеостаз кісток, а саме: стимулюють дозрівання, проліферацію та диференціацію хондроцитів та остеобластів. Активація хондроцитів в епіфізарних пластинках росту в дітей призводить до лінійного росту кісток, тоді як стимульована активність остеобластів збільшує в них кісткоутворення. Отже, активована соматотропна вісь стимулює кісткоутворення та резорбцію кісткової тканини, що призводить до посилення метаболізму та ремоделювання останньої, але кісткоутворення переважає над резорбцією [Chenpaoui M. et al., 2020].

Також, ГР бере участь у регуляції гомеостазу кальцію та фосфору внаслідок стимуляції 1α -гідроксильовання віт. D, тим самим підвищуючи абсорбцію кальцію та фосфору в нирках. Згідно з сучасними дослідженнями [Hilger J. et al., 2014; Cashman K.D. et al., 2019; Amrein K. et al., 2020], дефіцит віт. D є станом, поширеність якого значно варіює у різних країнах. За оцінками, один мільярд людей страждає від дефіциту віт. D, більшість із них – діти [Holick M.F., 2017; Rüdowski P. et al., 2023; Григор'єва Н. та співавт., 2023].

Дефіцит віт. D є найпоширенішим дефіцитом харчування, однак, він часто залишається не діагностованим упродовж тривалого часу [Марушко Ю.В., Гищак Т.В., 2021]. В останні роки все більше наукових досліджень аналізують вплив віт. D на організм людини та зосереджуються на наслідках його дефіциту, особливо в педіатрії [Saronaro F. et al., 2020; Антипкін Ю.Г. та співавт., 2022; Паньків В.І. та співавт., 2022; Урбанович А., Плахетко С., 2024].

Ефекти біологічно активної форми віт. D опосередковані геном його рецептора (VDR), який діє як фактор транскрипції та регулює експресію генів [Khundmiri S.J. et al., 2016; Марушко Ю.В. та співавт., 2022; Retamoso V.R. et al., 2023]. У кожному нуклеотиді гена VDR можуть спонтанно виникати поліморфізми (тобто можливе існування різних його алельних варіантів у популяції). Найбільш значущі поліморфізми гена VDR, які беруть участь у розвитку різних патологічних станів: BsmI, FokI, TaqI, ApaI [Антипкін Ю.Г. та співавт., 2022; Saechua C. et al., 2024]. Поліморфізми гена VDR асоційовані з багатьма ендокринними, автоімунними, онкологічними та серцево-

судинними захворюваннями [Паньків В.І., 2020; Марушко Ю.В., Гищак Т.В. 2021; Gonzalez-Soltero R. et al., 2024; Qin X. et al., 2024]. Поліморфізми BsmI, TaqI, ApaI пов'язані з регуляцією стабільності та періодом напівжиття мРНК та впливають на покращення відповіді на віт. D у тканинах-мішенях; несприятливий генетичний фон VDR може значно знизити ефективність дії віт. D [Wysoczańska-Klaczynska A. et al., 2018; Urbanovych A. et al., 2020]. Ген рецептора віт. D важливий для росту людини, оскільки він опосередковує метаболічні шляхи, гомеостаз кальцію та гомеостаз фосфатів, які впливають на ріст. У деяких роботах [Гончарова О.А., Іманова Н.І., 2023; Gariballa S. et al., 2024] встановлено зв'язок між поліморфізмами гена VDR і ростом у дорослих; дослідження гаплотипів BsmI/TaqI доказало зчеплення та асоціацію з ростом.

Відомості відносно асоціації поліморфного локусу rs1544410 BsmI гена VDR із дефіцитом ГР/ПЧР-1 у дітей вкрай обмежені та фрагментарні і присвячені, переважно, вивченню взаємодії генотипів VDR і зросту дітей залежно від кісткової маси [Rozmus D. et al., 2024], вірогідного впливу поліморфізмів гена віт. D на ефективність лікування рекомбінантним ГР (рГР) [Esposito S. et al., 2019; Гончарова О.А., Іманова Н.І., 2023].

Особливий інтерес становить вивчення вмісту віт. D у пацієнтів, які зберігають суттєве відставання в рості на тлі низького стимульованого рівня ГР та низького рівня ПЧР-1 (дефіцит ГР, ДГР), і в таких, які мають нормальну соматотропну функцію гіпофіза та знижений рівень ПЧР-1 (синдром біологічно неактивного ГР (СБНГР)), низькорослість на тлі затримки внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) та в дітей, які мають нормальні рівні ГР та ПЧР-1, але суттєве відставання у рості (ідіопатична низькорослість (ІПН)).

Також становить інтерес вивчення поліморфізмів гена VDR у розвитку різних форм низькорослості, оскільки існують розбіжності між дослідженнями стосовно генетичних ризиків її виникнення. Можливий взаємозв'язок між системою ГР/ростові чинники та віт. D зумовлює участь VDR у патогенезі різних форм низькорослості.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментами НДР, які виконувались у ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» на теми: «Вивчити стан системи гормон росту/ростові фактори у дітей та підлітків в залежності від забезпеченості вітаміном D» (2019-2021 рр., номер держреєстрації 0118U002162); «Вивчити стан системи гормон росту/ростові фактори у дітей та підлітків з ендокринною патологією в залежності від забезпеченості вітаміном D і варіантів поліморфізму гена його рецептора» (2022-2024 рр., номер держреєстрації 0122U000420).

Мета дослідження: підвищення ефективності медичної допомоги дітям із різними формами низькорослості на підставі вивчення взаємодії вісі гормон росту/інсуліноподібний чинник росту-1/вітамін D та аналізу поліморфізмів гена VDR (BsmI, TaqI, та ApaI) і COL1A1 (+1245 G/T), та прогнозування ризику розвитку даної патології.

Завдання дослідження:

1. Дослідити вміст віт. D у крові дітей із різними формами низькорослості, а саме: дефіцит гормону росту, ідіопатична низькорослість, синдром біологічно неактивного гормону росту та низькорослості на тлі затримки внутрішньоутробного розвитку.

2. Встановити зв'язки між віссю ГР/ПЧР-1, ауксологічними показниками за умов дефіциту гормону росту та ідіопатичної низькорослості у дітей залежно від рівня забезпечення віт D.

3. Визначити характер генотипів, розподіл частот поліморфних алелів локусів rs1544410 BsmI, rs731236 TaqI, rs7975232 ApaI гена *VDR* і поліморфізму (+1245 G/T (rs1800012) гена *COL1A1* та їх взаємозв'язок із вмістом віт. D, віссю ГР/ІПЧР-1 у плазмі крові пацієнтів із дефіцитом гормону росту.

4. Вивчити розподіл генотипів та частоту алельних варіантів локусів rs1544410 BsmI, rs731236 TaqI, rs7975232 ApaI гена *VDR* і поліморфізму (+1245 G/T (rs1800012) гена *COL1A1* та їх взаємозв'язок із вмістом віт. D, віссю ГР/ІПЧР-1 у плазмі крові дітей із ідіопатичною низькорослістю.

5. Встановити генотип пацієнтів та поліморфізми локусів rs1544410 BsmI, rs731236 TaqI, rs7975232 ApaI гена *VDR* і локуса +1245 G/T (rs1800012) гена *COL1A1* та їх взаємозв'язок із вмістом віт. D, віссю ГР/ІПЧР-1 у плазмі крові дітей із синдромом біологічно неактивного гормону росту.

6. Провести оцінку генотипових особливостей та алельних варіантів локусів rs1544410 BsmI, rs731236 TaqI, rs7975232 ApaI гена *VDR* і локуса +1245 G/T (rs1800012) гена *COL1A1* та їх взаємозв'язок із вмістом віт. D, віссю ГР/ІПЧР-1 у плазмі крові дітей із низькорослістю на тлі затримки внутрішньоутробного розвитку.

Об'єкт дослідження – дефіцит гормону росту, ідіопатична низькорослість, синдром біологічно неактивного гормону росту та низькорослість на тлі затримки внутрішньоутробного розвитку у дітей.

Предмет дослідження – стан системи ГР/ІПЧР-1; вміст віт. D та поліморфні варіанти rs1544410 BsmI, rs731236 TaqI, rs7975232 ApaI гена *VDR* і локуса +1245 G/T (rs1800012) гена *COL1A1* у плазмі крові дітей із дефіцитом гормону росту, ідіопатичною низькорослістю, синдромом біологічно неактивного гормону росту та низькорослістю на тлі затримки внутрішньоутробного розвитку.

Методи дослідження – загальноклінічні, антропометричні, радіоімуннологічні, молекулярно-генетичні, біохімічні, імунохемілюмінесцентні, інструментальні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. У дисертаційній роботі вперше проаналізовано стан вісі ГР/ІПЧР-1 у дітей із різними формами низькорослості, а саме: дефіцитом гормону росту, ідіопатичною низькорослістю, синдромом біологічно неактивного гормону росту та низькорослістю на тлі затримки внутрішньоутробного розвитку залежно від забезпечення організму віт. D. Також уперше проаналізовані окремі поліморфізми гена *VDR* та *COL1A1* у таких пацієнтів.

Встановлено, що у переважної більшості дітей (90,4%), із затримкою росту виявлено гіповітаміноз D. Так, у пацієнтів із ДГР траплявся дефіцит віт. D у 45,2% пацієнтів, а недостатність мала місце у 40,5% дітей; у осіб з ІПН дефіцит віт. D виявлений у 48,8% випадків, а недостатність – у 39,0%; у дітей із низькорослістю на тлі ЗВУР дефіцит віт. D становив 25,0%, а недостатність – у 75,0% пацієнтів; у осіб із СБНГР виявлено дефіцит віт. D у 47,1%, а недостатність останнього мала місце у 41,2% дітей.

Доведено наявність кореляційних зв'язків між віссю ГР/ІПЧР-1 та рівнем віт. D та їхній вплив на ауксологічні показники в дітей за умов ДГР та ІПН. Показано, що за умов поєднання дефіциту віт. D та ДГР виникає прямий кореляційний зв'язок між: ІПЧР-1 та стимульованим рівнем ГР, віт. D та стимульованим рівнем ГР. За умов недостатності віт. D та ДГР виявлено прямий значимий кореляційний зв'язок, середньої сили, між ІПЧР-1 та базальним рівнем ГР. За умов поєднання ІПН та дефіциту віт. D виявлено прямі, значимі

кореляційні зв'язки між: ППЧР-1 та стимульованим рівнем ГР; віт. D та стимульованим рівнем ГР та ППЧР-1 та віт. D. Все це вказує на наявність взаємозв'язку вісі ГР/ППЧР-1 та рівня віт. D, тобто виражений гіповітаміноз D супроводжується сильнішою залежністю показників, що вивчалися.

Вперше показано, що ризик розвитку ДГР достовірно підвищувався за наявності поліморфізмів гена *VDR*, а саме: наявності трьох гетерозиготних поліморфізмів (BsmI: G/A (OR=2,98; 95%CI 1,20-7,37; $p<0,05$); TagI: T/C (OR=4,07 (95%CI 1,61-10,29); ApaI: C/A (OR=4,03 (95%CI 1,65-9,82; $p<0,01$)). Також уперше встановлено наявність достовірних кореляційних зв'язків при поєднанні даних гетерозигот між ППЧР-1 та стимульованим рівнем ГР ($R^2=0,3194$, $p<0,01$) та ППЧР-1 і KB ($R^2=0,7144$, $p<0,01$). Також доведено, що наявність поліморфізму гена *COL1A1* у пацієнтів із дефіцитом ГР не супроводжується достовірним ризиком розвитку даної патології.

Уперше знайдено найчастіше поєднання поліморфізмів гена *VDR* та гена *COL1A1* у пацієнтів із дефіцитом ГР, а саме – G/A (BsmI) T/C (TagI) A/C (ApaI) G/G (+1245 G/T) – 38,12%. Також знайдено прямі кореляційні зв'язки між рівнем віт. D та KB, ППЧР-1, стимульованим рівнем ГР, базальним рівнем ГР, рівнем іонізованого та загального кальцію у крові дітей із гомозиготним патологічним генотипом A/A (BsmI) +C/C (TagI) та ДГР.

Уперше в Україні проаналізовано поліморфізми гена *VDR* у дітей із ІПН. Встановлено підвищений ризик розвитку ІПН за умов наявності поєднань гетерозиготних поліморфізмів (BsmI: G/A (OR=3,44; 95%CI 1,38-8,55; $p<0,01$); TagI: T/C (OR=6,41 (95%CI 2,49-16,49; $p<0,01$), а також за наявності патологічного гомозиготного поліморфізму BsmI A/A (OR=4,36 (95%CI 1,41-13,48; $p<0,05$)). Виявлено найчастіше поєднання поліморфізмів гена *VDR* та гена *COL1A1* у пацієнтів із ІПН – G/A (BsmI) T/C (TagI) A/C (ApaI) G/G (+1245 G/T) – 29,26%.

Доведено наявність прямих кореляційних зв'язків при поєднанні ІПН та гетерозиготних поліморфізмів, що вивчалися, а саме: G/A+T/C+A/C (поліморфізмів BsmI, TagI та ApaI відповідно) та генотипом G/T (поліморфізму+1245 G/T гена *COL1A1*) між рівнем віт. D та показником Ht-SDS, KB, базальним та стимульованим рівнем ГР, рівнем ППЧР-1; між рівнем ППЧР-1 та показником Ht-SDS, KB, рівнем стимульованого ГР.

Уперше проаналізовано поліморфізми гена *VDR* у дітей із СБНГР та виявлено достовірне підвищення ризику розвитку даної патології за наявності гомозиготних патологічних поліморфізмів (BsmI: A/A гена *VDR* (OR=4,58; 95%CI 1,18-17,85; $p<0,05$) та TagI: C/C гена *VDR* (OR=4,58; 95%CI 1,18-17,85; $p<0,05$)).

Доведено, що поліморфізм гена *COL1A1* (+1245 G/T) та гена *VDR* (ApaI) у пацієнтів із СБНГР не впливає на ризик розвитку даної патології. Знайдено найчастіше (23,53%) поєднання поліморфізмів гена *VDR* та гена *COL1A1* у пацієнтів із ІПН – це G/A (BsmI) T/C (TagI) A/C (ApaI) G/G (+1245 G/T).

Встановлені прямі кореляційні зв'язки при поєднанні гомозиготних патологічних поліморфізмів гена *VDR* A/A+C/C (BsmI, TagI) із наявністю СБНГР між рівнем віт. D та віком хворого, рівнем стимульованого ГР, рівнем кальцію загального в крові, показником Ht-SDS, KB, базальним рівнем ГР, ППЧР-1.

Уперше доведено, що в пацієнтів із затримкою росту на тлі ЗВУР та за наявності гетерозиготних поліморфізмів (BsmI: G/A гена *VDR* (OR= 3,47; 95%CI 1,35-8,93; $p<0,05$);

TaqI: T/C гена *VDR* (OR=4,14; 95%CI 1,59-10,77; $p<0,01$) та ApaI: A/C гена *VDR* (OR=3,22; 95%CI 1,29-7,99; $p<0,05$)) ризик ЗВУР достовірно зростає.

Виявлено найчастіше поєднання поліморфізмів гена *VDR* та гена *COL1A1* у пацієнтів із затримкою росту на тлі ЗВУР – G/A (BsmI) T/C (TagI) A/C (ApaI) G/G (+1245 G/T) – 30,54%.

У пацієнтів зі ЗВУР та гомозиготними патологічними поліморфізмами гена *VDR* A/A+C/C (BsmI, TaqI) виявлено кореляційні зв'язки між рівнем віт. D та ІМТ, КВ, базальним рівнем ГР.

Розроблено алгоритм діагностики різних форм низькорослості із урахуванням поліморфізмів гена *VDR* (BsmI, ApaI, TaqI), що можна використовувати як при діагностиці, так і при проведенні медико-генетичного консультування дітей із даною патологією.

Практичне значення отриманих результатів. Встановлено, що у більшості пацієнтів із низькорослістю існує гіповітаміноз віт. D різного ступеня, що вказує на обов'язкове визначення вмісту віт. D у крові за наявності даної патології.

Вперше доведено, що діти із наявністю поєднання гетерозиготних поліморфізмів гена *VDR* BsmI та TagI та ApaI мають вірогідно високий ризик розвитку ДГР, що необхідно враховувати при консультуванні сімей із низькорослістю.

Вперше виявлено, що у пацієнтів із наявністю патологічного гомозиготного поліморфізму BsmI (A/A) або гетерозиготного поліморфізму BsmI (G/A) у поєднанні із гетерозиготним поліморфізмом TagI (T/C) існує високий ризик розвитку ІПН, що необхідно враховувати при діагностиці даної патології.

Доведено, що наявність у низькорослих дітей поєднання патологічних поліморфізмів гена *VDR*, а саме BsmI (A/A) та TaqI (C/C) може вказувати на наявність СБНГР, що доцільно враховувати при підозрі на дану патологію та використовувати як допоміжний засіб у діагностиці.

Встановлено, що у пацієнтів із ЗВУР існує високий ризик розвитку низького росту за умов наявності патологічних поліморфізмів гена *VDR*, а саме BsmI (G/A), TaqI (T/C) та ApaI (A/C), що необхідно враховувати при народженні дітей із даною патологією для прогнозування розвитку затримки росту в пацієнтів та раннього адекватного лікування.

Вперше в Україні встановлено, що у популяції обстежених дітей на наявність поліморфізму +1245 G/T (rs1800012) гена *COL1A1* лише 2,21% осіб є носіями патологічного гомозиготного поліморфізму G/G. Носіями гетерозиготного поліморфізму G/T є 33,09% пацієнтів із різними формами низькорослості, які мають дефіцит віт. D, що потребує вчасної корекції останнього для профілактики остеопорозу в дорослому віці.

Особистий внесок здобувача. Авторкою самостійно проведено патентно-інформаційний пошук на етапах планування та завершення дисертаційної роботи, визначено мету та завдання дослідження, вивчено та узагальнено вітчизняну та зарубіжну літературу щодо клінічних та гормональних особливостей перебігу різних форм низькорослості у дитячому віці, стану системи гормон росту/ростові чинники, ролі віт. D у патогенезі низькорослості та особливості діагностики різних її форм. Самостійно в повному обсязі виконано відбір хворих та розподіл їх по репрезентативних групах. Особисто здобувачкою здійснено клінічне спостереження пацієнтів у динаміці, проведено аналіз результатів із використанням сучасних статистичних програм, оформлено результати власних досліджень у вигляді таблиць та рисунків. Сформульовано висновки,

обґрунтовано практичні рекомендації, підготовлено до друку наукові праці, виступи. Забезпечено впровадження отриманих результатів у діагностичну та лікувальну практику.

У наукових статтях, опублікованих у співавторстві, здобувачці належить фактичний матеріал, а її участь є визначальною.

Апробація результатів дослідження. Основні положення дисертаційної роботи були представлені та обговорені на VII Міжнародній науково-практичній конференції “Goal and role of world science in modernity”, 09-10 березня 2020 р., Гельсінкі, Фінляндія; The 2nd International scientific and practical conference –Topical issues of modern science, society and education. Proceedings of II International Scientific and Practical Conference, Харків, 5-7 вересня 2021 р.; II International Scientific and Theoretical Conference The driving force of science and trends in its development. Coventry, Великобританія, 20 серпня 2021 р.; XV Конгресі педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії», 12-13 жовтня 2021 р.; II науково-практичній інтернет-конференції «Розвиток природничих наук як основа новітніх досягнень у медицині», Чернівці, 22 червня 2022 р.; III науково-практичній інтернет-конференції «Розвиток природничих наук як основа новітніх досягнень у медицині», Україна, Чернівці, 21 червня 2023 р.; науково-практичній онлайн-конференції з міжнародною участю, присвяченої 30-річчю Національної академії медичних наук України «Актуальні питання фізіології, патології та організації медичного забезпечення дітей шкільного віку та підлітків», Україна, Харків, 15-16 листопада 2023 р.; International scientific-practical conference «Current issues of science, education and society»: conference proceedings, Tampere, Finland, November 14, 2023 у.; 57 European Human Genetics Conference 2024, June 1-4, 2024, Berlin, Germany; IV науково-практичній інтернет-конференції «Розвиток природничих наук як основа новітніх досягнень у медицині», Україна, Чернівці, 19 червня 2024 р.; 26th European Congress of Endocrinology, 11-14 May 2024, Stockholm, Sweden; 6th International Scientific and Practical Internet Conference «Integration of Education, Science and Business in Modern Environment: Summer Debates» August 1-2, 2024, Україна, Дніпро; Міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні тенденції та перспективи розвитку науки, освіти і технологій», 27 липня 2024 р. Україна, Полтава; XXXII International scientific and practical conference «Global Trends and Direction of Scientific Research Development», July 31-August 2, 2024, Hamburg, Germany; XII International Scientific and Practical Conference «Current challenges of science and education» Berlin, Germany 29-31 July 2024; Міжнародній науково-практичній конференції «Problems of training a modern specialist: theory, history, practice», August 05-07, 2024, Sofia, Bulgaria; XXXIII international scientific and practical conference «State of Scientific Research: Methods and Prospects for Development Across Different Fields» August 7-9, 2024, Graz, Austria.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 20 статей у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України (14 з них – у виданнях України та світу, які включені до міжнародних наукометричних баз Scopus); 17 тез доповідей у матеріалах з’їздів та конференцій; запропоновано 2 технології; отримано 1 патент на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена державною мовою на 379 сторінках друкованого тексту. Складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів, шести розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури та додатків. Дисертація ілюстрована 70 рисунками і 132 таблицями. Список використаних

джерел літератури займає 61 сторінку і включає 459 наукових праць, у тому числі 69 – кирилицею і 390 – з латинницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріал і методи дослідження. До дослідження було залучено 136 дітей (73,79% – хлопчики) із різними формами низькорослості. Дослідження проводилися на базі відділу дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України».

Пацієнтів поділено на чотири групи згідно з формою низькорослості, що відповідає міжнародним критеріям включення дослідження. До 1-ої групи дітей із ДГР увійшло 42 особи (30,88%), із них: 34 хлопчики (81,0%) та 8 дівчаток (19,0%) віком $11,28 \pm 3,06$ років із середнім відставанням у зрості $-2,35 \pm 0,74$ SDS, $IMT = 17,67 \pm 3,90$ кг/м². КВ відставав від паспортного, в середньому, на $2,36 \pm 0,77$ роки, середній стимульований рівень ГР становив $4,63 \pm 0,29$ нг/мл. Рівні ПЧР-1 були знижені. Рівень віт. D становив, у середньому, $52,50 \pm 1,76$ нмоль/л.

До 2-ої групи пацієнтів увійшла 41 дитина з ППН (30,15%), із них: хлопчики – 32 особи (78,0%) та дівчатка – 9 пацієнок (22,0%) віком $10,74 \pm 3,27$ років із середнім відставанням у зрості $-2,14 \pm 0,56$ SDS, $IMT = 17,67 \pm 3,90$ кг/м². КВ відставав від паспортного, в середньому, на $1,65 \pm 0,45$ роки, середній стимульований рівень ГР становив $14,29 \pm 4,68$ нг/мл. Рівні ПЧР-1 були в межах норми. Середній рівень віт. D дорівнював $52,75 \pm 2,08$ нмоль/л.

Пацієнти із СБНГР були віднесені до 3-ої групи – 17 дітей (10 хлопчиків та 7 дівчаток). Середній вік дітей становив $9,95 \pm 0,36$ років, середнє відставання у зрості – $-2,33 \pm 0,06$ SDS; $IMT = 15,30 \pm 2,41$ кг/м². КВ відставав від паспортного, в середньому, на $2,18 \pm 0,41$ роки, середній стимульований рівень ГР становив $16,31 \pm 0,63$ нг/мл, рівні ПЧР-1 – $70,35 \pm 2,49$ нг/мл. Середній рівень віт. D дорівнював $49,94 \pm 1,74$ нмоль/л.

Четверту групу склали діти із низькорослістю, які при народженні мали ознаки ЗВУР – 36 дітей (13 дівчаток і 23 хлопчики). Середній вік становив $7,08 \pm 0,27$ років. Симетричний тип ЗВУР (маса, довжина тіла та обвід голови при народженні менше 10 процентилю (за шкалою Фентона)) виявлено у 17 (47,2%) особин, асиметричний тип (або маса, або довжина тіла при народженні менше 10 процентилю (за шкалою Фентона)) – у 19 (52,8%) пацієнтів. За результатами функціональних тестів у всіх пацієнтів встановлено нормальний пік викиду ГР (більше 10 нг/мл). Середній рівень ПЧР-1 становив $70,89 \pm 3,72$ нг/мл. Середнє відставання у зрості становило $-2,47 \pm 0,73$ SDS, $IMT = 14,08 \pm 2,26$ кг/м².

У дослідженні брали участь пацієнти, які не отримували препарати кальцію та віт. D упродовж ≥ 6 місяців та знаходилися в стані еутиреозу.

За контрольну групу для оцінки поліморфних варіантів гена *VDR* TagI (rs731236), BsmI (rs1544410), ApaI (rs7975232) взято 47 дітей (23 дівчинки та 24 хлопчики), віком $13,97 \pm 2,57$ років, які проживали в м. Гданську, Польща [Śledzińska K. et al., 2024]. Для оцінки поліморфізму гена колагену *COL1A1* (rs1800012) проаналізовано дані 51 дитини від 4 до 13 років, які мешкали у різних областях України (у тому числі Вінницькій, Черкаській, Одеській, Кіровоградській та Київській), що відносяться до Подільського регіону [Малачкова Н.В. і співавт., 2019].

Відповідно до вимог законодавства України (Методичні рекомендації щодо принципів укладення договорів при проведенні клінічних випробувань лікарських засобів у контексті сучасного законодавства України, 2013), батьки або опікуни пацієнтів, які брали участь у дослідженні, отримали повну інформацію про нього та підписали інформовану згоду на участь у клінічному дослідженні. Дизайн дослідження передбачав дотримання принципів конфіденційності та поваги до особистості хворого, концепцію інформованої згоди, врахування переваг користі над ризиком шкоди та інших етичних принципів стосовно людей, які виступають суб'єктами досліджень. Дотримано етичних стандартів Національного комітету з етики досліджень та Гелсінської декларації 1964 р. та з її наступними змінами або відповідними нормами етики; а також Міжнародним етичним рекомендаціям щодо досліджень, пов'язаних із здоров'ям за участю людей (2016). Комісією з питань біоетики ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (протокол №30/1-КЕ від 02.12.2019 р., протокол №53-КЕ від 16 грудня 2024 р.) порушень морально-етичних норм під час проведення науково-дослідної роботи не виявлено.

Для вивчення показників фізичного розвитку використано антропометричні методи (вимірювання зросту за допомогою стадіометра «Harpender stadiometr», фірма «Holtain Ltd», Велика Британія) та маси тіла – за допомогою електронних ваг «Tanita BC 587» (Японія). Зріст, маса тіла та ІМТ оцінювали за нормованими відхиленнями та співставляли їх із ваго-ростовими показниками. Коефіцієнт стандартного квадратичного відхилення від середньої медіани для даного віку і статі за стандартною шкалою відхилення (Ht-SDS) вираховували за допомогою перцентильних кривих зросту, отриманих на основі даних антропометричних обстежень здорових дітей залежно від віку та статі [World Health Organization, 2017].

Для визначення КВ використовували атлас Greulich W.W., Pyle S.P. [Greulich W.W., Pyle S.I., 1959]. Оцінку статевого розвитку проводили за стандартними таблицями [Tanner J.M., 1962].

Лабораторні дослідження виконані в акредитованих лабораторіях ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (сертифікат акредитації № ПТ-179/21).

Загальний та біохімічний аналізи крові, рівні загального та іонізованого кальцію та фосфору досліджували за допомогою стандартних наборів фірми «SENTENELCH» (Італія) і «ELITECH» на автоматичному гематологічному аналізаторі BC 3000 Plus та фотометрі Biosystems (BTS-330). Рівні сечовини, креатиніну, холестерину досліджували за допомогою стандартних наборів фірми «GLOBAL SCIENTIFIC» (США) на автоматичному аналізаторі серії GBG Chem Well. Рівні ТТГ, Т4 вільного досліджено імунохемілюмінесцентним методом на мікрочастинках за допомогою стандартних наборів (Immunotechkit, Чехія). Рівні базального та стимульованого ГР, ПЧР-1 у плазмі крові (нг/мл) визначали методом хемілюмінесцентного імуноферментного аналізу з використанням наборів Immulite 2000 X3i (Siemens, США).

Рівні 25(OH)D у сироватці крові визначали імунохемілюмінесцентним методом на мікрочастинках («Abbott», США). Оцінку результатів здійснювали відповідно до рекомендацій Міжнародного товариства ендокринологів (2011): дефіцит віт. D – 25(OH)D <20нг/мл (<50 нмоль/л); недостатність віт. D – 25(OH)D – 21-29 нг/мл (51-75 нмоль/л);

нормальний вміст віт. D – 25(OH)D 30-100 нг/мл (76-250 нмоль/л). Вміст 25(OH)D >100 нг/мл (більше 250 нмоль/л) розцінювали як надлишок віт. D [Ströhle A., 2011].

Геномну ДНК для молекулярно-генетичного дослідження виділяли із периферійної крові за допомогою комерційної тест-системи “Quick- DNA™Universal Kit” (Zymo Research, USA) згідно з інструкцією виробника. Для визначення поліморфних варіантів TaqI T/C (rs731236), BsmI G/A (rs1544410) та ApaI A/C (rs7975232) гена *VDR* [Rasheed H. et al., 2016] і +1245G/T (rs1800012) гену *COL1A1* [Kurt-Sirin O. et al., 2014] використовували метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) із наступним аналізом поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів (ПДРФ) за модифікованими протоколами з олігонуклеотидними праймерами виробництва «Metabion» (Німеччина) та комерційним набором Dream Taq Green PCR Master Mix («Thermo Scientific», США).

Стан рестрикційних фрагментів генів аналізували в агарозному гелі («Cleaver Scientific», United Kingdom) із додаванням бромистого етидію в якості барвника. Для оцінки молекулярної маси використовували маркер Gene Ruler 50bp DNA Ladder («Thermo Scientific», USA). Візуалізували розподіл фрагментів у гелі за допомогою системи для горизонтального електрофорезу (MultiSubMidi, Cleaver Scientific Ltd, UK) та здійснювали фотофіксацію (рис. 1-4).

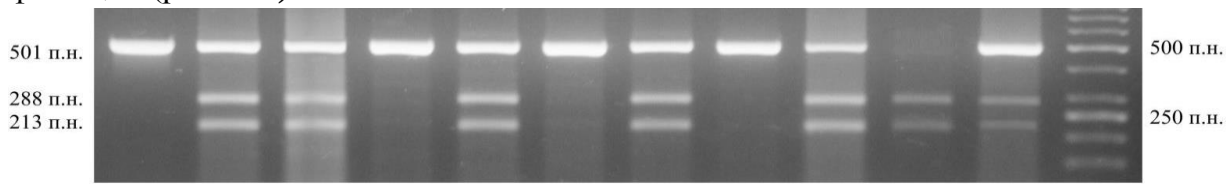


Рис. 1. Електрофореграма розподілу рестрикційних фрагментів поліморфізму ApaI (rs7975232) гену *VDR* (М – маркер молекулярної маси, зразки 1, 4, 6, 8 – генотип AA, зразки 2, 3, 5, 7, 9, 11 – генотип AC, зразок 10 – генотип CC)

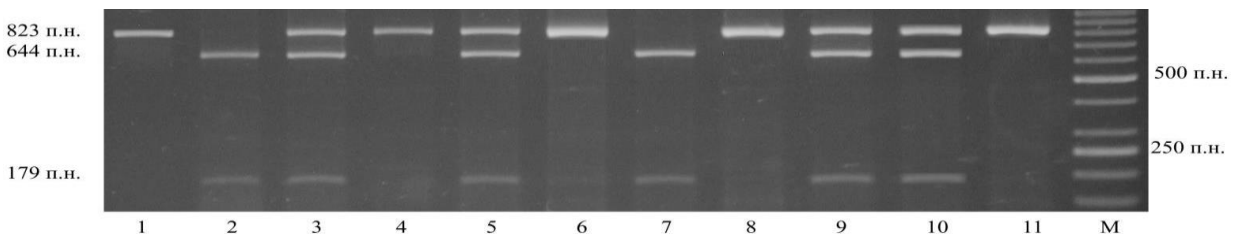


Рис. 2. Електрофореграма розподілу рестрикційних фрагментів поліморфізму BsmI (rs1544410) гену *VDR* (М – маркер молекулярної маси; зразки 2, 7 – генотип GG; зразки 3, 5, 9, 10 – генотип GA; зразки 1, 4, 6, 8, 11 – генотип AA)

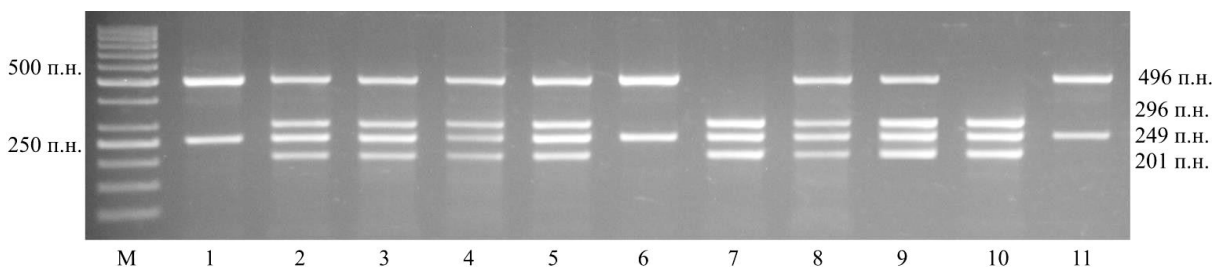


Рис. 3. Електрофореграма розподілу рестрикційних фрагментів поліморфізму TaqI (rs731236) гену *VDR* (М – маркер молекулярної маси; зразки 1, 6, 11 – генотип TT; зразки 2-5, 8, 9 – генотип TC; зразки 7, 10 – генотип CC)

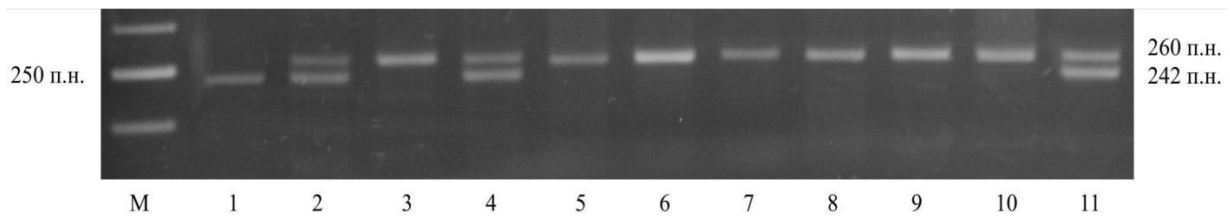


Рис. 4. Електрофореграма розподілу рестрикційних фрагментів поліморфізму +1245G/T (rs1800012) гену *COL1A1* (М – маркер молекулярної маси; зразки 3, 5-10 – генотип GG; зразки 2, 4, 11 – генотип GT; зразок 1 – генотип TT)

Математична обробка матеріалу дослідження здійснювалася за допомогою пакета прикладних програм Microsoft Excel і пакета програм Microsoft Excel 2010 із використанням параметричних і непараметричних методів.

Для статистичної оцінки результатів нами використані методи варіаційної статистики шляхом розрахунку середнього арифметичного значення ($\bar{M}$), і похибки середньої арифметичної величини (m).

Для виявлення можливого зв'язку між змінними проводився кореляційний аналіз – для нормально розподілених показників використовували критерій Пірсона (Pearson correlation coefficient), для ненормально розподілених – Спірмена (Spearman correlation coefficient). Для встановлення можливого причинно-наслідкового зв'язку між змінними використовували регресійний аналіз із визначенням коефіцієнта детермінації R^2 та аналізом залишків регресії. Модель вважалася адекватною при $p < 0,05$ з нормально розподіленими залишками. Нормальність розподілів залишків перевіряли за стандартною процедурою Колмогорова-Смирнова та Шапіро-Уїлка.

Статистичну обробку результатів молекулярно-генетичного дослідження проводили за допомогою статистичних програм Microsoft Excel із початковим визначенням розподілу генотипів за допомогою рівноваги Харді-Вайнберга. Перевірку виконано за допомогою критерію χ^2 . За рівня значимості $p > 0,05$ відмінності вважали статистично недостовірними.

Також були визначені співвідношення шансів (OR) та ризику за стандартною методикою [Fletcher D., Faddy M., 2007]. Усі дані аналізували непараметричними методами варіаційної статистики з використанням комп'ютерної програми MedCalc (2006).

Результати досліджень та їх обговорення. Для оцінки стану вісі ГР/ПЧР-1 та забезпеченості віт. D визначені показники ГР (базального та стимульованого), рівнів ПЧР-1, ТТГ, вміст віт. D у сироватці крові дітей із різними формами затримки росту (табл. 1).

Таблиця 1

Гормональні показники у дітей із різними формами затримки зросту у сироватці крові

Показники	ДГР N=42	ІПН N=41	ЗВУР N=36	СБНГР N=17
ГР (базальний рівень) (нг/мл)	0,50±0,61	0,67±0,01	1,18±0,58	0,87±0,05
ГР (клонідиновий тест) (нг/мл)	4,63±0,94*	14,29±4,68	11,63±0,69	16,31±0,63
ПЧР-1 (нг/мл)	98,43±5,25*	151,51±6,26	70,89±3,72*	70,35±2,49*
ТТГ мкОд/мл	2,28±0,10	2,23±0,91	2,20±0,11	2,21±0,82
Віт. D (нмоль/л)	52,50±1,71	52,75±2,08	56,10±2,39	50,16±1,72

Примітка. * – вірогідна різниця порівняно з аналогічним показником у дітей з ІПН ($p < 0,05$).

При аналізі табл. 1 встановлено, що базальний рівень ГР був нормальним у всіх досліджуваних групах. При проведенні стимуляційної проби з клонідином виявлено достовірно низький пік викиду ГР у дітей із ДГР. У пацієнтів інших груп стимульований рівень ГР був нормальним і, в середньому, становив $14,08 \pm 2,00$ нг/мл.

Рівні ПЧР-1 були достовірно нижчими в дітей із ДГР, ЗВУР та СБНГР порівняно із таким у пацієнтів із ІПН. Рівні ТТГ були нормальними у всіх досліджуваних групах та практично не відрізнялися.

Середній показник віт. D у всіх групах вказував на недостатність даного вітаміну у всіх дітей та коливався в межах від $50,16 \pm 1,72$ до $56,10 \pm 2,39$ нмоль/л.

Встановлено різної сили достовірні кореляційні зв'язки між стимульованим рівнем ГР (клонідиновий тест) та ПЧР-1, між ПЧР-1 та КВ, що підтверджено за допомогою регресійного аналізу.

Між показниками ПЧР-1 та стимульованим рівнем ГР (клонідиновий тест) у дітей із ДГР за допомогою регресійного аналізу виявлено лінійну залежність, яку висвітлено на рис. 5. При підвищенні рівня ПЧР-1 достовірно прямо пропорційно зростає рівень стимульованого ГР, що можна виразити рівнянням $y = 0,0315x + 1,2257$ ($p < 0,01$), коефіцієнт детермінації (R^2) = 0,3149.

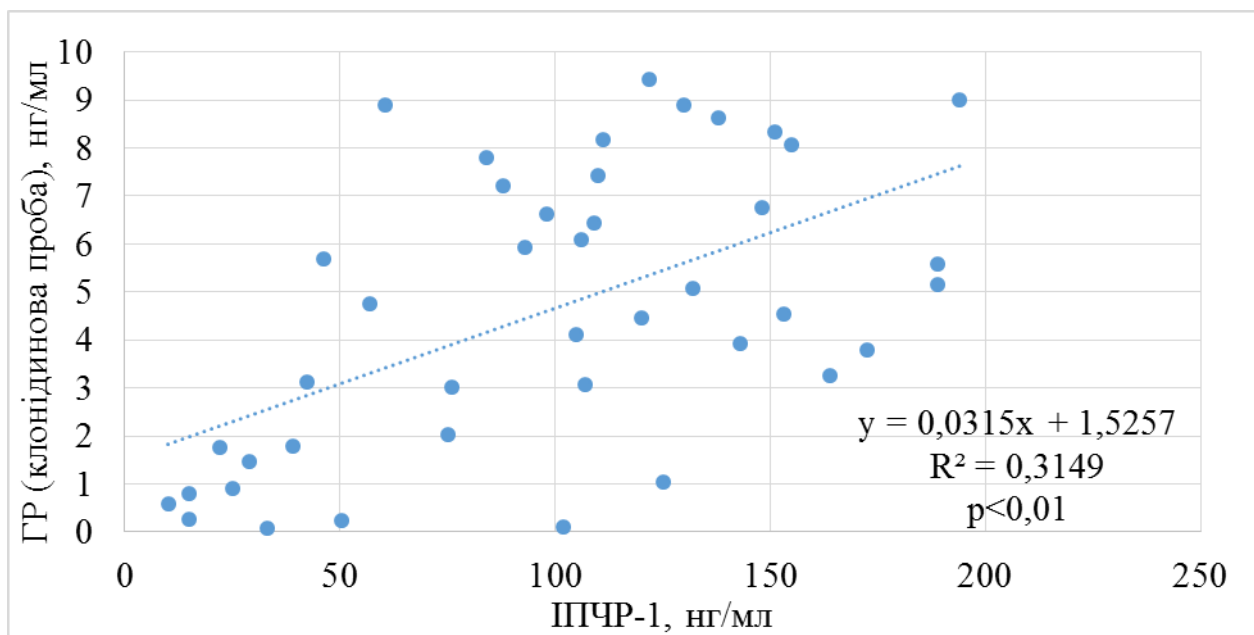


Рис. 5. Математична модель залежності стимульованого рівня ГР (клонідинова проба) від рівня ПЧР-1

Також при проведенні регресійного аналізу між показниками ПЧР-1 та кістковим віком знайдено прямопропорційну достовірну залежність, яка представлена на рис. 6. Підвищення рівня ПЧР-1 у крові супроводжується збільшенням КВ, що можна виразити рівнянням $y = 0,0438x + 4,513$ ($p < 0,01$), коефіцієнт детермінації (R^2) = 0,4194.

У дітей із ІПН між показниками Ht-SDS та стимульованим рівнем ГР (клонідинова проба) у дітей проведено регресійний аналіз, та отримані результати висвітлені на рис. 7. При підвищенні рівня стимульованого ГР, знижується коефіцієнт стандартного відхилення росту (Ht-SDS), що відображено рівнянням $y = -0,0485x - 1,4501$ ($p < 0,01$) коефіцієнт детермінації (R^2) = 0,164.

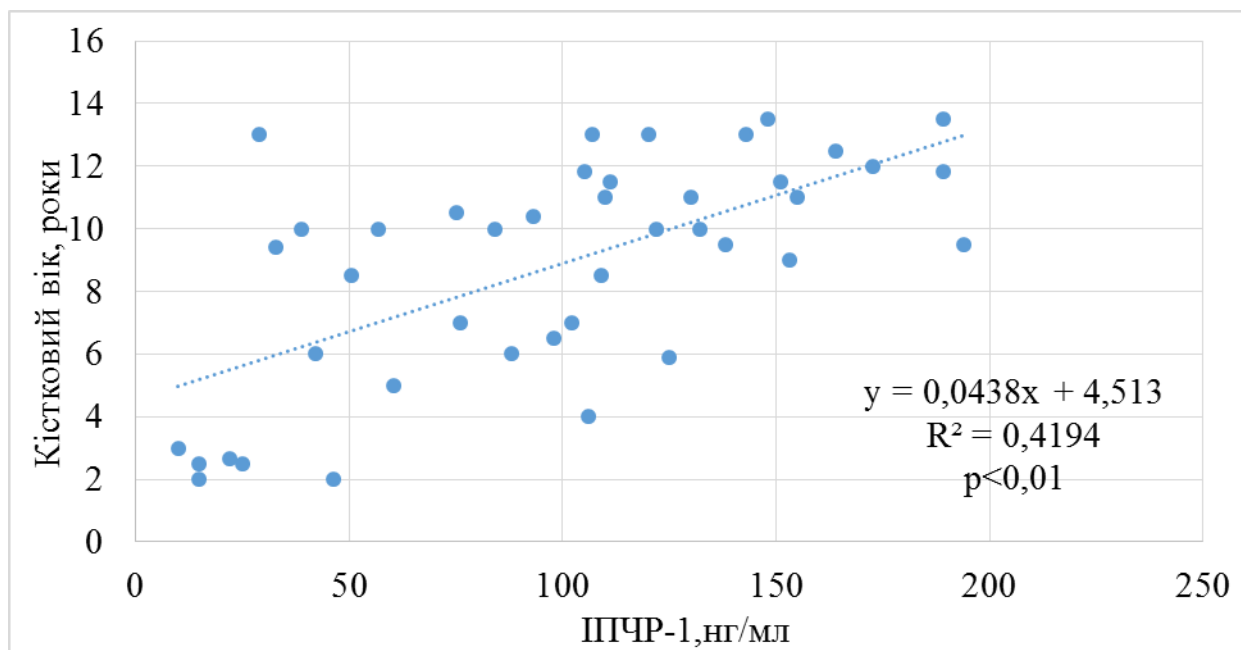


Рис. 6. Математична модель залежності рівня КВ від ІПЧР-1

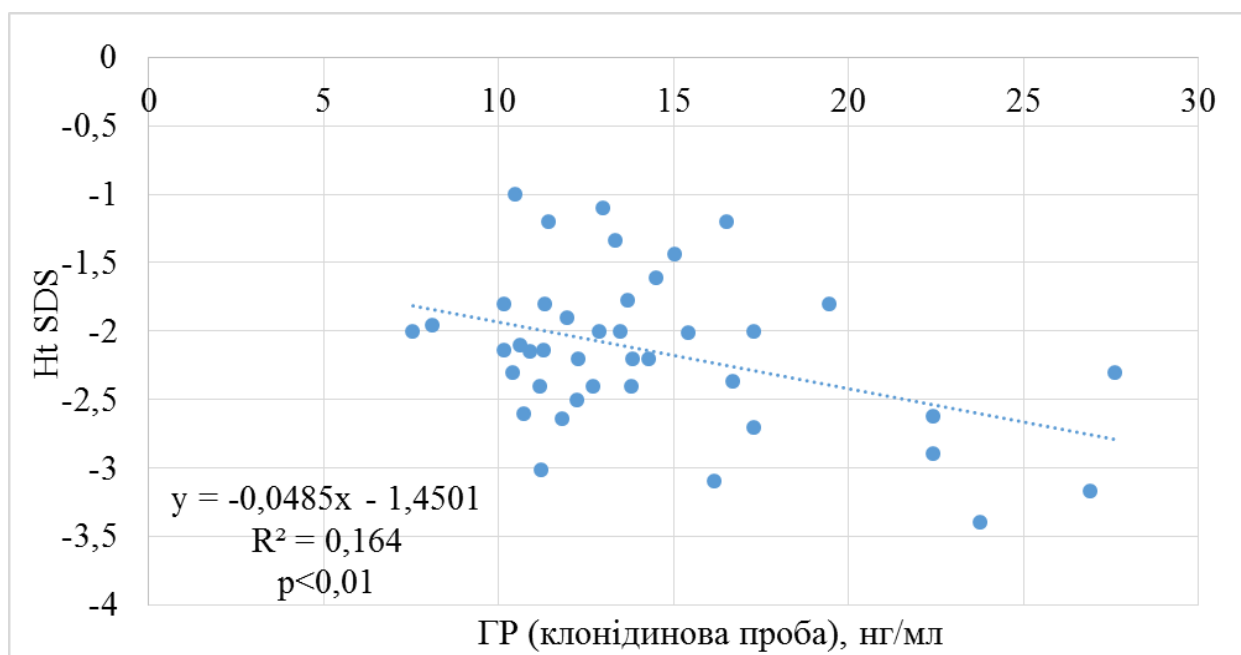


Рис. 7. Математична модель залежності рівня Ht-SDS від стимульованого рівня ГР (клонідинова проба)

Проаналізовано вміст віт. D у сироватці крові у дітей із низькорослістю. Так, у дітей із ДГР нормальний рівень віт. D траплявся тільки у 6 дітей (14,3%). Найбільше дітей із цієї групи страждало на дефіцит віт. D – 19 осіб (45,2%), із них найбільшу частку становили хлопчики – 16 осіб (47,1%). Недостатність віт. D виявлено у 17 дітей із ДГР (40,5%), із них – найбільшу частку також склали хлопчики – 13 осіб (38,2%). Результати досліджень Savanelli M. et al. (2016) вказують на більш часте виникнення дефіциту віт. D у хворих на недостатність ГР, ніж у здорових. Karczmarewicz E. et al. (2013) аналізуючи дослідження, проведені у різних вікових групах дитячої популяції в Польщі, дійшли висновку, що діти,

які страждають на недостатність ГР, піддаються ризику дефіциту віт. D, так само, як і здорові діти. Hamza R.T. et al. (2018) у своїх дослідженнях виявили, що гіповітаміноз D є поширеним у дітей із ДГР.

У дітей з ІПН нормальний рівень віт. D встановлено у п'яти осіб (12,2%). Дефіцит віт. D траплявся у 20 дітей (48,8%), найбільшу частку з яких становили хлопчики – 16 осіб (50,0%) (табл. 2).

При аналізі кореляційних зв'язків у дітей із ДГР за умов дефіциту віт. D отримано наступні достовірні зв'язки: між показниками базального та стимульованого рівнів ГР (інсулінова проба) – значимий, прямий середньої сили ($r = +0,508$, $p < 0,05$); між рівнем ІПЧР-1 та стимульованим рівнем ГР (клонідинова проба) – прямий сильний, високо значимий кореляційний зв'язок ($r = +0,796$, $p < 0,01$); між вмістом 25(ОН)D та стимульованим рівнем ГР (клонідинова проба) – значимий, прямий середньої сили зв'язок ($r = +0,573$, $p < 0,05$). Результати нашого дослідження узгоджуються з даними Ameri P. et al. (2013) про те, що віт. D може підвищувати рівень циркулюючого ІПЧР-1 у дорослих, а кращий статус віт. D може сприяти досягненню нормальних значень ІПЧР-1 у дітей із недостатністю ГР.

Таблиця 2

Вміст вітаміну D у дітей із низькорослістю

Стать	Дефіцит віт. D (≤ 50 нмоль/л)	Недостатність віт. D (50,1-74,9 нмоль/л)	Нормальний вміст віт. D (≥ 75 нмоль/л)
Дефіцит ГР			
Хлопчики, n (%)	16 (47,1%)	13 (38,2%)	5 (14,7%)
Дівчатка, n (%)	3 (37,5%)	4 (50,0%)	1 (12,5%)
Всього	19 (45,2%)	17 (40,5%)	6 (14,3%)
ІПН			
Хлопчики, n (%)	16 (50,0%)	12 (37,5%)	4 (12,5%)
Дівчатка, n (%)	4 (44,4%)	4 (44,4%)	1 (11,2%)
Всього	20 (48,8%)	16 (39,0%)	5 (12,2%)

При проведенні регресійного аналізу у дітей із дефіцитом ГР на тлі дефіциту віт. D між показниками ІПЧР-1 та рівнем стимульованого рівня ГР (клонідинова проба), виявлено, що при підвищенні рівня стимульованого ГР у крові прямо пропорційно зростає рівень ІПЧР-1, що можна відобразити за допомогою рівняння $y = 14,217x + 25,426$ ($p < 0,01$) коефіцієнт детермінації (R^2) = 0,6315, що вказує на добру загальну якість моделі (рис. 8).

Проаналізовані кореляційні зв'язки у дітей із ІПН за умов дефіциту віт. D між окремими показниками. За наявності ІПН та дефіциту віт. D виявлено наступні кореляційні зв'язки: між базальним рівнем ГР та КВ – прямий, помірної сили зв'язок ($r = +0,449$, $p < 0,1$). Між рівнем ІПЧР-1 та рівнем стимульованого ГР (клонідинова проба) – значимий, прямий, помірної сили зв'язок ($r = +0,470$, $p < 0,05$). Між рівнем 25(ОН)D та: стимульованим рівнем ГР (клонідинова проба) – значимий, прямий, середньої сили зв'язок ($r = +0,527$, $p < 0,05$); ІПЧР-1 – прямий, значимий, середньої сили зв'язок ($r = +0,516$, $p < 0,05$).

Проведено регресійний аналіз між показниками рівня стимульованого рівня ГР (клонідинова проба) та вмістом віт. D у крові у дітей з ІПН на тлі дефіциту віт. D, що відображено на рис. 9.

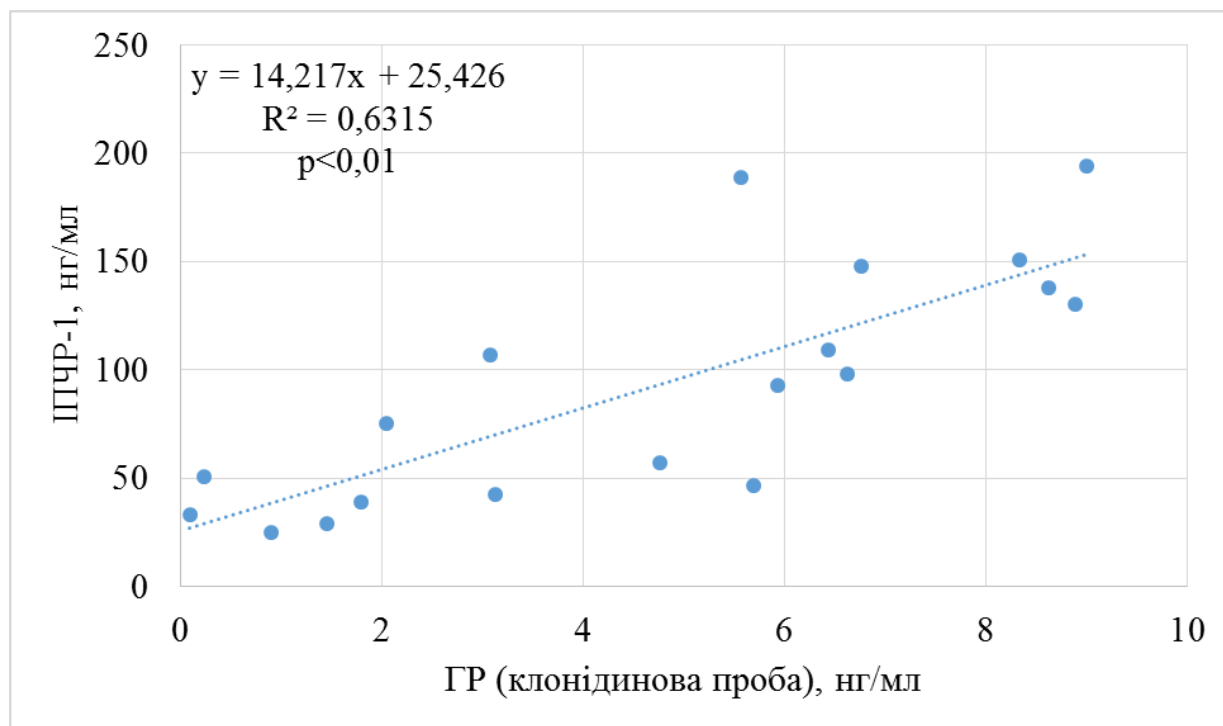


Рис. 8. Математична модель залежності рівня ПЧР-1 від рівня стимульованого ГР (клонідинова проба) у дітей із дефіцитом ГР на тлі дефіциту віт. D

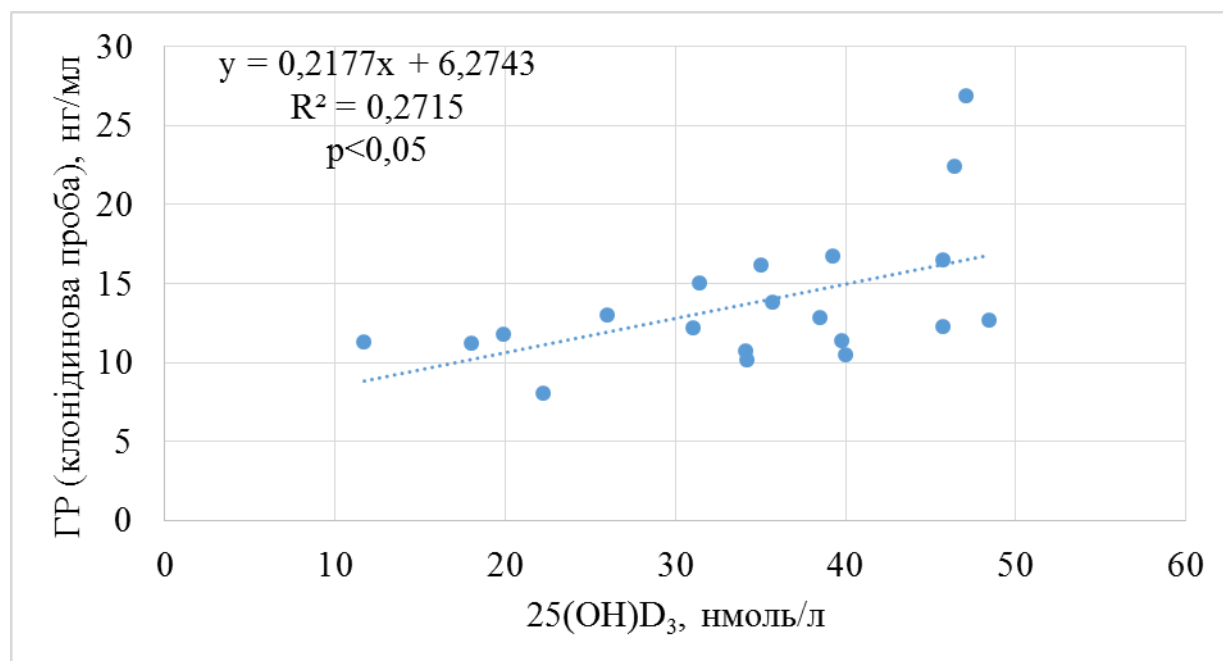


Рис. 9. Математична модель залежності стимульованого рівня ГР (клонідинова проба) від рівня 25(OH)D у крові у дітей з ІПН на тлі дефіциту віт. D

У дітей із ІПН на тлі дефіциту віт. D спостерігається наступне: підвищення рівня 25(OH)D у крові супроводжується підвищенням стимульованого рівня ГР, що відображено рівнянням $y = 0,2177x + 6,2743$ ($p < 0,05$) коефіцієнт детермінації (R^2) = 0,2715.

Проаналізовані кореляційні зв'язки у дітей із дефіцитом ГР за умов недостатності віт. D та показано, що між рівнем ПЧР-1 та базальним рівнем ГР існує значимий, прямий,

середньої сили зв'язок ($r = +0,562$, $p < 0,05$); а також між рівнем 25(OH)D та КВ – прямий помірної сили зв'язок ($r = +0,399$, $p < 0,1$).

При проведенні регресійного аналізу між показниками КВ та рівнем ІПЧР-1 видно, що збільшення рівня ІПЧР-1 у крові досліджуваних дітей із дефіцитом ГР на тлі недостатності віт. D супроводжується підвищенням КВ, що відображено рівнянням $y = 0,0586x + 2,827$ ($p < 0,01$) коефіцієнт детермінації ($R^2 = 0,6057$) (рис. 10).

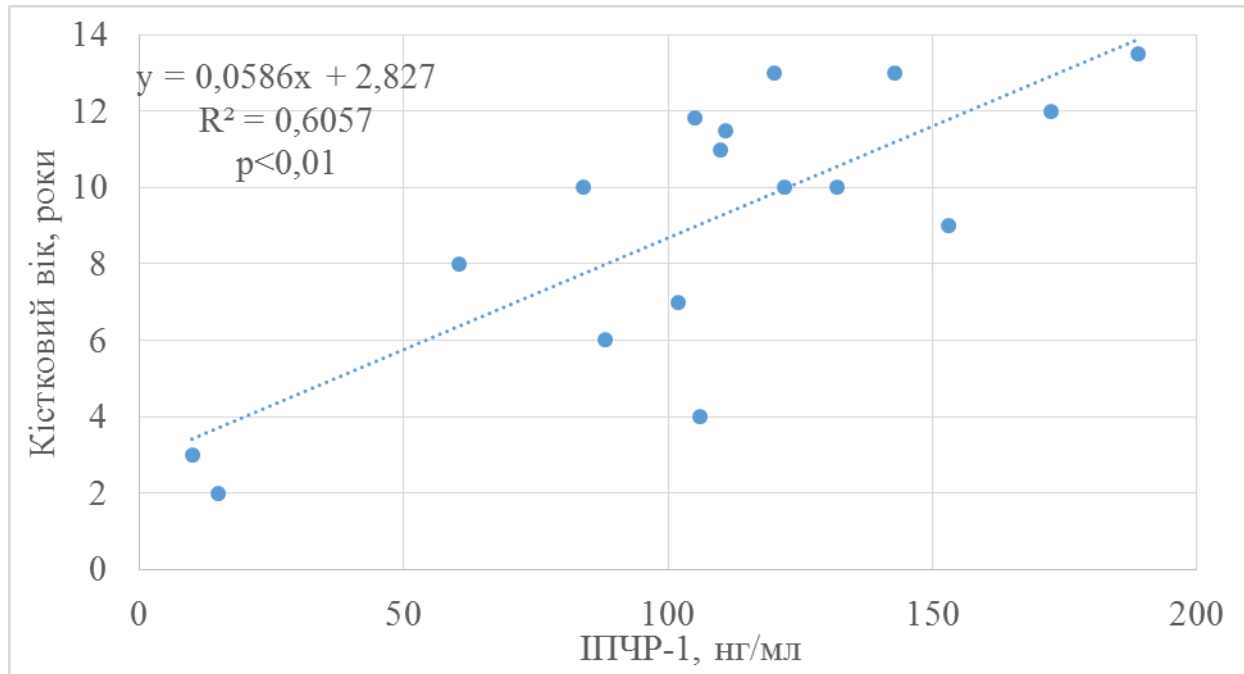


Рис. 10. Математична модель залежності КВ від рівня ІПЧР-1 у крові дітей із дефіцитом ГР на тлі недостатності віт. D

Проаналізовані кореляційні зв'язки у дітей із ІПН за умов недостатності віт. D між окремими показниками та виявлено кореляційні зв'язки між рівнем ІПЧР-1 та КВ – високо значимий, прямий сильний зв'язок ($r = +0,783$, $p < 0,01$); між рівнем 25(OH)D та стимульованим рівнем ГР (інсулінова проба) – прямий, помірної сили зв'язок ($r = +0,403$, $p < 0,1$).

Ефекти віт. D опосередковуються його специфічним рецептором (VDR), який діє як фактор транскрипції та бере участь у експресії генів. У кожному нуклеотиді гена *VDR* можуть виникати поліморфізми. Найбільш вивченими поліморфізмами гена *VDR*, участь яких показана у розвитку багатьох захворювань є BsmI, FokI, TaqI, ApaI [Uitterlinden A.G. et al., 2004; Valdivielso J.M., Fernandez E., 2006]. Наявність патологічних поліморфізмів гена *VDR* може негативно впливати на вміст та метаболізм віт. D [Wysoczańska-Klaczyńska A. et al., 2018].

На сьогодні відсутні дані щодо можливого впливу поліморфізмів BsmI (rs1544410), TaqI (rs731236), та ApaI (rs7975232) гена рецептора віт. D та поліморфізму +1245 G/T (rs1800012) гена *COLIA1*, на розвиток дефіциту ГР, ІПН, ЗВУР та СБНГР у дітей української популяції.

Для з'ясування ролі поліморфізму гена *VDR* BsmI (rs1544410) у патогенезі ДГР у досліджуваних групах насамперед проаналізовано розподіл генотипів. Доведено, що у

пацієнтів із ДГР та за наявності генотипу G/G ризик розвитку даної патології достовірно знижується, $OR=0,26$ (95%CI 0,11-0,62; $p<0,01$); за умов наявності гетерозиготного поліморфізму G/A ризик достовірно високий $OR=2,98$ (95%CI 1,20-7,37; $p<0,05$). У групі пацієнтів переважали гетерозиготи G/A (47,62%), а у контрольній групі – гомозиготи G/G (66,00%).

При аналізі алелей у пацієнтів із ДГР отримані наступні дані: носійство патологічної алелі А поліморфного локусу rs1544410 BsmI гена *VDR* достовірно асоціюється з ризиком розвитку дефіциту гормону росту $OR=2,61$ (95%CI 1,36-4,99; $p<0,01$). Головним алелем у групі досліджуваних є G ($pG = 0,5714$). Частота мінорного алеля А у пацієнтів ($qA = 0,4286$) – у 1,71 рази вища, ніж у контрольній групі ($qA = 0,2234$).

Стимульований рівень ГР був достовірно нижчим у дітей із поліморфізмом A/A ($3,69\pm0,33$ нг/мл) порівняно із групою G/G ($5,57\pm0,27$ нг/мл). У дітей гомозигот G/G виявлено дефіцит віт. D ($47,57\pm2,05$ нмоль/л), а в дітей гомозигот A/A ($55,89\pm2,07$ нмоль/л) та гетерозигот G/A виявлено недостатність віт. D ($58,89\pm1,73$ нмоль/л).

Для з'ясування зв'язку поліморфізму гена *VDR* TaqI (rs731236) та ДГР проаналізовано розподіл генотипів у обстежених дітей. У пацієнтів із ДГР та за наявності генотипу T/T ризик розвитку даної патології достовірно знижується, $OR=0,23$ (95%CI 0,09-0,57; $p<0,01$); за умов наявності гетерозиготного поліморфізму T/C ризик достовірно високий $OR=4,07$ (95%CI 1,61-10,29; $p<0,01$). У пацієнтів із ДГР переважали гетерозиготи G/A (52,38%), а у контрольній групі – гомозиготи T/T (68,10%).

Також проаналізовано розподіл частот алелів даного поліморфізму в пацієнтів із ДГР та контрольній групі. Виявлено, що носійство патологічної алелі С поліморфного локусу rs731236 TaqI гена *VDR* достовірно асоціюється з ризиком розвитку дефіциту гормону росту $OR=2,52$ (95%CI 1,30-4,86; $p<0,01$). Головним алелем у групі досліджуваних є Т ($pT = 0,5952$). Частота мінорного алеля С у пацієнтів ($qC = 0,4048$) у 1,90 рази вища, ніж у групі практично здорових дітей ($qC = 0,2128$).

У дітей-гомозигот T/T виявлено дефіцит віт. D ($46,15\pm1,80$ нмоль/л), а в дітей-гомозигот C/C ($63,77\pm1,71$ нмоль/л) та гетерозигот T/C ($54,66\pm1,80$ нмоль/л) виявлено недостатність віт. D.

Базальний рівень ГР був низьким у всіх досліджуваних з ДГР, однак, у дітей із поліморфним варіантом A/A даний показник був у 3,95 разів менший при інших варіантах поліморфізму BsmI гена *VDR*; також стимульований рівень ГР був достовірно нижчим у дітей із поліморфізмом A/A. Показники кальцієво-фосфорного обміну знаходилися в межах норми, але майже всі показники у дітей-гомозигот A/A (крім рівня фосфору) були дещо нижчими за показники у інших досліджуваних.

Все це вказує, що у дітей-гомозигот по патологічній алелі та гетерозигот вісь ГР/ПЧР-1 та рівень віт. D страждає значніше, ніж у дітей із нормальним гомозиготним генотипом на тлі дефіциту ГР, що збігається із даними літератури [Tombari S. et al., 2024].

Для з'ясування ролі поліморфізму гена *VDR* ApaI (rs7975232) при ДГР у досліджуваних дітей вивчено розподіл генотипів у пацієнтів та в осіб контрольної групи.

У пацієнтів із ДГР за наявності генотипу A/A ризик розвитку даної патології достовірно знижується, $OR=0,34$ (95%CI 0,13-0,86; $p<0,05$); за умов наявності гетерозиготного поліморфізму C/A ризик достовірно високий $OR=4,03$ (95%CI 1,65-9,82;

$p < 0,01$). У групі пацієнтів переважали гетерозиготи C/A (71,43%), а в контрольній групі – гомозиготи A/A (44,70%).

Також вивчено розподіл частот алелів даного поліморфізму в дітей із ДГР та показано, що носійство патологічної алелі С поліморфного локусу *ApaI* (rs7975232) гена *VDR* асоціюється з ризиком розвитку ДГР, але не достовірно $OR=1,32$ (95%CI 0,72-2,42; $p=0,36$). Головним алелем у групі досліджуваних є алель А ($p_A = 0,5714$). Частота мінорного алеля С у пацієнтів ($q_C = 0,4286$) майже не відрізнялася від практично здорових осіб ($q_C = 0,3617$).

Вивчено вплив поліморфізму *VDR ApaI* на показник віт. D у дітей із ДГР та виявлено, що у дітей із патологічним гомозиготним генотипом C/C виявлено дефіцит віт. D ($44,77 \pm 4,05$ нмоль/л), а в дітей-гомозигот A/A ($57,24 \pm 1,98$ нмоль/л) та гетерозигот C/A ($52,72 \pm 1,95$ нмоль/л) – недостатність віт. D.

З метою визначення ролі поліморфізму гена *COL1A1* +1245 G/T (rs1800012) при дефіциті ГР у обстежених дітей вивчено розподіл генотипів у пацієнтів та контрольній групі.

У пацієнтів із ДГР та за наявності генотипу G/G ризик розвитку даної патології знижується, але не достовірно $OR=0,50$ (95%CI 0,20-1,23; $p=0,13$); за умов наявності гетерозиготного поліморфізму G/T ризик високий $OR=1,63$ (95%CI 0,65-4,04; $p=0,29$); при патологічному варіанті T/T – ризик ДГР підвищується, але не достовірно $OR=6,36$ (95%CI 0,29-136,17; $p=0,24$). У групі пацієнтів переважали гомозиготи G/G (61,91%), як і в контрольній групі (76,5%). Вивчення розподілу частот алелів даного поліморфізму в дітей із ДГР показало, що носійство патологічної алелі Т поліморфного локусу +1245 G/T (rs1800012) гена *COL1A1* асоціюється з ризиком розвитку ДГР, але не достовірно $OR=2,05$ (95%CI 0,92-4,54; $p=0,08$).

Вивчено вплив поліморфізму +1245 G/T (rs1800012) гена *COL1A1* на показник віт. D у дітей із ДГР. У дітей із патологічним гетерозиготним генотипом G/T встановлено наявність дефіциту віт. D ($46,48 \pm 1,93$ нмоль/л), а в дітей гомозигот T/T ($57,15 \pm 0,76$ нмоль/л) та G/G ($56,39 \pm 1,87$ нмоль/л) – недостатність віт. D.

При дослідженні поєднань поліморфізмів гена в дітей із ДГР виявлено, що найбільшу частку становили пацієнти із гетерозиготним поліморфізмом G/A (*BsmI*) +T/C (*TaqI*) + A/C (*ApaI*) – 55,56%, на другому місці – гомозиготи із нормальним генотипом G/G+T/T (*BsmI*, *TaqI*) та гетерозиготи A/C (*ApaI*) (27,78%), та найменшу кількість становили пацієнти із патологічним гомозиготним генотипом по трьох поліморфізмах A/A+C/C+A/A (16,66%).

Вивчено наявність кореляційних зв'язків між окремими показниками у дітей із гетерозиготним генотипом G/A+T/C+A/C (поліморфізмів *BsmI*, *TaqI* та *ApaI*) та із дефіцитом ГР. Між рівнем ІПЧР-1 та: KB – прямий, сильний, високо значимий кореляційний зв'язок ($r = +0,845$, $p < 0,01$); стимульованим рівнем ГР (клонідинова проба) – прямий, середньої сили, значимий зв'язок ($r = +0,565$, $p < 0,05$). Між рівнем стимульованого ГР (клонідинова проба) та KB – прямий середньої сили значимий зв'язок ($r = +0,525$, $p < 0,05$).

Проаналізовано поліморфізми гена *VDR*, а саме: *BsmI* (rs1544410), *TaqI* (rs731236), *ApaI* (rs7975232), та поліморфізм гена колагену першого типу *COL1A1* +1245 G/T (rs1800012) у 41 дитини із ІПН та у 47 практично здорових дітей.

У пацієнтів із ІПН за наявності генотипу G/G поліморфізму гена *VDR* BsmI (rs1544410) ризик розвитку даної патології достовірно знижується, OR=0,09 (95%CI 0,03-0,25; $p<0,01$); за умов наявності гетерозиготного поліморфізму G/A ризик достовірно високий OR=3,44 (95%CI 1,38-8,55; $p<0,01$); при патологічному варіанті A/A – ризик ІПН достовірно зростає OR=4,36 (95%CI 1,41-13,48; $p<0,05$). У групі пацієнтів переважали гетерозиготи G/A (51,22%), а в контрольній групі – гомозиготи G/G (66,00%).

При аналізі алелей у пацієнтів із ІПН отримані наступні дані: носійство патологічної алелі A поліморфного локусу rs1544410 BsmI гена *VDR* достовірно асоціюється з ризиком розвитку ІПН OR=5,16 (95%CI 2,68-9,95; $p<0,01$). Головним алелем у групі досліджуваних є алель A ($p_A = 0,5976$). Частота мінорного алеля G у пацієнтів ($q_G = 0,4024$) у 2,2 рази нижча, ніж у групі здорових ($q_A = 0,7766$).

Відповідно до мета-аналізу, проведеного Bao L. et al. (2017), генетичний поліморфізм Bsm I корелює з рівнем мінеральної щільності кісткової тканини у дітей; зокрема, алель G і генотип GG частіше трапляється у дітей з вищою мінеральною щільністю кісткової тканини. Попередні дослідження виявили чіткий зв'язок між A-алелями та зниженням транскрипції гена *VDR* та/або стабільністю мРНК, що впливає на регуляторну діяльність кальцитріолу [Guerini F.R. et al., 2020; Wang R. et al., 2023].

У дослідженні Abouzid M. et al. (2022) генотип G/G асоціювався з підвищеними концентраціями 25(OH)D і підвищеною мінеральною щільністю стегнової кістки, що свідчить про захисну роль цього генотипу проти дефіциту віт. D.

У дітей-гомозигот G/G ($46,83 \pm 1,76$ нмоль/л) та A/A ($47,82 \pm 1,79$ нмоль/л) виявлено дефіцит віт. D, а в дітей-гетерозигот G/A ($61,84 \pm 2,41$ нмоль/л) – його недостатність.

Для з'ясування ролі поліморфізму гена *VDR* TaqI (rs731236) за умов ІПН у обстежених дітей проаналізовано розподіл генотипів. У пацієнтів із ІПН та за наявності генотипу T/T ризик розвитку даної патології достовірно знижується, OR=0,10 (95%CI 0,03-0,27; $p<0,01$); за умов наявності гетерозиготного поліморфізму T/C ризик достовірно високий OR=6,41 (95%CI 2,49-16,49; $p<0,01$). У групі пацієнтів переважали гетерозиготи T/C (63,42%), а у контрольній групі – гомозиготи T/T (68,10%).

При аналізі алелей у пацієнтів із ІПН отримані наступні дані: носійство патологічної алелі C поліморфного локусу rs731236 TaqI гена *VDR* достовірно асоціюється з ризиком розвитку ІПН OR=3,89 (95%CI 2,01-7,49; $p<0,01$). Головним алелем у групі досліджуваних є C ($p_C = 0,5122$), що у 2,4 рази вище, ніж у контрольній групі. Частота мінорного алеля T у пацієнтів ($q_T = 0,4878$) у 1,61 рази нижче, ніж у групі здорових ($q_C = 0,7872$).

У дітей-гомозигот T/T виявлено дефіцит віт. D ($45,14 \pm 1,67$ нмоль/л), а в дітей-гомозигот C/C ($53,41 \pm 1,16$ нмоль/л) та гетерозигот T/C ($54,67 \pm 2,32$ нмоль/л) – його недостатність.

Для з'ясування ролі поліморфізму гена *VDR* ApaI (rs7975232) при ІПН у досліджуваних дітей вивчено розподіл генотипів у пацієнтів та контрольної групи. У пацієнтів із ІПН за наявності генотипу A/A ризик розвитку даної патології знижується, але недостовірно, OR=0,57 (95%CI 0,24-1,38; $p=0,21$); за умов наявності гетерозиготного поліморфізму C/A ризик високий, але не достовірно OR=2,27 (95%CI 0,97-5,35; $p=0,06$); при патологічному варіанті C/C – ризик ІПН у нашому дослідженні зменшується, але не достовірно OR=0,53 (95%CI 0,15-1,89; $p=0,32$). У групі пацієнтів переважали гетерозиготи C/A (58,53%), а у контрольній групі – гомозиготи A/A (44,70%). При аналізі алелей у пацієнтів із ІПН отримані наступні дані: носійство патологічної алелі C поліморфного

локусу *ApaI* (rs7975232) гена *VDR* асоціюється з ризиком розвитку ІПН, але не достовірно $OR=1,13$ (95%CI 0,61-2,08; $p=0,70$). Головним алелем у групі досліджуваних є А ($pA = 0,6098$). У дітей із гомозиготними генотипами С/С ($46,54 \pm 2,27$ нмоль/л) та А/А ($46,84 \pm 1,83$ нмоль/л) виявлено дефіцит віт. D, а в дітей гетерозигот С/А ($57,17 \pm 2,16$ нмоль/л) – його недостатність.

Для виявлення ролі поліморфізму гена *COL1A1* +1245 G/T (rs1800012) при ІПН у досліджуваних дітей насамперед вивчено розподіл генотипів у пацієнтів та контрольної групи. У пацієнтів із ІПН та за наявності генотипу G/G ризик розвитку даної патології знижується, але не достовірно $OR=0,59$ (95%CI 0,24-1,48; $p=0,26$); за умов наявності гетерозиготного поліморфізму G/T ризик високий, але не достовірний $OR=1,51$ (95%CI 0,59-3,79; $p=0,38$); при патологічному варіанті Т/Т – ризик ІПН у нашому дослідженні підвищується, але не достовірно $OR=3,81$ (95%CI 0,15-96,15; $p=0,42$). У групі пацієнтів переважали гомозиготи G/G (65,85%), як і в контрольній групі (76,50%).

При аналізі алелей у пацієнтів із ІПН встановлено, що носійство патологічної алелі Т поліморфного локусу +1245 G/T (rs1800012) гена *COL1A1* асоціюється з ризиком розвитку ІПН, але не достовірно $OR=1,68$ (95%CI 0,74-3,82; $p=0,22$).

Досліджено поєднання трьох поліморфізмів *BsmI*, *TaqI* та *ApaI* гена *VDR* та поліморфізму +1245 G/T гена *COL1A1* у пацієнтів із ІПН. Найбільшу частку пацієнтів становили діти із поєднанням гетерозиготних поліморфізмів G/A (*BsmI*) + T/C (*TaqI*) + A/C (*ApaI*) + та гомозиготного поліморфізму G/G (+1245 G/T) – 48,00%; на другому місці – діти-гетерозиготи по гену *VDR* (G/A (*BsmI*) + T/C (*TaqI*) + A/C (*ApaI*)) та діти-гетерозиготи по гену *COL1A1* (G/G) – 28,00%; та третьому місці – діти із повністю гомозиготним генотипом по всім поліморфізмам, що вивчалися (A/A (*BsmI*) + C/C (*TaqI*) + A/A (*ApaI*) + G/G (*COL1A1*)) – 24,00%.

Діти із поєднанням A/A+T/C+A/A+G/G мали сильніше відставання у зрості, порівняно із чистими гетерозиготами. У крові дітей із поєднанням A/A+T/C+A/A траплявся дефіцит віт. D ($43,61 \pm 1,94$ нмоль/л), а в чистих гетерозигот – його недостатність ($58,97 \pm 2,36$ нмоль/л).

Проведено регресійний аналіз між показниками ІПЧР-1 та КВ у дітей із гетерозиготним генотипом G/A+T/C+A/C+G/G та ІПН, отримані результати висвітлені на рис. 11. Встановлено, що при зростанні ІПЧР-1, кістковий вік зростає, що відображено рівнянням $y=0,0413x+2,4539$ ($p<0,01$) коефіцієнт детермінації (R^2) = 0,5304.

Також проведено регресійний аналіз між показниками базального рівня ГР та КВ у дітей із гетерозиготним генотипом G/A+T/C+A/C+G/G та ІПН, отримані результати висвітлені на рис. 12. При зростанні КВ базальний рівень ГР зменшується, що відображено рівнянням $y=-0,2328x+2,6281$ ($p<0,05$) коефіцієнт детермінації (R^2) = 0,4016.

Вивчено наявність кореляційних зв'язків між окремими показниками у дітей із генотипом G/A+T/C+A/C (поліморфізмів *BsmI*, *TaqI* та *ApaI* гена *VDR*) та із ІПН та проведено регресійний аналіз між КВ та базальним рівнем ГР у крові. Показано, що підвищення базального рівня ГР супроводжується зменшенням КВ, що відображено рівнянням $y=-3,0481x+10,812$ ($p<0,01$), коефіцієнт детермінації (R^2) = 0,4028 (рис. 13).

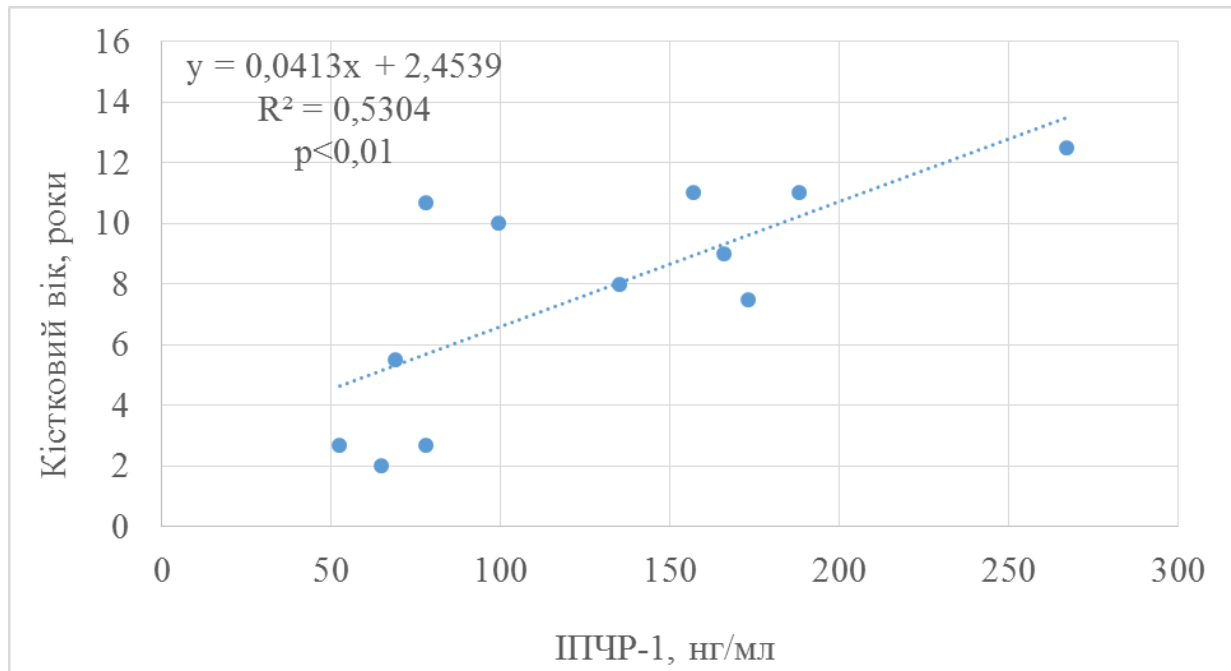


Рис. 11. Математична модель залежності рівня ПЧР-1 від КВ

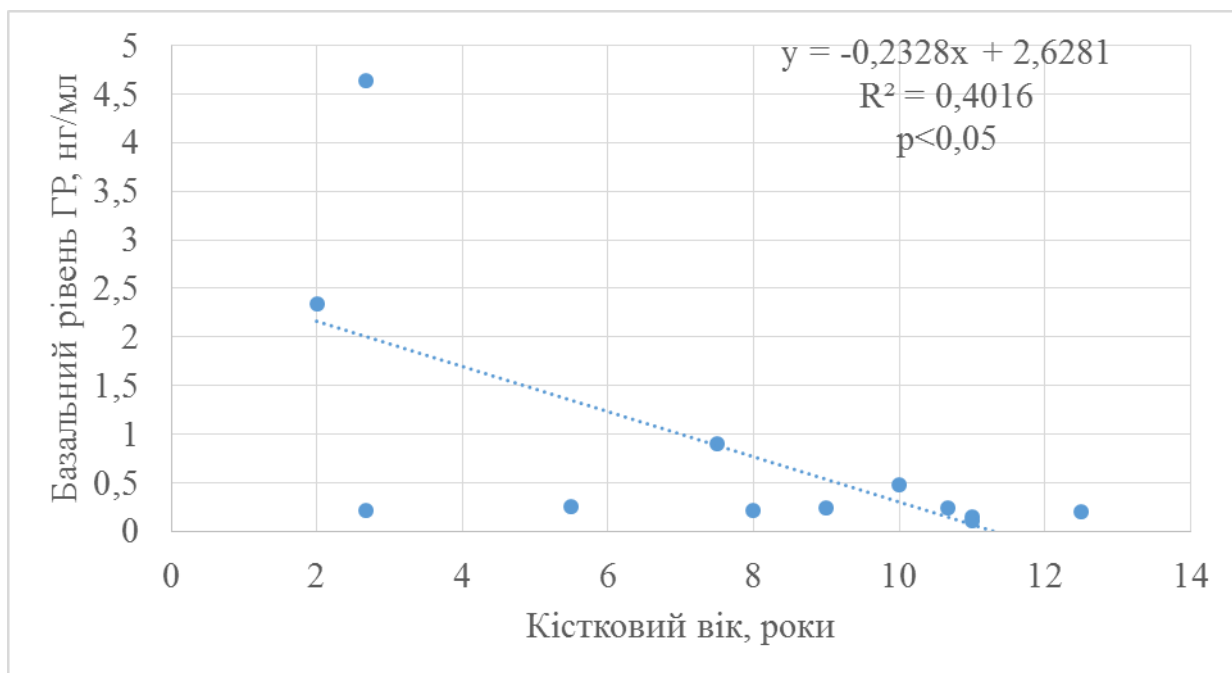


Рис. 12. Математична модель залежності базального рівня ГР від КВ

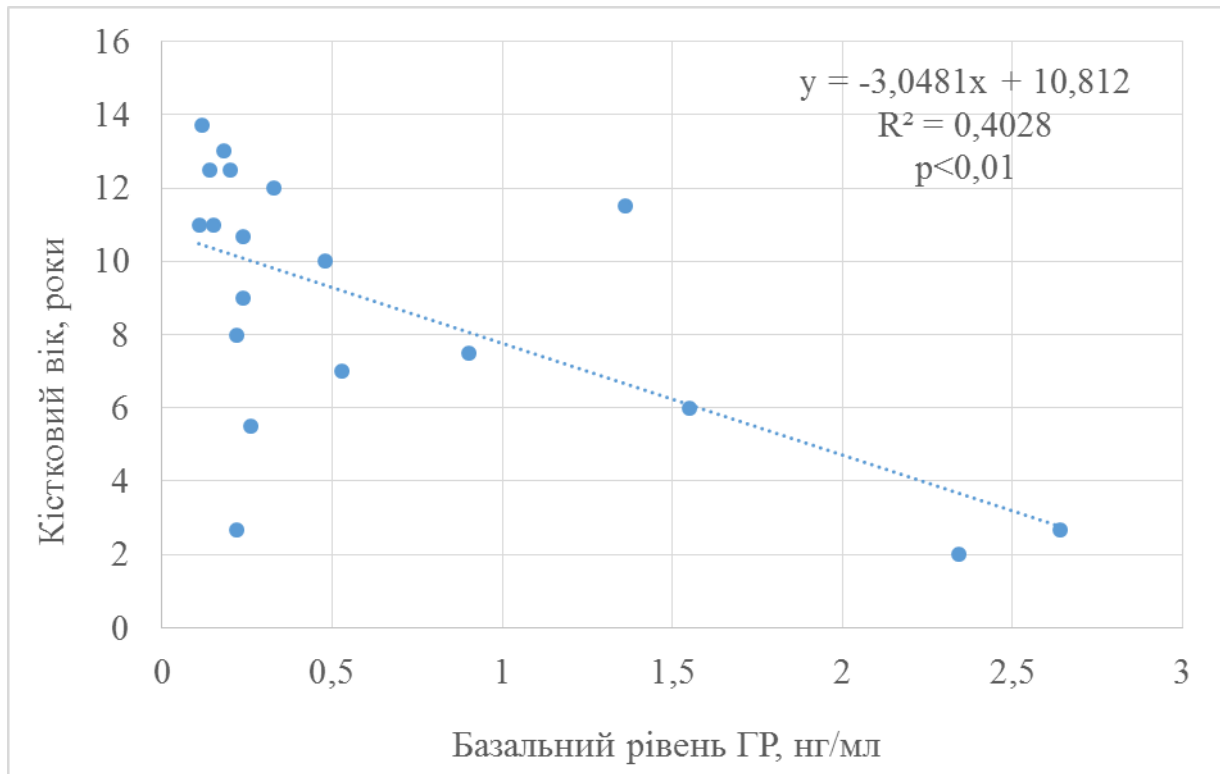


Рис. 13. Математична модель залежності КВ від базального рівня ГР у крові

Проведено регресійний аналіз між рівнем ІПЧР-1 та КВ у дітей із генотипом G/A+T/C+A/C (поліморфізмів BsmI, TaqI та ApaI гена VDR) та із ІПН. Зростання рівня ІПЧР-1 у крові супроводжується підвищенням КВ, що відображено рівнянням $y = 0,0406x + 3,1511$ ($p < 0,01$), коефіцієнт детермінації (R^2) = 0,5077 (рис. 14).

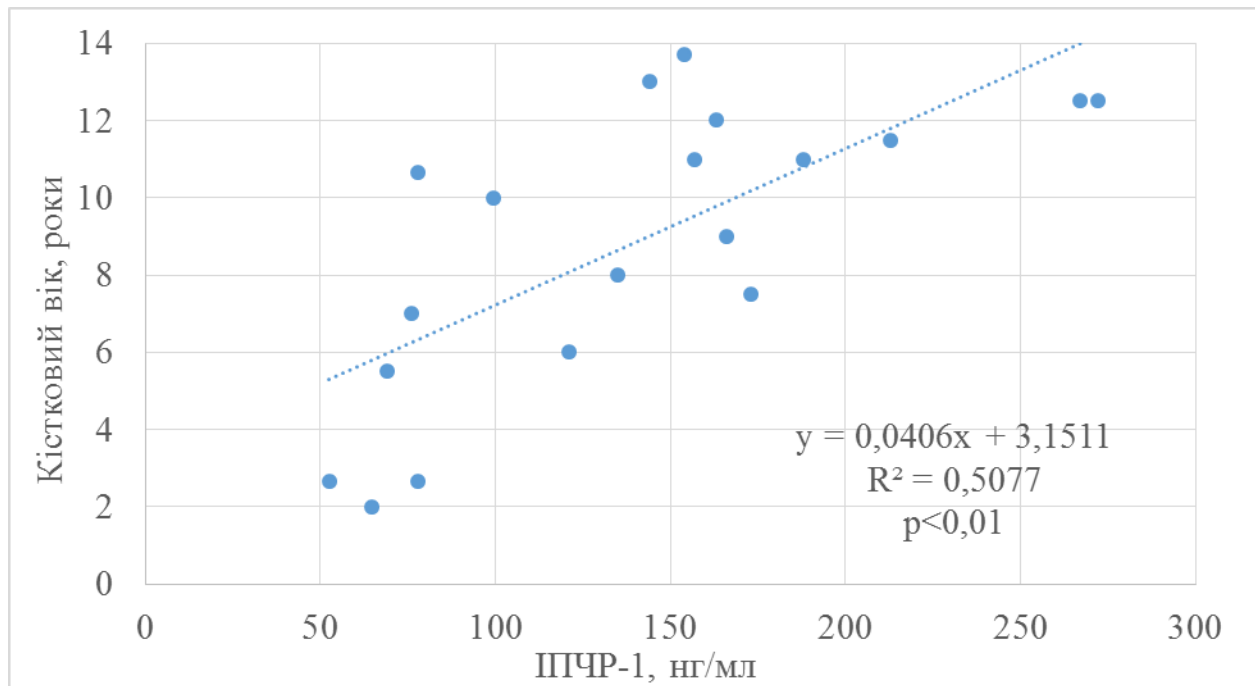


Рис. 14. Математична модель залежності КВ від рівня ІПЧР-1 у крові дітей із генотипом G/A+T/C+A/C (поліморфізмів BsmI, TaqI та ApaI гена VDR) та із ІПН

Зіставлена частота поєднання генотипів по всіх вивчених поліморфних локусах (поліморфізмів BsmI, TaqI та ApaI гена *VDR* та +1245 G/T (rs1800012) гена *COL1A1*). У нашій вибірці виявлено 13 поєднань генотипів із 61 можливого. У дітей із ІПН найбільш частим був генотип GATCACGG (29,26%), на другому місці знаходилося поєднання GATCACGT (абсолютні гетерозиготи) – 17,07%, і на третьому місці – AACCAAGG – 14,63% (поєднання двох патологічних гомозиготних поліморфізмів BsmI і TaqI гена *VDR* та двох нормальних поліморфізмів – ApaI (ген *VDR*) та +1245 G/T (ген *COL1A1*)).

За даними Divanoglou N. et al. (2021), мешканці однорідного сільського населення в центральній Греції демонстрували високу поширеність дефіциту віт. D, який був пов'язаний з поліморфізмом гена *VDR*, зокрема кумулятивним ефектом трьох різних генотипів: BsmI, TaqI, та FokI. Ці висновки підкреслюють значну кореляцію між поліморфізмом гена *VDR* та рівнями віт. D у сироватці крові, підкреслюючи постійний дефіцит віт. D у регіонах із великою кількістю сонячного світла, таких як Греція. Дослідження також виявило вартий уваги зв'язок між низькими рівнями 25(OH)D і наявністю алелів G і C поліморфізмів BsmI і TaqI гена *VDR* відповідно. Крім того, наявність кількох несприятливих поліморфізмів у одного і того ж індивіда мала кумулятивний ефект, що співпадає з даними нашого дослідження.

Також вивчено поліморфізми гена *VDR*, а саме: BsmI (rs1544410), TaqI (rs731236), ApaI (rs7975232), та поліморфізм гена колагену першого типу *COL1A1* +1245 G/T (rs1800012) у 17 дітей із СБНГР та у контрольної групи дітей – практично здорових (47 пацієнтів).

Для з'ясування ролі поліморфізму гена *VDR* BsmI (rs1544410) при СБНГР проаналізовано розподіл генотипів у пацієнтів та контрольної групи. У пацієнтів із СБНГР за наявності генотипу G/G ризик розвитку даної патології достовірно знижується, OR=0,16 (95%CI 0,04-0,57; $p<0,01$); при патологічному варіанті A/A – ризик СБНГР достовірно зростає OR=4,58 (95%CI 1,18-17,85; $p<0,05$). У групі пацієнтів переважали гетерозиготи G/A (41,18%), а у контрольній групі – гомозиготи G/G (66,00%).

Також вивчено розподілення частот алелів даного поліморфізму в дітей із СБНГР та показано, що носійство патологічної алелі A поліморфного локусу rs1544410 BsmI гена *VDR* достовірно асоціюється з ризиком розвитку даної патології OR=4,40 (95%CI 1,19-10,13; $p<0,01$). Головним алелем в групі досліджуваних є алель A ($pA = 0,5588$).

У дітей гетерозигот G/A ($49,54 \pm 1,66$ нмоль/л) та гомозигот G/G ($48,15 \pm 1,93$ нмоль/л) виявлено дефіцит віт. D, а в дітей гомозигот A/A ($51,61 \pm 2,02$ нмоль/л) – його недостатність.

Для з'ясування ролі поліморфізму гена *VDR* TaqI (rs731236) за умов СБНГР у обстежених дітей проаналізовано розподіл генотипів. У пацієнтів із СБНГР за наявності генотипу T/T ризик розвитку даної патології достовірно знижується, OR=0,14 (95%CI 0,04-0,52; $p<0,01$); при патологічному варіанті C/C – ризик СБНГР достовірно зростає OR=4,58 (95%CI 1,18-17,85; $p<0,05$). У групі пацієнтів переважали гетерозиготи T/C (41,18%), а у контрольній групі – гомозиготи T/T (68,10%).

Також проаналізовано розподіл частот алелів даного поліморфізму в пацієнтів із СБНГР та контрольній групі та виявлено, що носійство патологічної алелі C поліморфного локусу rs731236 TaqI гена *VDR* достовірно асоціюється з ризиком розвитку СБНГР

OR=4,69 (95%CI 2,03-10,84; $p<0,01$). Головним алелем у групі досліджуваних є алель С ($p_C = 0,5588$), кількість якої у 2,6 рази вище, ніж у контрольній групі.

У дітей гомозигот Т/Т ($48,15 \pm 1,93$ нмоль/л) та С/С ($42,62 \pm 1,68$ нмоль/л) виявлено дефіцит віт. D, а в дітей гетерозигот Т/С ($57,24 \pm 1,64$ нмоль/л) – його недостатність.

Для з'ясування ролі поліморфізму гена *VDR* ApaI (rs7975232) при СБНГР вивчено розподіл генотипів у пацієнтів та дітей контрольної групи. Показано, що у пацієнтів із СБНГР та за наявності генотипу А/А ризик розвитку даної патології знижується, але недостовірно, OR=0,38 (95%CI 0,11-1,34; $p=0,13$); за умов наявності гетерозиготного поліморфізму С/А або патологічного варіанта С/С ризик підвищується, але не достовірно (OR=2,30 (95%CI 0,74-7,13; $p=0,15$ та OR=1,05 (95%CI 0,24-4,50; $p=0,95$ відповідно). У групі пацієнтів переважали гетерозиготи С/А (58,82%), а в контрольній групі – гомозиготи А/А (44,70%).

Носійство патологічної алелі С поліморфного локусу ApaI (rs7975232) гена *VDR* не має достовірної асоціації з ризиком розвитку СБНГР (OR=1,57; 95%CI 0,71-3,47; $p=0,27$). Головним алелем в групі досліджуваних є алель А ($p_A = 0,5294$). Частота мінорного алеля С у пацієнтів ($q_C = 0,4706$) практично не відрізнялася від практично здорових осіб ($q_C = 0,3617$).

У дітей із гомозиготним генотипом С/С виявлено дефіцит віт. D ($32,10 \pm 2,69$ нмоль/л), а в дітей гетерозигот С/А ($54,19 \pm 1,61$ нмоль/л) та гомозигот А/А ($52,69 \pm 2,11$ нмоль/л) – його недостатність.

Для визначення ролі поліморфізму гена *COL1A1* +1245 G/T (rs1800012) при СБНГР вивчено розподіл генотипів у пацієнтів та контрольної групи. У пацієнтів із СБНГР за наявності генотипу G/G ризик розвитку даної патології знижується, але не достовірно OR=0,56 (95%CI 0,17-1,85; $p=0,34$); за умов наявності гетерозиготного поліморфізму G/T ризик високий, але не достовірний OR=1,77 (95%CI 0,54-5,81; $p=0,34$). У групі пацієнтів переважали гомозиготи G/G (64,71%), як і в контрольній групі (76,50%). Носійство патологічної алелі Т поліморфного локусу +1245 G/T (rs1800012) гена *COL1A1* асоціюється з ризиком розвитку СБНГР, але не достовірно OR=1,61 (95%CI 0,55-4,68; $p=0,38$). Головним алелем в групі досліджуваних є G ($p_G = 0,8235$).

У дітей із патологічним гетерозиготним генотипом G/T ($54,99 \pm 1,76$ нмоль/л) виявлено дефіцит віт. D, а в дітей гомозигот G/G ($40,85 \pm 1,43$ нмоль/л) – його недостатність.

Проведено регресійний аналіз між показниками базального рівня ГР та рівнем віт. D у крові дітей із СБНГР. Показано, що при збільшенні вмісту віт. D у крові підвищується базальний рівень ГР, що відображено рівнянням $y = -0,0411x - 1,183$ ($p<0,05$), коефіцієнт детермінації (R^2) = 0,2362 (рис.15).

Також проведено регресійний аналіз між показником ІПЧР-1 та КВ. При зростанні рівня ІПЧР-1 відбувається збільшення КВ, що відображено рівнянням $y = 0,1072x + 0,2301$ ($p<0,01$), коефіцієнт детермінації (R^2) = 0,5629 (рис. 16).

Вивчено поєднання двох поліморфізмів BsmI та TaqI гена *VDR* у дітей із СБНГР і виявлено, що найбільшу частку дітей становили діти із поєднанням гетерозиготних поліморфізмів G/A (BsmI) + T/C (TaqI) – 40,00%; на другому місці – гомозиготи по гену *VDR* (A/A (BsmI) + C/C (TaqI) – 33,33%; та третьому місці пацієнти із поєднанням гетерозиготного варіанту G/A (BsmI) та гомозиготного варіанту T/T (TaqI) – 26,67%.

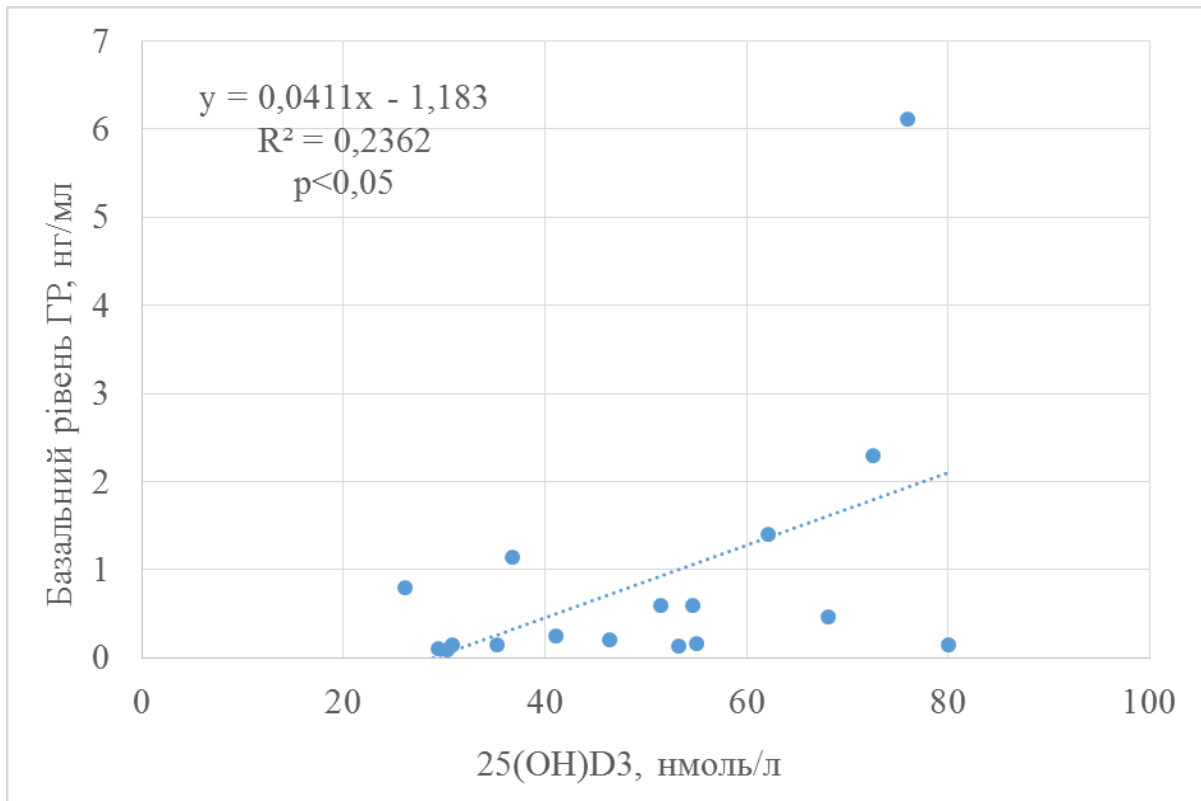


Рис. 15. Математична модель залежності базального рівня ГР від рівня віт. D у крові дітей із СБНГР

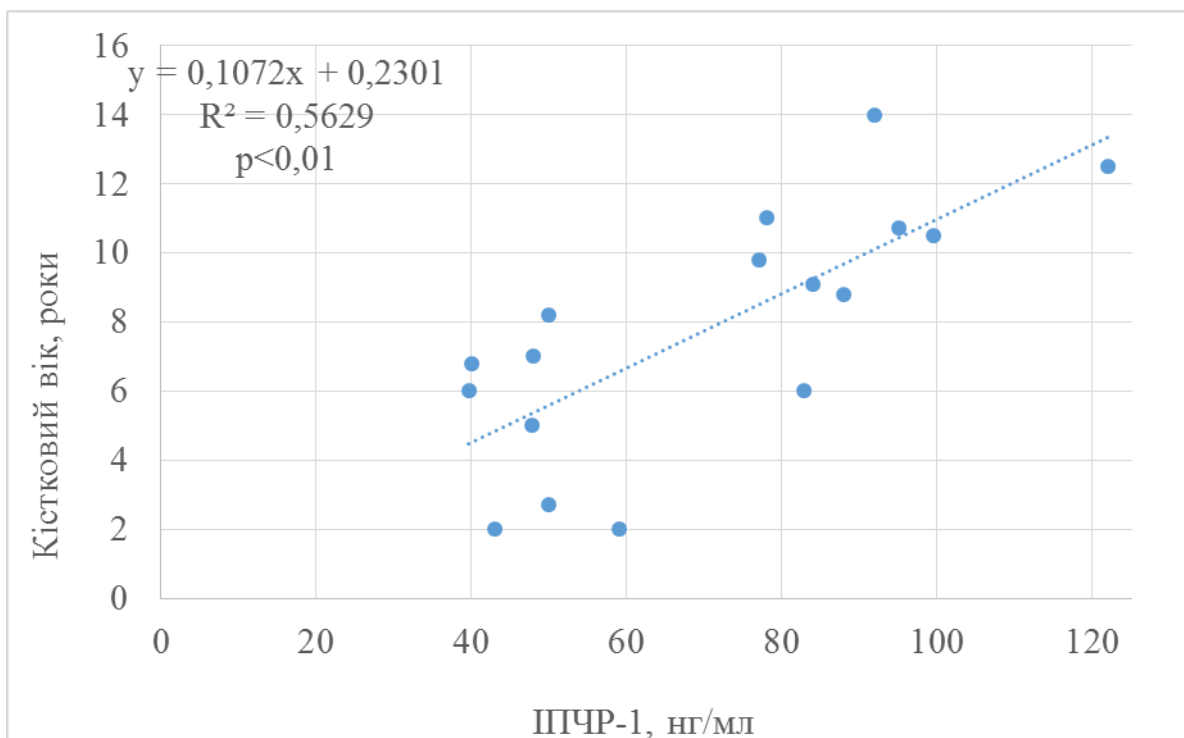


Рис. 16. Математична модель залежності КВ від рівня 1,25(OH)2D3 у крові дітей із СБНГР

Показано, що дефіцит віт. D траплявся у дітей-гомозигот із СБНГР по патологічним генотипам A/A (BsmI) і C/C (TaqI) ($45,93 \pm 1,64$ нмоль/л) та із нормальними поєднаннями поліморфізмів G/G (BsmI) і T/T (TaqI) ($48,15 \pm 1,93$ нмоль/л). У дітей із поєднаннями

гетерозиготних поліморфізмів гена *VDR* (BsmI) і (TaqI) – виявлено його недостатність ($53,45 \pm 1,43$ нмоль/л).

Проведено регресійний аналіз між показниками віт. D та КВ у дітей із СБНГР. Зростання рівня віт. D супроводжується зниженням КВ, що відображено рівнянням $y = -0,2703x + 21,115$ ($p < 0,05$) коефіцієнт детермінації ($R^2 = 0,7441$) (рис. 17).

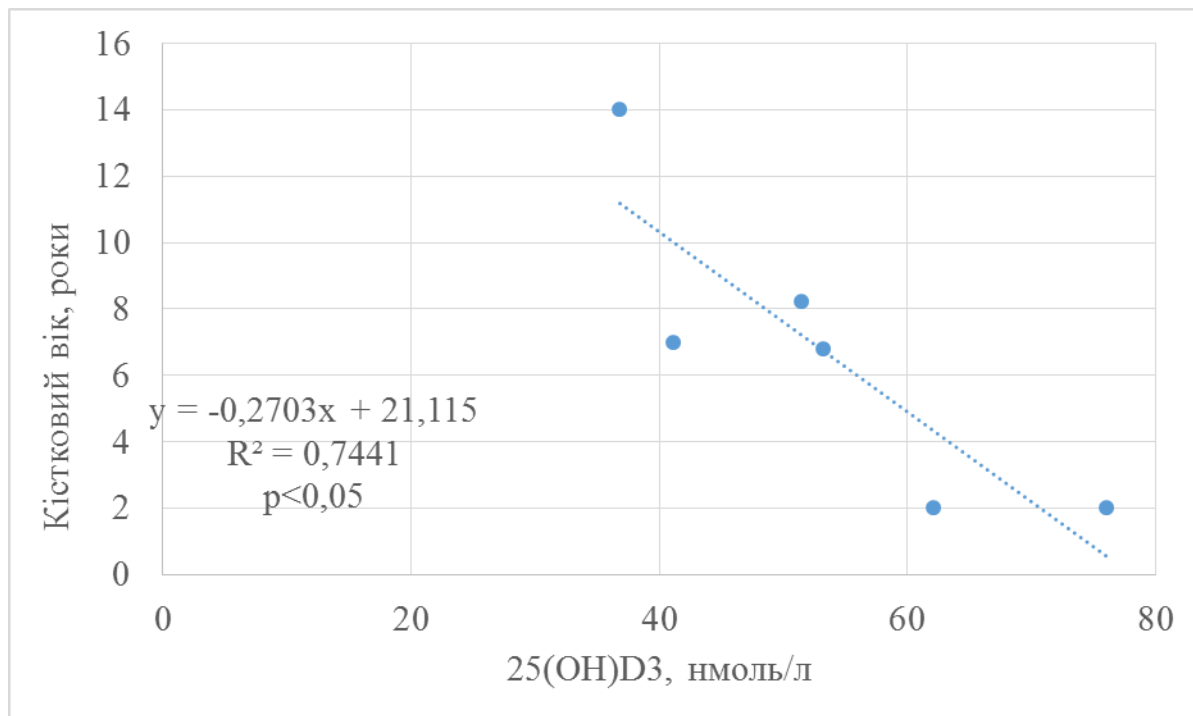


Рис. 17. Математична модель залежності КВ від рівня віт. D у крові дітей із СБНГР

Проведено регресійний аналіз між показниками рівня ІПЧР-1 у крові та показником ІМТ у крові дітей із СБНГР. При зростанні рівня ІПЧР-1 у крові відбувається підвищення показника ІМТ, що відображено рівнянням $y = 0,1568x + 6,1177$ ($p < 0,01$), коефіцієнт детермінації ($R^2 = 0,9614$) (рис. 18).

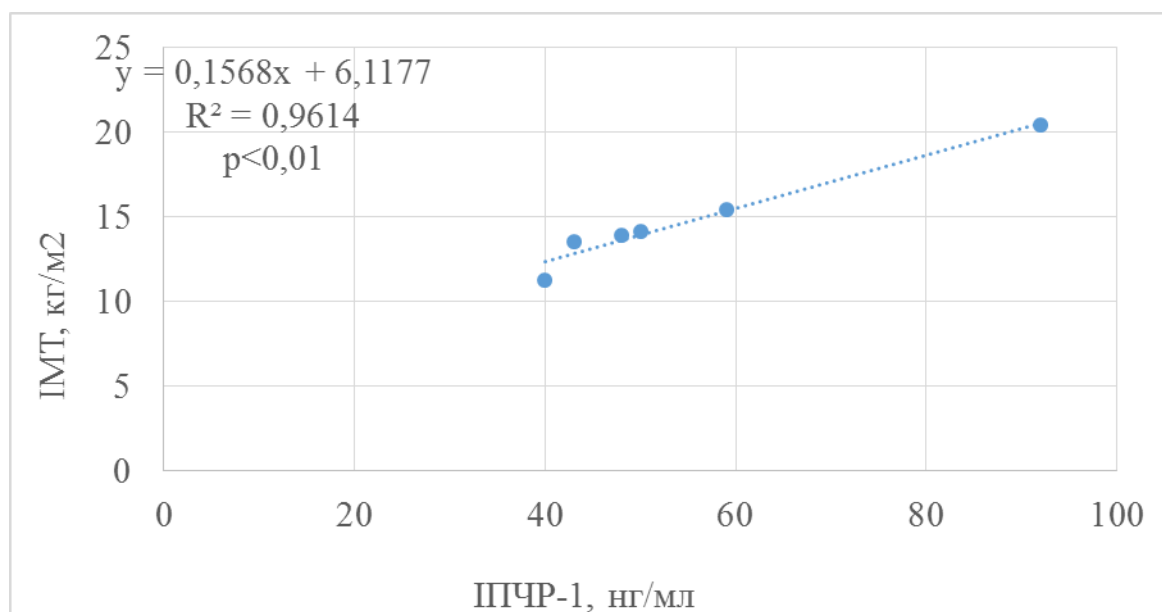


Рис. 18. Математична модель залежності ІМТ від рівня ІПЧР-1 у крові дітей із СБНГР

Вивчено наявність кореляційних зв'язків між окремими показниками у дітей із СБНГР та поєднанням генотипів G/G+T/T (поліморфізмів BsmI, TaqI відповідно). При проведенні кореляційного аналізу видно, що існує кореляційний зв'язок між рівнем віт. D та: ІМТ – прямий, сильний, значимий зв'язок ($r = +0,964$, $p < 0,05$); КВ – зворотний, середньої сили зв'язок ($r = -0,663$, $p < 0,1$); базальним рівнем ГР – прямий, сильний зв'язок ($r = +0,936$, $p < 0,1$); стимульованим рівнем ГР (клонідинова проба) – прямий, сильний зв'язок ($r = +0,895$, $p < 0,1$). Між рівнем ІПЧР-1 та базальним рівнем ГР – прямий, сильний, значимий зв'язок ($r = +0,971$, $p < 0,05$).

Проведено регресійний аналіз між показником ІМТ та рівнем віт. D у крові дітей із гомозиготним генотипом G/G +T/T та СБНГР. Встановлено, що при підвищенні вмісту віт. D зростає показник ІМТ, що відображено рівнянням $y = 0,1464x + 9,1472$ ($p < 0,05$), коефіцієнт детермінації (R^2) = 0,9305 (рис. 19).

Зіставлено частоту поєднання генотипів по всіх вивчених поліморфних локусах (поліморфізмів BsmI, TaqI та ApaI гена *VDR* та +1245 G/T (rs1800012) гена *COL1A1*) у дітей із СБНГР. Найбільш частим був генотип GATCACGG (23,53%), на другому місці знаходилося поєднання AACCAAGG – 17,65%.

Вивчено поліморфізми гена *VDR*, а саме: BsmI (rs1544410), TaqI (rs731236), ApaI (rs7975232), та поліморфізм гена колагену першого типу *COL1A1* +1245 G/T (rs1800012) у 36 дітей із ЗВУР та у контрольної групи дітей – практично здорових (47 пацієнтів).

Для з'ясування ролі поліморфізму гена *VDR* BsmI (rs1544410) при ЗВУР проаналізовано розподіл генотипів у пацієнтів та контрольної групи. Встановлено, що за наявності генотипу G/G ризик розвитку ЗВУР достовірно знижується, OR=0,23 (95%CI 0,09-0,58; $p < 0,01$); за умов наявності гетерозиготного поліморфізму G/A ризик достовірно високий, OR=3,47 (95%CI 1,35-8,93; $p < 0,05$). У групі пацієнтів, які народилися з ознаками ЗВУР, переважали гетерозиготи G/A (50,00%), а у контрольній групі – гомозиготи G/G (66,00%).

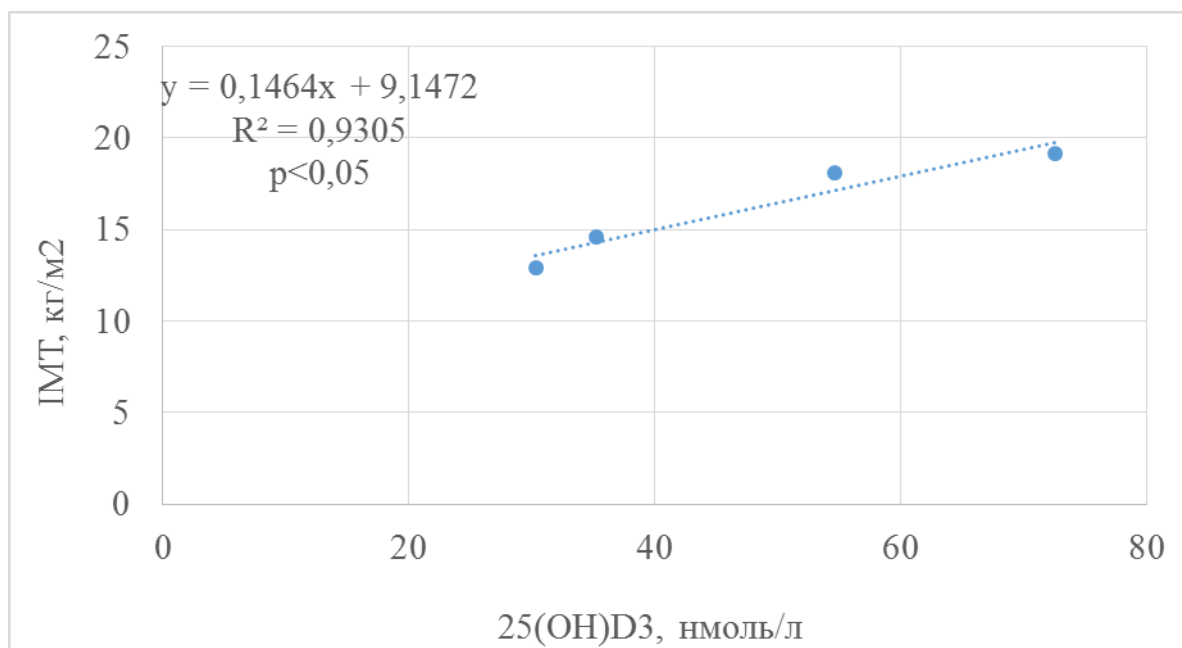


Рис. 19. Математична модель залежності показника ІМТ від рівня віт. D у крові дітей із гомозиготним генотипом G/G +T/T та СБНГР

При аналізі алелей у пацієнтів із ЗВУР отримані наступні дані: носійство патологічної алелі А поліморфного локусу rs1544410 BsmI гена *VDR* достовірно асоціюється з ризиком розвитку даної патології $OR=2,78$ (95%CI 1,42-5,45; $p<0,05$). Головним алелем у групі досліджуваних є алель G ($pG = 0,5556$). Частота мінорного алеля А у пацієнтів ($qA = 0,4444$) у 1,99 рази вища, ніж у групі здорових ($qA = 0,2234$).

У дітей-гомозигот А/А виявлено дефіцит віт. D ($43,23\pm0,72$ нмоль/л), а в дітей гетерозигот G/A ($57,08\pm0,66$ нмоль/л) та гомозигот G/G ($62,68\pm0,62$ нмоль/л) – його недостатність.

Для з'ясування ролі поліморфізму гена *VDR* TaqI (rs731236) за умов ЗВУР у обстежених дітей також проаналізовано розподіл генотипів. Показано, що за наявності генотипу Т/Т ризик розвитку даної патології достовірно знижується, $OR=0,23$ (95%CI 0,09-0,59; $p<0,01$); за умов наявності гетерозиготного поліморфізму Т/С ризик достовірно високий $OR=4,14$ (95%CI 1,59-10,77; $p<0,01$). У групі пацієнтів зі ЗВУР переважали гетерозиготи Т/С (52,78%), а у контрольній групі – гомозиготи Т/Т (68,10%).

При аналізі розподілу частот алелів даного поліморфізму в пацієнтів зі ЗВУР та контрольній групі визначено, що носійство патологічної алелі С поліморфного локусу rs731236 TaqI гена *VDR* достовірно асоціюється з ризиком розвитку ЗВУР $OR=2,50$ (95%CI 1,26-4,94; $p<0,01$). Головним алелем в групі досліджуваних є алель Т ($pT = 0,5972$), яка у 1,3 рази нижче, ніж у контрольній групі ($pT = 0,7872$).

Встановлено, що у дітей гомозигот С/С має місце дефіцит віт. D ($41,54\pm3,01$ нмоль/л), а в дітей гетерозигот Т/С ($56,48\pm4,99$ нмоль/л) та гомозигот Т/Т ($61,57\pm5,78$ нмоль/л) – його недостатність.

Для з'ясування ролі поліморфізму гена *VDR* ApaI (rs7975232) при ЗВУР вивчено розподіл генотипів у пацієнтів та дітей контрольної групи. У пацієнтів зі ЗВУР за наявності генотипу А/А ризик розвитку даної патології достовірно знижується, $OR=0,35$ (95%CI 0,13-0,94; $p<0,05$); за умов наявності гетерозиготного поліморфізму С/А ризик достовірно підвищується $OR=3,22$ (95%CI 1,29-7,99; $p<0,05$). У групі пацієнтів переважали гетерозиготи С/А (66,67%), а в контрольній групі – гомозиготи А/А (44,70%).

Дослідження розподілу частот алелів даного поліморфізму в дітей зі ЗВУР показало, що носійство патологічної алелі С поліморфного локусу ApaI (rs7975232) гена *VDR* асоціюється з ризиком розвитку ЗВУР, але не достовірно $OR=1,41$ (95%CI 0,75-2,64; $p=0,28$). Головним алелем в групі досліджуваних є алель А ($pA = 0,5556$).

Встановлено, що в дітей зі ЗВУР та гомозиготним генотипом А/А виявлено дефіцит віт. D ($46,18\pm1,07$ нмоль/л), а в дітей гетерозигот С/А ($58,44\pm4,11$ нмоль/л) та гомозигот С/С ($61,90\pm4,76$ нмоль/л) – його недостатність.

Для визначення ролі поліморфізму гена *COL1A1* +1245 G/T (rs1800012) при ЗВУР вивчено розподіл генотипів у пацієнтів дітей та контрольної групи. У пацієнтів зі ЗВУР за наявності генотипу G/G ризик розвитку даної патології знижується, але не достовірно $OR=0,62$ (95%CI 0,24-1,59; $p=0,32$); за умов наявності гетерозиготного поліморфізму G/T ризик високий, але не достовірний $OR=1,63$ (95%CI 0,63-4,19; $p=0,32$). У групі пацієнтів переважали гомозиготи G/G (66,67%), як і в контрольній групі (76,50%).

Носійство патологічної алелі Т поліморфного локусу +1245 G/T (rs1800012) гена *COL1A1* асоціюється з ризиком розвитку ЗВУР, але не достовірно $OR=1,50$ (95%CI 0,63-3,56; $p=0,36$). Головним алелем в групі досліджуваних є алель G ($pG = 0,8333$).

У дітей із патологічним гетерозиготним генотипом G/T ($50,25 \pm 5,41$ нмоль/л) та гомозигот G/G ($56,13 \pm 1,05$ нмоль/л) виявлено недостатність віт. D.

Проведені дослідження асоціації поліморфізму промотора та інтрона 1 гаплотипів гена *COL1A1* із підвищеним ризиком остеопорозу виявили, що T-алель поліморфізму +1245 G/T асоціюється зі зниженням мінеральної щільності кісткової тканини ($p=0,02$). Зроблено припущення, що алелі в ділянці Sp1 (+1245 G/T) взаємодіють з алелями в ділянці – 1997 G/T для регулювання мінеральної щільності кісткової тканини [Mann V. et al., 2001; Stewart T.L. et al., 2006]. У гетерозигот T/G виявлено менше неорганічних і більше органічних компонентів кістки, що впливають на міцність та її мінералізацію [Mann V. et al., 2001]. Біопсія кістки показала, що носії T/G мали нижчу мінералізацію та гетерогенність кісткової тканини порівняно з носіями G/G Sp1 *COL1A1*.

Дослідження поєднання двох поліморфізмів BsmI та TaqI гена *VDR* у дітей зі ЗВУР показало, що найбільшу частку дітей становили діти із поєднанням гетерозиготних поліморфізмів G/A (BsmI) +T/C (TaqI) – 51,72%; на другому місці – гомозиготи по гену *VDR* (G/G (BsmI) +T/T (TaqI) – 31,04%; та третьому місці пацієнти – гомозиготи по гену *VDR* A/A (BsmI) та гомозиготного варіанту C/C (TaqI) – 17,24%.

Вивчено наявність кореляційних зв'язків між окремими показниками у дітей зі ЗВУР та гетерозиготним генотипом G/A+T/C (поліморфізмів BsmI, TaqI гена *VDR*) та виявлено між базальним рівнем ГР у крові та рівнем ТТГ у крові – прямий, середньої сили, значимий зв'язок ($r = +0,553$, $p < 0,05$).

Проведено регресійний аналіз між показниками ІМТ та рівнем стимульованого ГР. При зростанні ІМТ рівень стимульованого гормону росту знижується, що відображено рівнянням $y = -0,683x + 22,31$ ($p < 0,05$) коефіцієнт детермінації ($R^2 = 0,2658$) (рис. 20).

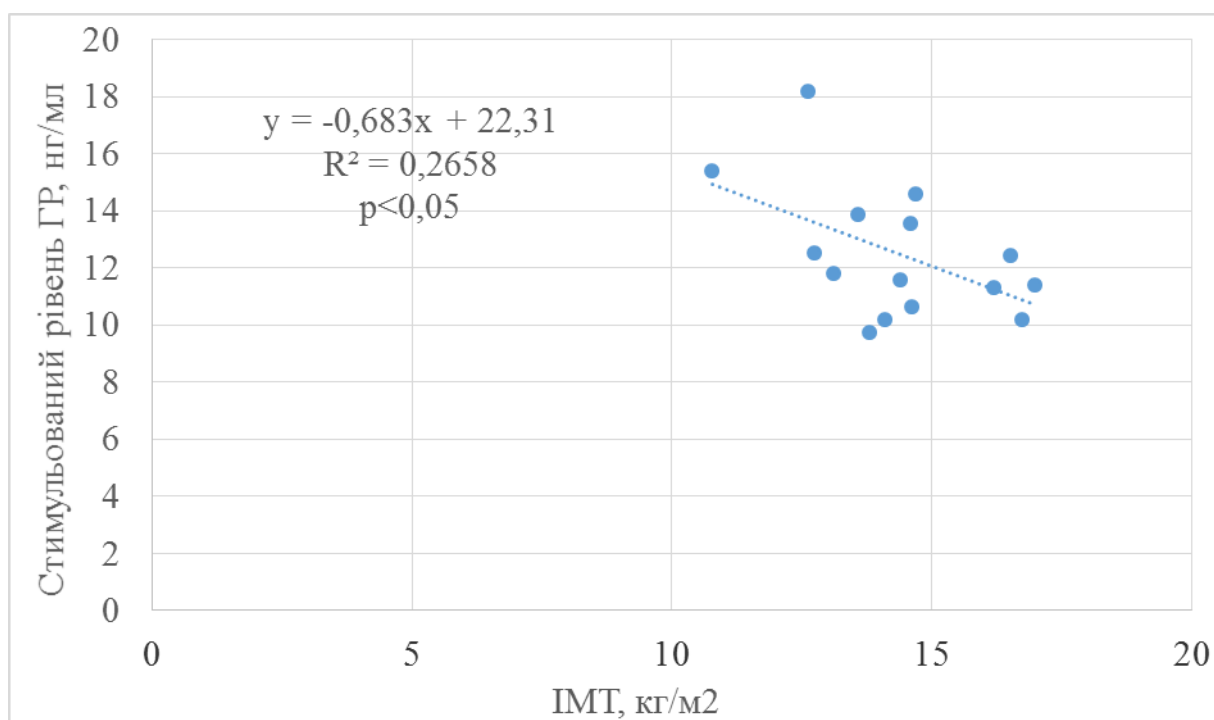


Рис. 20. Математична модель залежності показника стимульованого рівня ГР від ІМТ у дітей зі ЗВУР та гетерозиготним генотипом G/A+T/C (поліморфізмів BsmI, TaqI гена *VDR*)

Вивчено наявність кореляційних зв'язків між окремими показниками у дітей зі ЗВУР та поєднанням гомозиготних поліморфізмів гена *VDR* G/G+T/T (поліморфізмів BsmI, TaqI).

Доведено існування кореляційних зв'язків між рівнем віт. D та: Ht-SDS – прямий, помірної сили зв'язок ($r = +0,421$, $p < 0,1$); стимульованим рівнем ГР у крові – прямий, помірної сили зв'язок ($r = +0,322$, $p < 0,1$). Між стимульованим рівнем ГР у крові та: базальним рівнем ГР у крові – зворотний, сильний, значимий зв'язок ($r = -0,768$, $p < 0,05$); ІМТ – прямий, сильний зв'язок ($r = +0,720$, $p < 0,1$).

Проведено регресійний аналіз між стимульованим показником ГР та ІМТ. При зростанні стимульованого рівня ГР відбувається збільшення показника ІМТ, що відображено рівнянням $y = 0,8988x - 0,079$ ($p < 0,05$) коефіцієнт детермінації ($R^2 = 0,5183$) (рис. 21).

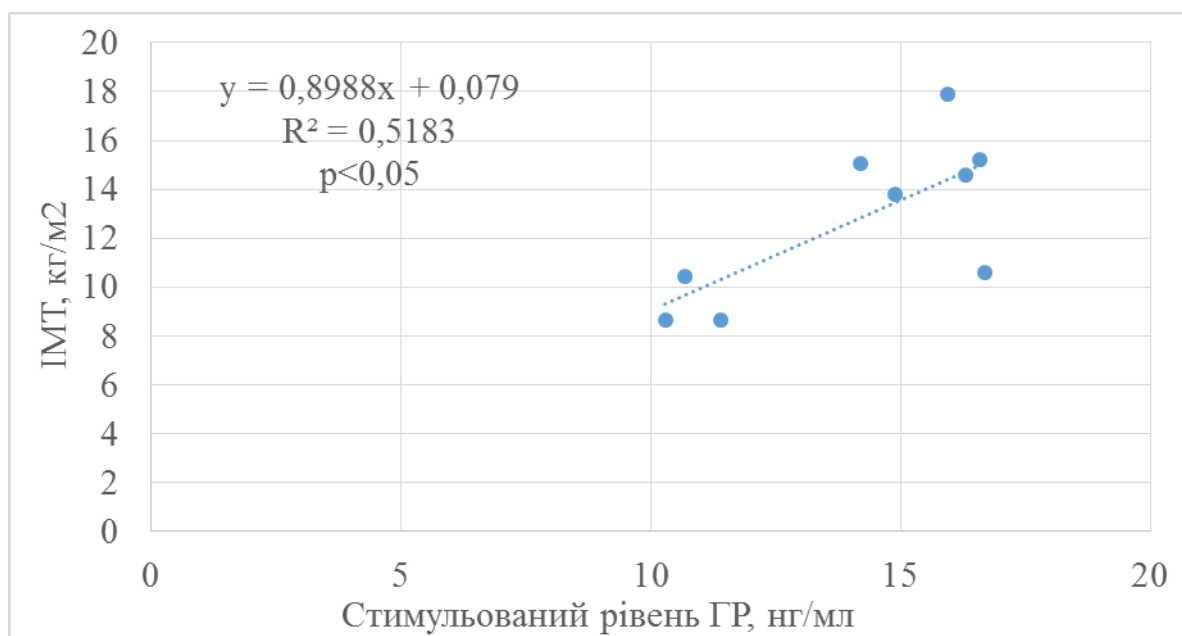


Рис. 21. Математична модель залежності показника ІМТ від рівня стимульованого рівня ГР у крові дітей зі ЗВУР та поєднанням гомозиготних поліморфізмів гена *VDR* G/G+T/T (поліморфізмів BsmI, TaqI)

Встановлено кореляційні зв'язки між окремими показниками у дітей зі ЗВУР та поєднанням генотипів A/A+C/C (поліморфізмів BsmI, TaqI відповідно) та доведено, що існує кореляційний зв'язок між рівнем віт. D та: ІМТ – прямий, сильний зв'язок ($r = +0,819$, $p < 0,1$); базальним рівнем ГР – прямий, сильний зв'язок ($r = +0,731$, $p < 0,1$). Між рівнем ПЧР-1 та: показником Ht-SDS – прямий, середньої сили зв'язок ($r = +0,553$, $p < 0,1$); стимульованим рівнем ГР (клонідинова проба) – прямий, середньої сили зв'язок ($r = +0,523$, $p < 0,1$). Між KB та Ht-SDS – зворотний, сильний зв'язок ($r = -0,800$, $p < 0,1$). Між показником ІМТ та базальним рівнем ГР – зворотний, сильний зв'язок ($r = -0,788$, $p < 0,1$). Між показником Ht-SDS та віком хворого – зворотний, сильний зв'язок ($r = -0,827$, $p < 0,1$).

Проведено регресійний аналіз між показником рівня ПЧР-1 у крові та KB. При зростанні KB рівень ПЧР-1 знижується, що відображено рівнянням $y = -15,019x + 141,57$ ($p < 0,05$), коефіцієнт детермінації ($R^2 = 0,762$) (рис. 22).

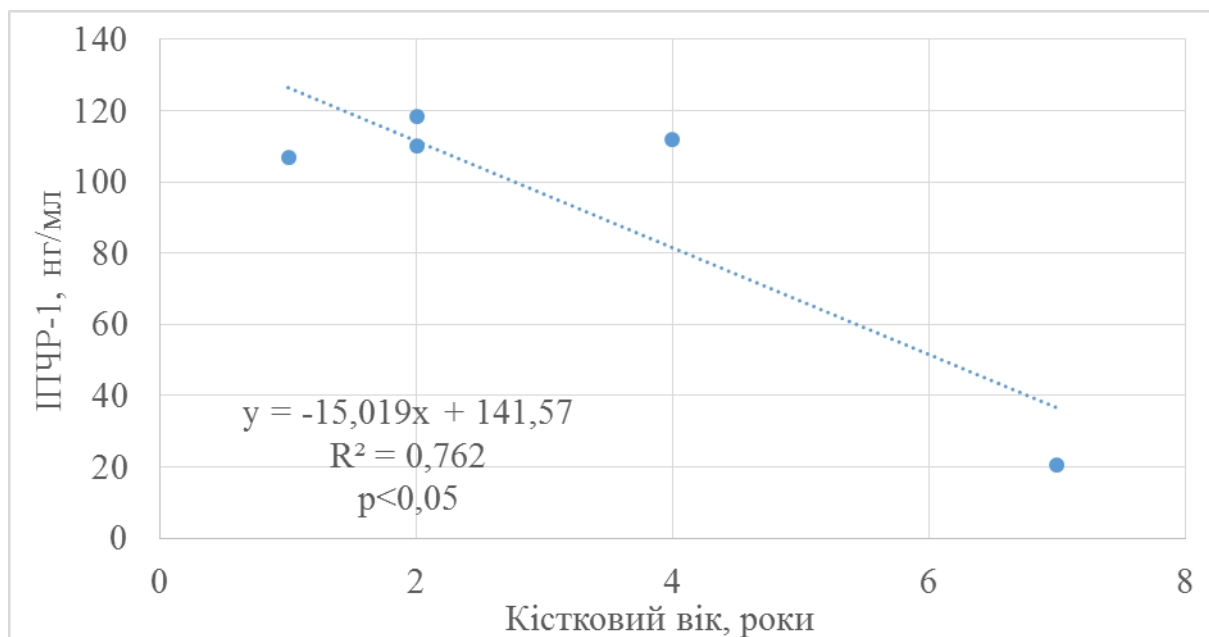


Рис. 22. Математична модель залежності рівня ПТЧР-1 від КВ у дітей зі ЗВУР та поєднанням генотипів А/А(поліморфізму BsmI) + С/С (поліморфізму TaqI)

Зіставлено частоту поєднання генотипів по всіх вивчених поліморфних локусах (поліморфізмів BsmI, TaqI та ApaI гена *VDR* та +1245 G/T (rs1800012) гена *COL1A1*) у дітей зі ЗВУР та показано, що найбільш частим був генотип GATCACGG (30,54%), на другому місці знаходилися поєднання AACCAAGG– 11,10% та GATCACGT – 11,10%.

Поліморфізми BsmI, ApaI і TaqI у 3'-нетрансльованій ділянці гена *VDR* пов'язані з регуляцією стабільності й періоду напівжиття РНК і призводять до кращої відповіді на віт. D у тканині-мішені [Infantino C. et al., 2022]. Також відомо, що поліморфізм BsmI регулює рівень остеокальцину в крові, що впливає на рівень віт. D у крові, а отже, і на ріст людини [Yang D. et al., 2018], що спостерігається і в нашому дослідженні – у всіх дітей має місце знижений вміст віт. D у крові.

Отже, можна підсумувати, що взаємодія між віт. D, ГР та ПТЧР-1, безумовно, має велике значення у процесах росту дитини та дозрівання скелета. Проведені дослідження у дітей із різними формами низькорослості, свідчать про наявність тісного зв'язку між рівнем віт. D та віссю ГР/ПТЧР-1. Наявність у більшості пацієнтів із різними формами низькорослості гіповітамінозу D зумовлює доцільність брати до уваги рівень віт. D у крові при лікуванні та моніторингу пацієнтів із низьким ростом. При проведенні діагностики та лікування різних форм низькорослості потрібно насамперед оцінити рівень віт. D у крові досліджуваних для коректної оцінки вісі ГР/ПТЧР-1.

На основі проведених молекулярно-генетичних досліджень, окрім оцінки ризику розвитку різних форм низькорослості, нами вперше розроблений алгоритм діагностики різних форм низькорослості (рис. 23), який базується на даних росту при народженні та наявності стигм дизембріогенезу, а також рівнях стимульованого ГР та ПТЧР-1 у крові пацієнтів із урахуванням поліморфізмів гена *VDR* (BsmI, ApaI, TaqI), що є актуальним і важливим як у науковому, так і в практичному значенні.

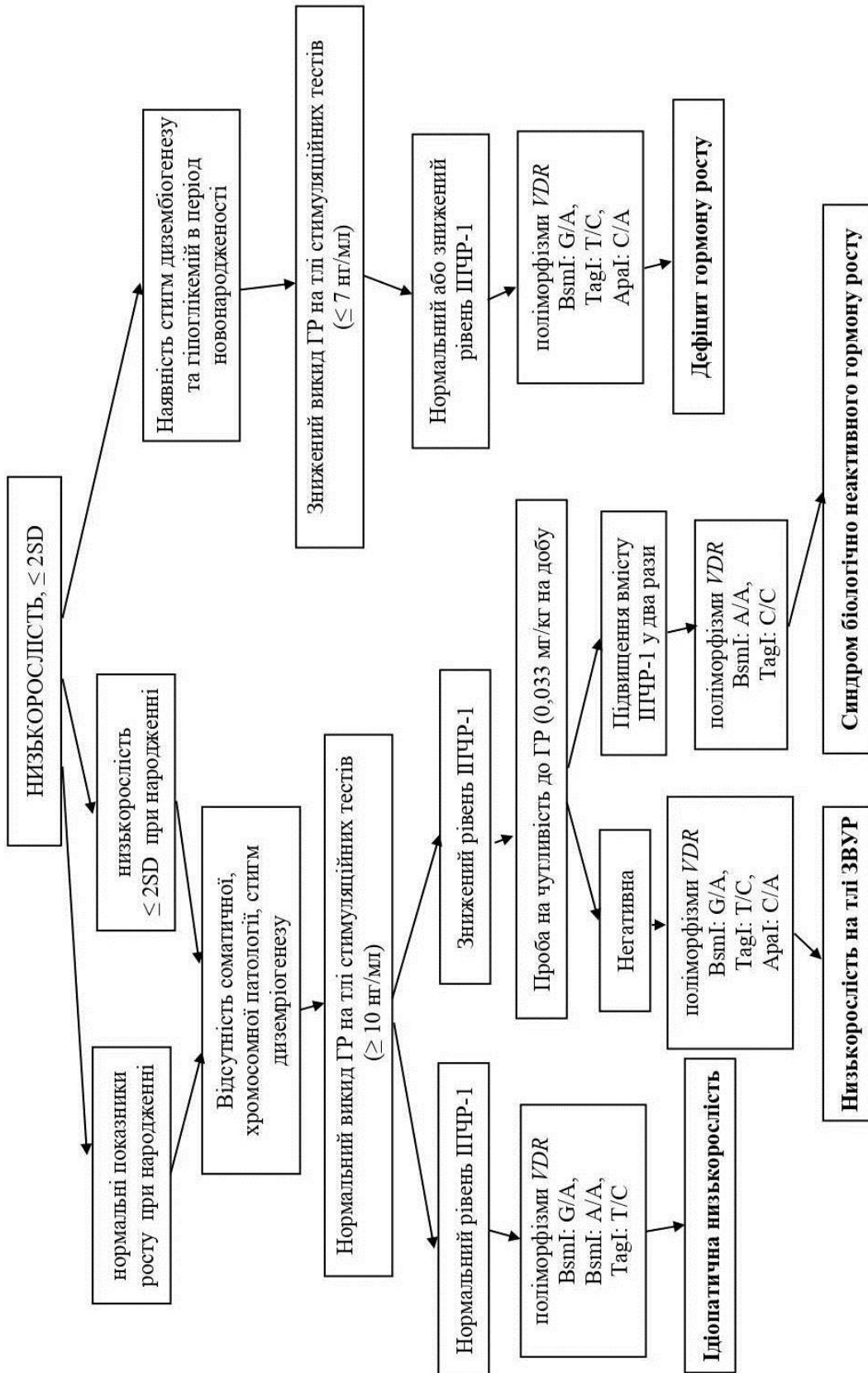


Рис. 23. Алгоритм діагностики різних форм низькорослості

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі запропоновано сучасне вирішення науково-практичної проблеми дитячої ендокринології – підвищення ефективності медичної допомоги дітям із різними формами низькорослості на підставі вивчення взаємодії вісі гормон росту/інсуліноподібний чинник росту-1/вітамін D та аналізу поліморфізмів гена *VDR* (*BsmI* (rs1544410), *TaqI* (rs731236), та *ApaI* (rs7975232)) та гена *COL1A1* (+1245 G/T (rs1800012)) у плазмі крові. Рекомендовано новий підхід для оцінки ризику розвитку різних форм низькорослості (дефіциту ГР, ІПН, СБНГР, затримки росту на тлі ЗВУР).

1. Гіповітаміноз D виявлено у переважної кількості дітей із затримкою росту (90,4%). Дефіцит віт. D встановлений у 48,8% дітей з ідіопатичною низькорослістю, у 45,2% дітей з дефіцитом гормону росту, при СБНГР та ЗВУР – у 47,1% та 25,0% пацієнтів відповідно. Недостатність віт D спостерігали у 75,0%, 41,2%, 40,5% та 39,0% пацієнтів зі ЗВУР, СБНГР, ДГР та ІПН відповідно.

2. Встановлено значний взаємозв'язок вісі ГР/ІПЧР-1 та рівня віт. D – чим більший гіповітаміноз D, тим сильніша залежність показників.

Поєднання дефіциту гормону росту та віт. D супроводжується прямим кореляційним зв'язком стимульованого рівня ГР з ІПЧР-1 (сильний, високозначимий – +0,795, $p < 0,01$) та з рівнем віт. D (середньої сили, значимий +0,573, $p < 0,05$). Дефіцит гормону росту та недостатність віт. D супроводжується прямим кореляційним зв'язком між ІПЧР-1 та базальним рівнем ГР (середньої сили, значимий, +0,562, $p < 0,05$).

У пацієнтів з ідіопатичною низькорослістю та дефіцитом віт. D стимульований рівень ГР має прямі, значимі кореляційні зв'язки з рівнем ІПЧР-1 (помірної сили – +0,470, $p < 0,05$) та з рівнем віт. D (середньої сили – +0,573, $p < 0,05$); крім того встановлений прямий, значимий кореляційний зв'язок між рівнями ІПЧР-1 і віт. D (середньої сили – +0,516, $p < 0,05$).

3. Ризик розвитку дефіциту гормону росту достовірно підвищується за наявності гетерозиготних поліморфізмів гена *VDR* (*BsmI*: G/A (OR=2,98; 95%CI 1,20-7,37; $p < 0,05$); *TagI*: T/C (OR=4,07; 95%CI 1,61-10,29); *ApaI*: C/A (OR=4,03; 95%CI 1,65-9,82; $p < 0,01$)). При поєднанні даних гетерозигот виявлено достовірні кореляційні зв'язки між рівнем ІПЧР-1 та стимульованим рівнем ГР ($R^2 = 0,3194$, $p < 0,01$) та рівнем ІПЧР-1 та кістковим віком ($R^2 = 0,7144$, $p < 0,01$). При проведенні кореляційного аналізу у дітей з дефіцитом ГР та гомозиготним патологічним генотипом A/A (*BsmI*) + C/C (*TagI*) знайдено прямі кореляційні зв'язки між рівнем віт. D та кістковим віком, рівнем ІПЧР-1, стимульованим та базальним рівнями ГР, що вказує на тісний взаємозв'язок між віт. D та факторами відповідальними за зріст дитини.

4. Ризик розвитку ідіопатичної низькорослості достовірно підвищується за наявності гетерозиготних поліморфізмів (*BsmI*: G/A (OR=3,44; 95%CI 1,38-8,55; $p < 0,01$); *TagI*: T/C (OR=6,41; 95%CI 2,49-16,49; $p < 0,01$) та за наявності патологічного гомозиготного поліморфізму *BsmI* A/A (OR=4,36; 95%CI 1,41-13,48; $p < 0,05$). При проведенні кореляційного аналізу у дітей із ІПН та всіма гетерозиготними поліморфізмами, що вивчалися, а саме: G/A+T/C+A/C (поліморфізмів *BsmI*, *TaqI* та *ApaI* відповідно) та генотипом G/T (поліморфізму +1245 G/T гена *COL1A1*) знайдено прямі зв'язки між рівнем віт. D та показником Ht-SDS, кістковим віком, базальним та стимульованим рівнем ГР,

рівнем ІПЧР-1. Крім того, встановлений прямий зв'язок між рівнем ІПЧР-1 та показником Ht-SDS, кістковим віком, рівнем стимульованого ГР.

5. Ризик розвитку СБНГР достовірно підвищується за наявності гомозиготних патологічних поліморфізмів (BsmI: A/A гена *VDR* (OR=4,58; 95%CI 1,18-17,85; $p<0,05$) та TaqI: C/C гена *VDR* (OR=4,58; 95%CI 1,18-17,85; $p<0,05$). При поєднанні гомозиготних патологічних поліморфізмів гена *VDR* A/A+C/C (BsmI, TaqI) із наявністю СБНГР знайдено кореляційні зв'язки між рівнем віт. D та віком хворого, рівнем стимульованого ГР у крові, показником Ht-SDS, кістковим віком, базальним рівнем ГР, ІПЧР-1.

6. За наявності гетерозиготних патологічних поліморфізмів (BsmI: G/A гена *VDR* (OR= 3,47; 95%CI 1,35-8,93; $p<0,05$); TaqI: T/C гена *VDR* (OR=4,14; 95%CI 1,59-10,77; $p<0,01$) та ApaI: A/C гена *VDR* (OR=3,22; 95%CI 1,29-7,99; $p<0,05$) ризик низькорослості на тлі ЗВУР достовірно зростає.

При поєднанні гомозиготних патологічних поліморфізмів гена *VDR* A/A+C/C (BsmI, TaqI) із наявністю ЗВУР знайдено кореляційні зв'язки між рівнем віт. D та ІМТ, кістковим віком, базальним рівнем ГР.

7. Встановлено відсутність достовірного впливу гена *COL1A1* (+1245 G/T) на ризик розвитку дефіциту гормону росту, ідіопатичної низькорослості, СБНГР та затримку росту на тлі ЗВУР. Також не встановлено участі поліморфізмів гена *VDR* (ApaI) у виникненні ідіопатичної низькорослості, СБНГР та затримку росту у пацієнтів на тлі ЗВУР. У пацієнтів із дефіцитом ГР, ідіопатичною низькорослістю, СБНГР та ЗВУР найчастішим поєднанням гена *COL1A1* та поліморфізмів гена *VDR* були: G/A (BsmI)+ T/C (TaqI)+ A/C (ApaI)+ G/G (+1245 G/T) – відповідно у 38,12%, 29,26%, 23,53% та 30,54% випадках.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Наявність у більшості пацієнтів із різними формами низькорослості гіповітамінозу D різного ступеня зумовлює необхідність враховувати вміст віт. D при лікуванні та моніторингу пацієнтів із низьким зростом.

2. Виявлені прямі достовірні кореляційні зв'язки між ІПЧР-1, ГР, віт. D вказують на їх тісну взаємодію, тому необхідно перед аналізом вісі ГР/ІПЧР-1 оцінити вміст віт. D у крові пацієнтів із різними формами низькорослості.

3. Діти із наявністю поєднання гетерозиготних поліморфізмів гена *VDR* BsmI та TagI та ApaI мають вірогідно високий ризик розвитку дефіциту ГР, що необхідно враховувати при консультуванні родин, в яких вже є випадки низькорослості.

4. У пацієнтів із наявністю патологічного гомозиготного поліморфізму BsmI (A/A) або гетерозиготного поліморфізму BsmI (G/A) у поєднанні із гетерозиготним поліморфізмом TagI (T/C) існує високий ризик розвитку ІПН, що необхідно враховувати при діагностиці даної патології.

5. За наявності у низькорослих дітей поєднання патологічних поліморфізмів гена *VDR*, а саме BsmI (A/A) та TaqI (C/C) може вказувати на наявність СБНГР, що доцільно враховувати при підозрі на дану патологію та використовувати як допоміжний засіб у діагностиці.

6. У пацієнтів із ЗВУР існує високий ризик розвитку низького росту за умов наявності гетерозиготних поліморфізмів гена *VDR*, а саме BsmI та TagI та ApaI, що можна

враховувати при народженні дітей із даною патологією для прогнозування розвитку затримки росту в пацієнтів та раннього адекватного лікування.

7. У популяції обстежених дітей на поліморфізм (+1245 G/T (rs1800012)) гена *COL1A1* виявлено, що лише 2,21% є носіями патологічного гомозиготного поліморфізму G/G. Носіями гетерозиготного поліморфізму G/T є 33,09% пацієнтів, які мають дефіцит віт. D у дітей із різними формами низькорослості, що потребує вчасної корекції останнього для профілактики остеопорозу в дорослому віці.

8. Розроблено алгоритм діагностики різних форм низькорослості із урахуванням поліморфізмів гена *VDR* (BsmI, ApaI, TaqI), що можна використовувати як при діагностиці, так і при проведенні медико-генетичного консультування дітей із даною патологією.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Ризничук МО. Вітамін D та окремі показники росту у дітей із різними формами низькорослості. Клінічна та експериментальна патологія. 2024; 23(88): 60-5. doi: 10.24061/1727-4338. XXIII.2.88.2024.10

2. Ризничук МО. Поліморфізм +1245G>T гена *COL1A1* у дітей із ідіопатичною низькорослістю. Вісник проблем біології і медицини. 2024; 3(174): 367-374. doi 10.29254/2077-4214-2024-3-174-367-374

3. Ризничук МО. Показники росту та обміну вітаміну D залежно від поліморфізму +1245G>T гена *COL1A1* у дітей із ідіопатичною низькорослістю. Україна. Здоров'я нації. 2024; 3(77): 126-131. doi <https://doi.org/10.32782/2077-6594/2024.3/20>

4. Bolshova OV, Ryznychuk MA, Kvachenjuk DA. Analysis of the vitamin D receptor BSMI gene polymorphism in children with growth hormone deficiency. Wiad Lek. 2021; 74(3p.I): 498-503, doi: 10.36740/WLek202103121 (Особистий внесок – участь в обстеженні хворих та формуванні груп, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до друку).

5. Большова ОВ, Спринчук НА, Кваченюк ДА, Музь НМ, Ризничук МО, Лукашук ІВ, Маліновська ТМ, Самсон ОЯ, Вишневіська ОА, Пахомова ВГ. Взаємозв'язок системи гормон росту/інсуліноподібний чинник росту-1 та вітаміну D у дітей із низькорослістю. Репродуктивна ендокринологія. 2021. 1-2: 34-38. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2022.63.34-38> (Особистий внесок – участь в обстеженні хворих, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до друку).

6. Большова ОВ, Ризничук МО, Кваченюк ДА. Участь гена рецептора вітаміну D в ідіопатичній низькорослості. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2023; 19(1): 21-26. doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.1.2023.1236> (Особистий внесок – обстеження хворих, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до друку).

7. Большова ОВ, Кваченюк ДА, Ризничук МО. Система гормон росту/інсуліноподібний чинник росту-1 та вміст вітаміну D у дітей із соматотропною недостатністю. Ендокринологія. 2023; 28(1): 67-74. doi: 10.31793/1680-1466.2023.28-1.67 (Особистий внесок – участь в обстеженні хворих, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до друку).

8. Большова ОВ, Ризничук МО, Кваченюк ДА, Спринчук НА, Лукашук ІВ, Пахомова ВГ та ін. Оцінка ризику розвитку соматотропної недостатності залежно від розподілу частот алелей і генотипів поліморфного локусу rs1544410 BsmI гена рецептора вітаміну D. Сучасна педіатрія. Україна. 2023. 1(129): 16-22. <https://doi.org/10.15574/SP.2023.129.16> (Особистий внесок – клінічне обстеження хворих, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до друку).

9. Bolshova O, Ryznychuk M, Kvachenyuk D. TaqI polymorphism of the vitamin D receptor gene in children with growth hormone deficiency. International journal of endocrinology (Ukraine). 2023. 19(4), 249-253. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.4.2023.1280> (Особистий внесок – спостереження пацієнтів в динаміці, антропометричне обстеження, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів).

10. Ryznychuk M, Bolshova O, Kvachenyuk D, Sprinchuk N, Malinovska T. Genetic features of children with idiopathic short stature. WiadLek. 2023; 76(2): 320-325. doi: 10.36740/Wied.Lek202302111 (Особистий внесок – участь в обстеженні хворих, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до друку).

11. Большова ОВ, Ризничук МО. Ідіопатична низькорослість: особливості поліморфізму TaqI гена VDR рецептора вітаміну D. Сучасна педіатрія. Україна. 2023; 8(136): 14-18. doi: 10.15574/SP.2023.136.14 (Особистий внесок – спостереження пацієнтів в динаміці, антропометричне обстеження, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів).

12. Ризничук МО, Большова ОВ. Показники росту та вміст вітаміну D у дітей з ідіопатичною низькорослістю залежно від варіантів генотипу поліморфізму TaqI гена VDR. Міжнародний ендокринологічний журнал (Україна). 2024; 20(1): 48–52. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.1.2024.1357> (Особистий внесок – клінічне обстеження хворих, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до друку).

13. Ризничук МО, Большова ОВ. Аналіз поліморфізму TaqI гена VDR рецептора вітаміну D у дітей із соматотропною недостатністю. Ендокринологія. 2024; 29(1): 434-439. doi: 10.31793/1680-1466.2024.29-1.25 (Особистий внесок – участь в обстеженні хворих, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до друку).

14. Ризничук МО, Кваченюк ДА, Большова ОВ. Дефіцит гормону росту та вітамін D. Ендокринологія. 2024; 29(2): 155-161. doi: 10.31793/1680-1466.2024.30-2.155 (Особистий внесок – спостереження пацієнтів в динаміці, антропометричне обстеження, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів).

15. Ризничук МО. Статус вітаміну D у дітей із ідіопатичною низькорослістю. Сучасна педіатрія. 2024; 5(141): 49-54. doi: 10.15574/SP.2024.5(141).4954

16. Ризничук МО. Аналіз показників росту та обміну вітаміну D залежно від поліморфізму +1245G>T гена COL1A1 в дітей із дефіцитом гормону росту. Ендокринологія. 2024; 29(3): 247-253. doi: <https://doi.org/10.31793/1680-1466.2024.29-3.247>.

17. Ризничук МО, Кваченюк ДА. Поліморфізм +1245G>T гена COL1A1 у дітей із дефіцитом гормону росту. Фізіологічний журнал. 2024; 69 (6): 42-48. (Особистий внесок – спостереження пацієнтів в динаміці, антропометричне обстеження, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів).

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

18. Большова ОВ, Ризничук МО, Кваченюк ДА. Метаболізм вітаміну D у дітей із затримкою зросту. Сучасна педіатрія. 2019; 7(103): 50-57. doi:10.15574/SP.2019.103.50 (Особистий внесок – вивчення літератури за темою, участь в аналізі матеріалів, підготовка матеріалу до друку).

19. Большова ОВ, Музь НМ, Кваченюк ДА, Ризничук МО. Рівень вітаміну D у дітей з затримкою внутрішньоутробного розвитку на тлі нормосоматотропіемії. Міжнародний ендокринологічний журнал 2020; 2(16): 30-36, doi: 10.22141/2224-0721.16.2.2020.201294 (Особистий внесок – участь в обстеженні хворих, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до друку).

20. Большова ОВ, Музь НМ, Кваченюк ДА, Ризничук МО. Взаємозв'язок стану системи гормон росту/ростові фактори, рівнів вітаміну D та показників зросту в дітей із затримкою внутрішньоутробного розвитку. Ендокринологія. 2021; 26(1): 21-30. doi: 10.31793/1680-1466.2021.26-1.21. (Особистий внесок – участь в обстеженні хворих, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів).

21. Большова ОВ, Музь НМ, Кваченюк ДА, Ризничук МО. Патент. Спосіб лікування низькорослості у осіб препубертатного віку із затримкою внутрішньоутробного розвитку: пат. 143159 Україна. No u202001200; заявл. 24.02.2020; опубл. 10.07.2020, Бюл. № 13 (Особистий внесок – участь у патентному пошуку і дослідженні, оформленні заявки).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

22. Большова ОВ, Ризничук МО, Кваченюк ДА. Аналіз поліморфного локусу rs1544410 *BSMI* гена рецептора вітаміну D *VDR* у дітей із соматотропною недостатністю. II International Scientific and Theoretical Conference The driving force of science and trends in its development. Coventry, United Kingdom. 2021 August 20. V.2. P. 87-89. (Особистий внесок – участь в обстеженні хворих, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до публікації).

23. Ризничук МО, Кваченюк ДА. Особливості метаболізму вітаміну D у дітей із затримкою зросту. Матеріали VII Міжнародної науково-практичної конференції “Goal and role of world science in modernity”, 09-10 березня 2020 р., Гельсінкі, Фінляндія. С. 19-20. (Особистий внесок – участь в обстеженні хворих, аналіз літератури за темою, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до публікації).

24. Большова ОВ, Ризничук МО, Кваченюк ДА. Рівень вітаміну D у дітей із соматотропною недостатністю залежно від поліморфізму гена рецептора вітаміну D *VDR* *BsmI*. The 2 nd International scientific and practical conference – Topical issues of modern science, society and education (September 5-7, 2021) SPC – Sciconf.com.ua, Kharkiv, Ukraine. 2021. С. 64-67. (Особистий внесок – участь в обстеженні хворих, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до публікації).

25. Ризничук МО, Большова ОВ, Кваченюк ДА. Ідіопатична низькорослість у дітей: особливості обміну вітаміну D залежно від поліморфізму гена *VDR* рецептора вітаміну D. Розвиток природничих наук як основа новітніх досягнень у медицині: матеріали II науково-практичної інтернет-конференції, м. Чернівці, 22 червня 2022 р. / за ред. В.І. Федіва – Чернівці: БДМУ, 2022. – С. 115-116. (Особистий внесок – участь в обстеженні

хворих, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до публікації).

26. Ризничук МО, Большова ОВ, Кваченюк ДА. Соматотропна недостатність у дітей: аналіз генотипу залежно від поліморфізму TaqI гена VDR рецептора вітаміну D. Розвиток природничих наук як основа новітніх досягнень у медицині: матеріали III науково-практичної інтернет-конференції, м. Чернівці, 21 червня 2023 р. / за ред. В. І. Федіва – Чернівці: БДМУ, 2023. – 455 с. (Особистий внесок – участь в обстеженні хворих, аналіз ауksіологічних показників, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до публікації).

27. Большова ОВ, Ризничук МО, Кваченюк ДА. Показники зросту в дітей із соматотропною недостатністю залежно від поліморфізму гена рецептора вітаміну D VDR BsmI, XV Конгрес педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії», 12-13 жовтня 2021 р., С. 26. (Особистий внесок – статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до публікації).

28. Ризничук МО. Вплив поліморфізму гена рецептора вітаміну D VDR BSMI на показники зросту в дітей із соматотропною недостатністю. «Актуальні питання фізіології, патології та організації медичного забезпечення дітей шкільного віку та підлітків» Матеріали науково-практичної онлайн-конференції з міжнародною участю, присвяченої 30-річчю Національної академії медичних наук України (м. Харків, 15-16 листопада 2023 року). 2023. № 1-2. С. 43.

29. Ризничук МО. Аналіз поліморфного локусу rs1544410 BsmI гена рецептора вітаміну D VDR у групі хворих із недостатністю соматотропного гормону. International scientific-practical conference “Current issues of science, education and society”: conference proceedings (Tampere, Finland, November 14, 2023). Tampere, Finland: Scholarly Publisher ICSSH, 2023. 77-78.

30. Ryznychuk MO. Association of vitamin D receptor Apa I rs7975232 polymorphism with growth hormone deficiency in children. 57TH ESHG conference POSTER ID EP05.014 European Human Genetics Conference 2024, June 1-4, 2024, Berlin, Germany.

31. Ризничук МО. Поліморфізм гена VDR рецептора вітаміну D у дітей із ідіопатичною низькорослістю. Розвиток природничих наук як основа новітніх досягнень у медицині: матеріали IV науково-практичної інтернет-конференції, м. Чернівці, 19 червня 2024 р. / за ред. В. І. Федіва – Чернівці: БДМУ, 2024. 96-98.

32. Ryznychuk MA, Bolshova OV. Involvement of the vitamin D receptor gene in children with growth hormone deficiency. 26th European Congress of Endocrinology. 11 May 2024 - 14 May 2024. Stockholm, Sweden. Vol.99 EP26 | doi: 10.1530/endoabs.99.EP26 (Особистий внесок – участь в обстеженні хворих, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до подання).

33. Ризничук МО. Обмін вітаміну D у дітей із дефіцитом гормону росту залежно від поліморфізму +1245G&T гена COL1A1. Integration of Education, Science and Business in Modern Environment: Summer Debates: Proceedings of the 6th International Scientific and Practical Internet Conference, August 1-2, 2024, Dnipro, Ukraine. С. 234-235.

34. Ризничук МО. Різні форми низькорослості та обмін вітаміну D у дітей. Міжнародну науково-практичну конференцію “Сучасні тенденції та перспективи розвитку науки, освіти і технологій”, 27 липня 2024 року м. Полтава, Україна, С. 41-43.

35. Ризничук МО. Обмін вітаміну D у дітей із ідіопатичною низькорослістю залежно від поліморфізму +1245 G>T гена *COL1A1* XXXII International scientific and practical conference «Global Trends and Direction of Scientific Research Development». (July 31-August 2, 2024) Hamburg, Germany. International Scientific Unity, 2024. С. 136-138.

36. Ризничук МО. Поліморфізм гена *COL1A1* у пацієнтів препубертатного віку із ідіопатичною низькорослістю current challenges of science and education Proceedings of XII International Scientific and Practical Conference Berlin, Germany 29-31 July 2024, С. 66-68.

37. Ризничук МО. Обмін вітаміну D за умов ідіопатичної низькорослості у дітей. XXXI Міжнародна науково-практична конференція «Problems of training a modern specialist: theory, history, practice», August 05-07, 2024, Sofia, Bulgaria. С. 144-146.

38. Ризничук МО. Обмін вітаміну D у дітей із дефіцитом гормону росту. Науково-практична конференція. XXXIII international scientific and practical conference «State of Scientific Research: Methods and Prospects for Development Across Different Fields» (August 7-9, 2024) Graz, Austria. 2024. С. 57-58.

АНОТАЦІЯ

Ризничук М.О. Вітамін D, поліморфізми гена його рецептора при низькорослості у дітей: клініко-генетичне дослідження. – Кваліфікаційна праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.14 «Ендокринологія». – ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», Київ, 2025.

Дисертація присвячена підвищенню ефективності медичної допомоги дітям із різними формами низькорослості на підставі вивчення взаємодії вісі гормон росту/інсуліноподібний чинник росту-1/вітамін D та аналізу поліморфізмів гена *VDR* (BsmI, TaqI, та ApaI) та *COL1A1* (+1245 G/T) та прогнозування ризику розвитку даної патології.

Вперше було вивчено взаємодію вісі гормон росту/інсуліноподібний чинник росту-1/вітамін D та проаналізовано поліморфізми гена *VDR* (BsmI, TaqI, та ApaI) і *COL1A1* (+1245 G/T) та їх роль у ризику розвитку різних форм низькорослості у дітей. Розроблено алгоритм діагностики різних форм низькорослості із урахуванням поліморфізмів гена *VDR* (BsmI, ApaI, TaqI), що можна використовувати як при діагностиці, так і при проведенні медико-генетичного консультування дітей із даною патологією.

Встановлено у переважної кількості дітей із затримкою росту (90,4%) наявність гіповітамінозу D різного ступеня, що зумовлює необхідність враховувати вміст віт. D при лікуванні та моніторингу пацієнтів із низьким зростом.

Виявлені прямі достовірні кореляційні зв'язки між ІПЧР-1, ГР, віт. D вказують на їх тісну взаємодію, тому необхідно перед аналізом вісі ГР/ІПЧР-1 оцінити вміст віт. D у крові пацієнтів із різними формами низькорослості.

Діти із поєднанням гетерозиготних поліморфізмів гена *VDR* BsmI та TagI та ApaI мають вірогідно високий ризик розвитку дефіциту ГР, що необхідно враховувати при медико-генетичному консультуванні сімей із низькорослістю.

У пацієнтів із наявністю патологічного гомозиготного поліморфізму BsmI (A/A) або гетерозиготного поліморфізму BsmI (G/A) у поєднанні із гетерозиготним поліморфізмом

TaqI (T/C) існує високий ризик розвитку ППН, що необхідно враховувати при діагностиці даної патології.

За наявності у низькорослих дітей поєднання патологічних поліморфізмів гена *VDR*, а саме BsmI (A/A) та TaqI (C/C) може вказувати на СБНГР, що доцільно враховувати при підозрі на дану патологію та використовувати як допоміжний засіб у діагностиці.

У пацієнтів із ЗВУР існує високий ризик розвитку низького росту за умов наявності патологічних поліморфізмів гена *VDR*, а саме BsmI (G/A), TaqI (T/C) та ApaI (A/C), що можна враховувати при народженні дітей із даною патологією для прогнозування розвитку затримки росту в пацієнтів та раннього адекватного лікування.

У популяції обстежених дітей на поліморфізм (+1245 G/T (rs1800012)) гена *COL1A1* виявлено, що лише 2,21% є носіями патологічного гомозиготного поліморфізму G/G. Носіями гетерозиготного поліморфізму G/T є 33,09% пацієнтів із різними формами низькорослості, які мають дефіцит віт. D, що потребує вчасної корекції останнього для профілактики остеопорозу в дорослому віці.

Розроблено алгоритм діагностики різних форм низькорослості з урахуванням поліморфізмів гена *VDR* (BsmI, ApaI, TaqI), що можна використовувати як при діагностиці, так і при проведенні медико-генетичного консультування дітей із даною патологією.

Ключові слова: вітамін D, поліморфізми гена *VDR*, поліморфізм гена *COL1A1*, гормон росту, інсуліноподібний чинник росту-1, дефіцит гормону росту, ідіопатична низькорослість, затримка внутрішньоутробного розвитку, синдром біологічно неактивного гормону росту, діти, кальцій, фосфор, діагностика.

ABSTRACT

Ryznychuk M.O. Vitamin D, polymorphisms of its receptor gene in children with short stature: clinical and genetic study.

Dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences, specialty 14.01.14 «Endocrinology». – State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv, 2025.

The objective of the present study is to increase effectiveness of medical care for children with various forms of short stature by evaluation the relationship between the growth hormone/insulin-like growth factor-1 axis and vitamin D, polymorphisms analysis of the *VDR* gene (BsmI, TaqI, ApaI) and *COL1A1* (+1245 G/T), and predicting the risk of developing this pathology.

In the vast majority of children with short stature (90.4%) the presence of hypovitaminosis D was detected, namely: insufficiency of this vitamin was found in patients with growth hormone deficiency (GHD) (52.50 ± 1.71 nmol/l), idiopathic short stature (ISS) (52.75 ± 2.08 nmol/l), short stature against the background of small for gestational age (SGA) (56.10 ± 2.39 nmol/l) and biologically inactive growth hormone syndrome (BIGHS) (50.16 ± 1.72 nmol/l).

The scientific novelty of the dissertation lies in the fact that the state of the GR/IGF-1 axis in children with various forms of short stature, namely: GHD, ISS, BIGHS, and short stature against the background of SGA, depending on the vitamin D level is analyzed. New scientific data were obtained regarding the polymorphisms of the *VDR* and *COL1A1* (+1245 G/T) genes in such patients. The risk of developing various forms of short stature was assessed. Based on the received data new science-based diagnostic algorithm have been developed and put into practice

depending on the clinical course of the disease, polymorphisms of the *VDR* gene (BsmI, TaqI, ApaI) and vitamin D level. An algorithm can be used both in the diagnosis and in the medical genetic counseling of children with short stature.

The association between the levels of IGF-1, bone age, and growth standard deviation score (Ht-SDS) in children with different forms of short stature and blood 25(OH)D levels was established.

Using regression analysis in children with GH deficiency, a model of dependence of IGF-1 levels on stimulated GH levels was predicted. It was proved that as the level of IGF-1 increases, the level of stimulated GH significantly increases in direct proportion, which can be expressed by the equation $y=0.0315x+1.2257$ ($p<0.01$), coefficient of determination (R^2) = 0.3149. It has also been proved that the increase of IGF-1 blood level is accompanied by the increase of bone age, which can be expressed by the equation $y=0.0438x+4.513$ ($p<0.01$), coefficient of determination (R^2) = 0.4194.

The following was established in children with ISS: the higher the bone age, the lower the basal GH level in children with ISS, as reflected by the equation $y=-0.0941x+1.5232$ ($p<0.05$), coefficient of determination (R^2) = 0.1123; and with an increase of the GH stimulated level, the coefficient of Ht-SDS decreases, as reflected in the equation $y=-0.0485x-1.4501$ ($p<0.01$), coefficient of determination (R^2) = 0.164.

The demonstrated direct and reliable correlations between IGF-1, GH, vit. D indicate their close interaction, so it is necessary to consider the content of vit. D in the blood of patients with different forms of short stature.

Children with a combination of heterozygous polymorphisms of the *VDR* gene BsmI, TagI and ApaI have a significantly increased risk of developing GH deficiency, which should be considered in genetic counseling of families with short stature.

Patients with a pathological homozygous BsmI polymorphism (A/A) or heterozygous BsmI polymorphism (G/A) in combination with a heterozygous TagI polymorphism (T/C) have a high risk of developing ISS, which should be considered when diagnosing this pathology.

In the presence of short stature in children, the combination of pathological polymorphisms of the *VDR* gene, namely BsmI (A/A) and TaqI (C/C), may indicate the presence of BIGHS, which should be referred when this pathology is suspected and used as an aid in diagnosis.

Patients with SGA have a high risk of developing short stature in the presence of pathological polymorphisms of the *VDR* gene, namely BsmI (G/A), TaqI (T/C) and ApaI (A/C), which can be taken into consideration at birth of children with this pathology to predict the development of growth retardation in patients and early adequate treatment.

In the pediatric population examined for the polymorphism (+1245 G/T (rs1800012)) of the *COL1A1* gene, it was found that only 2.21% are carriers of the pathological homozygous G/G polymorphism. Carriers of the heterozygous G/T polymorphism are 33.09% of patients with various forms of short stature who have vitamin D deficiency, which requires timely correction to prevent osteoporosis in adulthood.

Key words: Vitamin D, *VDR* gene polymorphisms, *COL1A1* gene polymorphism, growth hormone, insulin-like growth factor-1, growth hormone deficiency, idiopathic short stature, small for gestational age, biologically inactive growth hormone syndrome, children, calcium, phosphorus, diagnosis.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

Віт. D	– вітамін D
ГР	– гормон росту
ДГР	– дефіцит гормону росту
ЗВУР	– затримка внутрішньоутробного розвитку
ІМТ	– індекс маси тіла
ІПН	– ідіопатична низькорослість
ІПЧР-1	– інсуліноподібний чинник росту – 1
КВ	– кістковий вік
ПДРФ	– поліморфізм довжини рестрикційних фрагментів
ПЛР	– полімеразна ланцюгова реакція
рГР	– рекомбінантний гормон росту
СБНГР	– синдром біологічно неактивного гормону росту
ТТГ	– тиреотропний гормон
Ht-SDS	– коефіцієнт стандартного квадратичного відхилення від середньої медіани для даного віку і статі за стандартною шкалою відхилення
VDR	– рецептор вітаміну D
25(OH)D	– 25 гідроксивітамін D