

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ ТА ОБМІНУ
РЕЧОВИН ім. В.П. КОМІСАРЕНКА НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ
МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

РИЗНИЧУК МАР'ЯНА ОЛЕКСАНДРІВНА

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

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

14.01.14 – ендокринологія

222 – «Медицина»

Подається на здобуття ступеня доктора медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

_____М.О. Ризничук

Київ– 2025

АНОТАЦІЯ

Ризничук М.О. Вітамін D, поліморфізми гена його рецептора при низькорослості у дітей: клініко-генетичне дослідження

Дисертація на здобуття ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.14 – ендокринологія (222 Медицина) – Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка Національної академії медичних наук України», Київ, 2025.

Наукова установа, в якій здійснювалася підготовка: ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». Наукова установа, у спеціалізованій вченій раді якої відбудеться захист: ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», Київ, 2025.

Мета дисертаційної роботи – 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*) та *COL1A1* (+1245 G/T) та прогнозування ризику розвитку даної патології.

Для досягнення мети та вирішення завдань дослідження у відділі дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» нами було проведено обстеження 136 дітей із різними формами низькорослості. Пацієнтів поділено на репрезентативні групи згідно з формою низькорослості, що відповідає міжнародним критеріям включення в дослідження. Сформовано чотири групи: 1-ша група – діти із дефіцитом ГР (42 пацієнти); 2-га група – пацієнти із ІПН (41 дитина); 3-тя група – пацієнти із СБНГР (17 дітей) та 4-та група – діти із низькорослістю на тлі ЗВУР (36 пацієнтів). Серед усіх досліджуваних хлопчики становили 99 особин (73,79%), а дівчатка – 37 пацієнток (27,21%).

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. 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.

У всіх хворих проведені антропометричні вимірювання та оцінка фізичного розвитку, загальноклінічні та біохімічні дослідження (креатинін, сечовина, холестерин, іонограма), інструментальні обстеження (МРТ головного мозку, рентгенографія кистей рук). Також проведені гормональні дослідження: визначено фоновий рівень ГР, проведено стимуляційні проби із клонідином та інсуліном для визначення пікового рівня ГР, проаналізовано рівень ПЧР -1 та кальцидіолу (25(OH)D), рівень ТТГ; молекулярно-генетичні дослідження, а саме: визначено найбільш поширені поліморфізми гена *VDR* – TagI (rs731236), BsmI (rs1544410), ApaI (rs7975232) та поліморфізм гена колагену *COL1A1* (+1245 G/T rs1800012); статистичні методи дослідження.

У переважної кількості більшості дітей із затримкою росту (90,4%) встановлено наявність гіповітамінозу D а саме: недостатність даного вітаміну виявлено у пацієнтів із ДГР ($52,50 \pm 1,71$ нмоль/л), ІПН ($52,75 \pm 2,08$ нмоль/л), низькорослості на тлі ЗВУР ($56,10 \pm 2,39$ нмоль/л), із СБНГР ($50,16 \pm 1,72$ нмоль/л). Дефіцит віт. D встановлений у 25,0 - 48,5% пацієнтів (ДГР – 45,2%; ІПН – 48,8%; ЗВУР – 25,0%; СБНГР – 47,1%), а недостатність – у 39,0 - 75,0% пацієнтів (ДГР – 40,5%; ІПН – 39,0%; ЗВУР – 75,0%; СБНГР – 41,2%).

Показано, що поєднання дефіциту віт. D та ДГР супроводжується прямим кореляційним зв'язком між: ПЧР-1 та стимульованим рівнем ГР (сильний, високозначимий – $+0,795$, $p < 0,01$), віт. D та стимульованим рівнем ГР (середньої сили, значимий – $+0,573$, $p < 0,05$). За умов недостатності віт. D та ДГР виявлено прямий кореляційний зв'язок, середньої сили, значимий між

ІПЧ-1 та базальним рівнем ГР (+0,562, $p < 0,05$). За умов поєднання ІПН та дефіциту віт. D виявлено прямі, значимі кореляційні зв'язки між: ІПЧР-1 та стимульованим рівнем ГР (помірної сили – +0,470, $p < 0,05$); віт. D та стимульованим рівнем ГР (середньої сили – +0,573, $p < 0,05$) та ІПЧР-1 та віт. D (середньої сили – +0,516, $p < 0,05$). Все це показує на значний взаємозв'язок вісі ГР/ІПЧР-1 та рівня віт. D – чим більший гіповітаміноз D, тим сильніша залежність показників.

Наукова новизна дослідження полягає в тому, що вперше було вивчено взаємодію вісі гормон росту/інсуліноподібний чинник росту-1/вітамін D та проаналізовано поліморфізми гена *VDR* (BsmI, TaqI, та ApaI) і *COLIA1* (+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.

Встановлені асоціативні зв'язки між рівнем ІПЧР-1, КВ та Ht-SDS у дітей із різними формами низькорослості залежно від вмісту 25(OH)D у крові.

За допомогою регресійного аналізу у дітей із дефіцитом ГР прогнозовано модель залежності рівня ІПЧР-1 та стимульованого рівня ГР. Доведено, що при підвищенні рівня ІПЧР-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. Також доведено, що підвищення рівня ІПЧР-1 у крові супроводжується зростанням кісткового віку, що можна виразити рівнянням $y = 0,0438x + 4,513$ ($p < 0,01$), коефіцієнт детермінації (R^2) = 0,4194.

У дітей із ІПН спрогнозовано наступне: чим більший кістковий вік, тим менший базальний рівень ГР у дітей із ІПН, що відображається рівнянням $y = -0,0941x + 1,5232$ ($p < 0,05$) коефіцієнт детермінації (R^2) = 0,1123; а також 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.

У дітей із дефіцитом ГР на тлі дефіциту віт. D виявлені кореляційні зв'язки між показником ГР базального та: стимульованим рівнем ГР (інсулінова проба) – значимий, прямий середньої сили ($r = +0,508$, $p < 0,05$); між рівнем ІПЧР-1 та стимульованим рівнем ГР (клонідинова проба) виявлено прямий сильний, високо значимий кореляційний зв'язок ($r = +0,796$, $p < 0,01$). Між рівнем 25(OH)D та: стимульованим рівнем ГР (клонідинова проба) – значимий, прямий середньої сили зв'язок ($r = +0,573$, $p < 0,05$); ІПЧР-1 – прямий помірної сили зв'язок ($r = +0,450$, $p < 0,1$).

У дітей із дефіцитом ГР на тлі дефіциту віт. D 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.

У дітей із ІПН на тлі дефіциту віт. D виявлено кореляційні зв'язки 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(OH)D та стимульованим рівнем ГР (клонідинова проба) виявлено значимий, прямий, середньої сили зв'язок ($r = +0,527$, $p < 0,05$); між рівнями 25(OH)D та ІПЧР-1 – прямий, середньої сили зв'язок ($r = +0,516$, $p < 0,05$).

У дітей із дефіцитом ГР на тлі недостатності віт. D виявлені кореляційні зв'язки між рівнем стимульованого ГР (клонідинова проба) та: базальним рівнем ГР – прямий, помірної сили зв'язок ($r = +0,416$, $p < 0,1$); стимульованим рівнем ГР (інсулінова проба) – прямий, помірної сили зв'язок ($r = +0,370$, $p < 0,1$). Між рівнем ІПЧР-1 та базальним рівнем ГР встановлено значимий, прямий, середньої сили зв'язок ($r = +0,562$, $p < 0,05$). Між рівнем 25(OH)D та:

стимульованим рівнем ГР (клонідинова проба) має місце прямий, слабкий зв'язок ($r = +0,217$, $p < 0,1$); ІПЧР-1 – прямий слабкий зв'язок ($r = +0,279$, $p < 0,1$). Між рівнем ІПЧР-1 та кістковим віком знайдено 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 ($r = +0,403$, $p < 0,1$).

Спрогнозована математична модель, яка показує, що підвищення рівня ІПЧР-1 у крові досліджуваних дітей на тлі недостатності віт. D супроводжується збільшенням кісткового віку, що відображено рівнянням $y = 0,0586x + 2,827$ ($p < 0,01$) коефіцієнт детермінації (R^2) = 0,6057.

Вперше виявлено, що ризик розвитку ДГР достовірно підвищувався за наявності гетерозиготних поліморфізмів гена *VDR* у дітей із ДГР (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 вказаних гетерозигот виявлено достовірні кореляційні зв'язки між ІПЧР-1 та стимульованим рівнем ГР ($R^2 = 0,3194$, $p < 0,01$); ІПЧР-1 та кісткового віку ($R^2 = 0,7144$, $p < 0,01$). При вивченні поліморфізму гена *COL1A1* у пацієнтів із дефіцитом ГР виявлено відсутність достовірного ризику розвитку даної патології. Найчастіше (38,12%) у пацієнтів із дефіцитом ГР зустрічались такі поєднання поліморфізмів гена *VDR* та гена *COL1A1* – G/A (BsmI) T/C (TagI) A/C (ApaI) G/G (+1245 G/T). При проведенні кореляційного аналізу у дітей із гомозиготним патологічним генотипом A/A(BsmI) +C/C (TagI) та дефіцитом ГР знайдено прямі кореляційні зв'язки між рівнем віт. D та кістковим віком, ІПЧР-1, стимульованим рівнем ГР, базальним рівнем ГР у крові, що вказує на тісний взаємозв'язок між ними.

Визначено, достовірне підвищення ризику розвитку ІПН у дітей із наявністю гетерозиготних поліморфізмів гена *VDR* (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; $p < 0,01$); і за

наявності патологічного гомозиготного поліморфізму BsmI A/A (OR=4,36 (95%CI 1,41-13,48; $p<0,05$). При вивченні поліморфізмів гена *COL1A1* (+1245 G/T) та гена *VDR* (AraI) у пацієнтів із ІПН достовірний ризик розвитку даної патології відсутній. Найчастішими (29,26%) поєднаннями поліморфізмів гена *VDR* та гена *COL1A1* у пацієнтів із ІПН були G/A (BsmI) T/C (TagI) A/C (AraI) G/G (+1245 G/T) .

Знайдено прямі кореляційні зв'язки у дітей із ІПН та всіма гетерозиготними поліморфізмами, що вивчалися, а саме: G/A+T/C+A/C (поліморфізмів BsmI, TaqI та AraI відповідно) та генотипом G/T (поліморфізму+1245 G/T гена *COL1A1*) між рівнем віт. D та показником Ht-SDS, кістковим віком, базальним та стимульованим рівнем ГР, рівнем ІПЧР-1; між рівнем ІПЧР-1 та показником Ht-SDS, кістковим віком, рівнем стимульованого ГР.

Вперше виявлено достовірне підвищення ризику розвитку СБНГР за наявності гомозиготних патологічних поліморфізмів гена *VDR* (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; $p<0,05$). Найчастішими (23,53%) поєднаннями поліморфізмів гена *VDR* та гена *COL1A1* у пацієнтів із ІПН були G/A (BsmI) T/C (TagI) A/C (AraI) G/G (+1245 G/T).

Знайдено прямі кореляційні зв'язки у дітей із СБНГР між рівнем віт. D та віком хворого, рівнем стимульованого ГР, показником Ht-SDS, кістковим віком, базальним рівнем ГР, ІПЧР-1 при поєднанні гомозиготних патологічних поліморфізмів гена *VDR* A/A+C/C (BsmI, TaqI).

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 AraI: A/C гена *VDR* (OR=3,22 (95%CI 1,29-7,99; $p<0,05$) ризик низькорослості на тлі ЗВУР достовірно зростає.

У дітей із низькорослістю на тлі ЗВУР та поєднанні гомозиготних патологічних поліморфізмів гена *VDR* A/A+C/C (*BsmI*, *TaqI*) встановлені кореляційні зв'язки між рівнем віт. D та ІМТ, кістковим віком, базальним рівнем ГР, рівнем холестерину, рівнем креатиніну, рівнем сечовини, рівнем фосфору в крові.

Практичне значення отриманих результатів полягає в наступному:

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.

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 наявністю поєднання гетерозиготних поліморфізмів гена *VDR* *BsmI* та *TaqI* та *ApaI* мають достовірно високий ризик розвитку дефіциту ГР, що необхідно враховувати при медико-генетичному консультуванні родин 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 ІПН, 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 наявність СБНГР, що доцільно враховувати при підозрі на дану патологію та використовувати як допоміжний засіб у діагностиці.

У пацієнтів зі 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 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.

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.

SUMMARY

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 (222 – Medicine) - State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, 2025.

The objective of the present study is to increase the 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, and ApaI) and *COL1A1* (+1245 G/T) and predicting the risk of developing this pathology.

To achieve the research objective, we studied 136 children with various forms of short stature at the Department of Pediatric Endocrine Pathology of the V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine. Patients with short stature were divided into representative groups according to the international inclusion criteria for the study. Four groups were formed: Group 1 – children with GH deficiency (42 patients); Group 2 – patients with idiopathic short stature (ISS) (41 children); Group 3 – patients with biologically inactive growth hormone syndrome (BIGHS) (17 children), and Group 4 – short stature against the background of small for gestational age (SGA) (36 patients). Of all subjects, 99 were boys (73.79%) and 37 were girls (27.21%).

The control group in the determination of polymorphic variants of the *VDR* gene TagI (rs731236), BsmI (rs1544410), ApaI (rs7975232) consisted of 47 children (23 girls and 24 boys) aged 13.97 ± 2.57 years. To evaluate the polymorphism of the collagen gene *COL1A1* (rs1800012), data from 51 children without growth pathology aged 4 to 13 years living in different regions of Ukraine (including

Vinnitsia, Cherkasy, Odesa, Kirovograd and Kyiv), belonging to the Podil region, were analyzed.

All patients underwent anthropometric measurements and an assessment of physical development, general clinical and biochemical studies (creatinine, urea, cholesterol, ionogram), instrumental examinations (MRI of the brain, x-ray of the hands). Hormonal studies were also performed: the basal level of GH was determined, clonidine and insulin stimulation tests were performed to determine the peak level of GH, the levels of IGF-1, calcidiol (25(OH)D) and TSH were analyzed. Molecular genetic studies included the identification of the most common polymorphisms of the *VDR* gene – TagI (rs731236), BsmI (rs1544410), ApaI (rs7975232) and the polymorphism of the collagen gene *COL1A1* (+1245 G/T rs1800012). Modern statistical research methods were used.

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 GHD (52.50 ± 1.71 nmol/l), ISS (52.75 ± 2.08 nmol/l), short stature against the background of SGA (56.10 ± 2.39 nmol/l) and BIGHS (50.16 ± 1.72 nmol/l). Deficiency of vit. D was found in 25.0 - 48.5% of patients (GHD - 45.2%; ISS - 48.8%; SGA - 25.0%; BIGHS - 47.1%), and insufficiency - in 39.0-75.0% of patients (GHD - 40.5%; ISS - 39.0%; SGA - 75.0%; BIGHS - 41.2%).

It has been shown that the combination of vit. D deficiency and GHD is associated with a direct correlation between: IGF-1 and GH stimulated level (strong, highly significant - $+0.795$, $p < 0.01$), vit. D and GH stimulated level (medium, significant - $+0.573$, $p < 0.05$). In conditions of vit. D insufficiency and GHD, a direct correlation of medium strength, significant between IGF-1 and GH basal level ($+0.562$, $p < 0.05$) was found. Under the conditions of combination of ISS and vit. D deficiency, direct, significant correlations were found between: IGF-1 and GH stimulated level (medium strength - $+0.470$, $p < 0.05$); vit. D and stimulated GH level (medium strength - $+0.573$, $p < 0.05$) and IGF-1 and vit. D (medium strength - $+0.516$, $p < 0.05$). All this indicates a significant relationship between the GH/IGF-1 axis and

the level of vit. D - the greater the hypovitaminosis of D, the stronger the dependence of the indices.

The scientific novelty of the dissertation lies in the fact that the interaction of the growth hormone/insulin-like growth factor-1/vitamin D axis was studied and the polymorphisms of the *VDR* gene (BsmI, TaqI, and ApaI) and *COLIA1* (+1245 G/T) and their role in the risk of developing various forms of short stature in children were analyzed. An algorithm for the diagnosis of various forms of short stature based on *VDR* gene polymorphisms (BsmI, ApaI, TaqI) was developed, which can be used both in the diagnosis and in the medical genetic counseling of children with this pathology.

The association between the levels of IGF-1, BA, and 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 IGF-1 level dependence on GH stimulated level was predicted. It was proved that as the level of IGF-1 increases, the GH stimulated level significantly increases in direct proportion, which levels 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 level in blood is associated with the increasing 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 prognostic model for children with ISS suggests the following: the higher the bone age the lower the GH basal 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 GH stimulated level, the coefficient of standard deviation of growth (Ht-SDS) decreases, as reflected in the equation $y=-0.0485x-1.4501$ ($p<0.01$), coefficient of determination (R^2) = 0.164.

In children with GH deficiency associated with vit. D deficiency, correlations were found between GH basal level and: GH stimulated level (insulin test) - a significant, direct, medium strength correlation ($r = +0.508$, $p<0.05$); between IGF-

1 level and GH stimulated level (clonidine test), a direct, strong, highly significant correlation was found ($r = +0.796$, $p < 0.01$). Between 25(OH)D level and: GH stimulated level (clonidine test) - a significant, direct, medium strength correlation ($r = +0.573$, $p < 0.05$); IGF-1 - a direct, medium strength correlation ($r = +0.450$, $p < 0.1$).

In children with GH deficiency associated with vit. D deficiency, with an increase of GH stimulated level in the blood the level of IGF-1 increases directly proportionally, which can be reflected by the equation $y = 14.217x + 25.426$ ($p < 0.01$), the coefficient of determination (R^2) = 0.6315, indicating a good overall quality of the model.

In children with ISS associated with vit. D deficiency, correlations were found between the IGF-1 level and the level of stimulated GH (clonidine test) - a significant, direct, moderate strength relationship ($r = +0.470$, $p < 0.05$). A significant, direct, moderate relationship ($r = +0.527$, $p < 0.05$) was found between 25(OH)D and GH stimulated level (clonidine test); between 25(OH)D and IGF-1 levels - a direct, moderate relationship ($r = +0.516$, $p < 0.05$).

In children with ISS associated with vit. D deficiency correlations were found between the IGF-1 level and the GH stimulated level (clonidine test) - a significant, direct, moderate strength relationship ($r = +0.470$, $p < 0.05$). A significant, direct, moderate relationship ($r = +0.527$, $p < 0.05$) was found between 25(OH)D level and GH stimulated level (clonidine test); between 25(OH)D and IGF-1 levels - a direct, moderate relationship ($r = +0.516$, $p < 0.05$).

In children with GH deficiency associated with vit. D deficiency, correlations were found between the GH stimulated level (clonidine test) and: GH basal level - direct, medium strength relationship ($r = +0.416$, $p < 0.1$); GH stimulated level (insulin test) - direct, medium strength relationship ($r = +0.370$, $p < 0.1$). A significant direct medium strength relationship was found between the IGF-1 level and GH basal level ($r = +0.562$, $p < 0.05$). Between the 25(OH)D level and: GH stimulated level (clonidine test) there is a direct weak relationship ($r = +0.217$,

$p < 0.1$); IGF-1 - a direct weak relationship ($r = +0.279$, $p < 0.1$). A highly significant direct strong relationship ($r = +0.783$, $p < 0.01$) was found between the IGF-1 level and bone age; between the 25(OH)D level and: GH stimulated (insulin test) - a direct moderate relationship ($r = +0.403$, $p < 0.1$).

The predicted mathematical model showed that an increase in the IGF-1 level in the blood of children with short stature against the background of vit. D deficiency is accompanied by an increase in bone age, which is reflected in the equation $y = 0.0586x + 2.827$ ($p < 0.01$), coefficient of determination (R^2) = 0.6057.

It was found that the risk of developing GHD was significantly increased in children with GHD in the presence of heterozygous polymorphisms of the *VDR* gene (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; $p < 0.01$)). When these heterozygotes were combined, significant correlations were found between IGF-1 and stimulated GH levels ($R^2 = 0.3194$, $p < 0.01$); IGF-1 and bone age ($R^2 = 0.7144$, $p < 0.01$). When studying the *COL1A1* gene polymorphism in patients with GH deficiency no significant risk of developing this pathology was found. The following combinations of polymorphisms of *VDR* gene and *COL1A1* gene were most frequent (38.12%) in patients with GH deficiency - G/A (BsmI) T/C (TagI) A/C (ApaI) G/G (+1245 G/T). In the correlation analysis in children with homozygous pathological genotype A/A (BsmI) +C/C (TagI) and GH deficiency, direct correlations were found between vit. D level and bone age, IGF-1 level, GH stimulated GH level, and blood GH basal blood level, indicating a close relationship between them.

A significant increase in the risk of developing ISS in children with heterozygous polymorphisms of the *VDR* gene has been identified (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; $p < 0.01$); and in the presence of a pathological homozygous BsmI A/A polymorphism (OR=4.36; 95%CI 1.41-13.48; $p < 0.05$). When studying the polymorphisms of the *COL1A1* gene (+1245 G/T) and the *VDR* gene (ApaI) in patients with ISS, there is no significant risk of developing this pathology. The most

frequent (29.26%) combinations of polymorphisms of *VDR* gene and *COL1A1* gene in patients with ISS were G/A (BsmI) T/C (TaqI) A/C (ApaI) G/G (+1245 G/T).

Direct correlations were found in children with ISS and all heterozygous polymorphisms studied, namely: G/A+T/C+A/C (BsmI, TaqI and ApaI polymorphisms, respectively) and G/T genotype (1245 G/T polymorphism of the *COL1A1* gene) between vit. D and Ht-SDS, bone age, basal and stimulated GH levels, and IGF-1 level; between IGF-1 level and Ht-SDS, bone age, and GH stimulated level.

A significant increase in the risk of developing BIGHS was observed in the presence of homozygous pathologic polymorphisms of the *VDR* gene (BsmI: A/A of the *VDR* gene (OR=4.58; 95%CI 1.18-17.85; $p<0.05$) and TaqI: C/C of the *VDR* gene (OR=4.58; 95%CI 1.18-17.85; $p<0.05$). The most frequent (23.53%) combinations of *VDR* and *COL1A1* gene polymorphisms in patients with ISS were G/A (BsmI) T/C (TaqI) A/C (ApaI) G/G (+1245 G/T).

In children with BIGHS, direct correlations were found between vit. D level and age, GH stimulated level, Ht-SDS index, bone age, GH basal level and IGF-1 level in combination with homozygous pathological polymorphisms of the *VDR* gene A/A+C/C (BsmI, TaqI).

In the presence of heterozygous pathological polymorphisms (BsmI: G/A of the *VDR* gene (OR=3.47; 95%CI 1.35-8.93; $p<0.05$); TaqI: T/C of the *VDR* gene (OR=4.14; 95%CI 1.59-10.77; $p<0.01$) and ApaI: A/C of the *VDR* gene (OR=3.22; 95%CI 1.29-7.99; $p<0.05$)) the risk of short stature on the background of SGA significantly increases.

In children with short stature against the background of SGA and a combination of homozygous pathological polymorphisms of the *VDR* A/A+C/C gene (BsmI, TaqI), correlations were found between the vit. D levels and BMI, bone age, basal GH, cholesterol, creatinine, urea and phosphorus levels in blood.

The practical significance of the results is as follows:

The presence of hypovitaminosis D to varying degrees in most patients with different forms of short stature necessitates taking into account vit. D levels in the treatment and monitoring of patients with short stature.

The demonstrated direct and reliable correlations between IGF-1, GH, vit. D indicate their close relationship, 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 and 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 in diagnostics.

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 population of children 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.

An algorithm for the diagnosis of various forms of short stature, involving polymorphisms of the *VDR* gene (BsmI, ApaI, TaqI), has been developed, which can be used both in the diagnosis and in the medical genetic counseling of children with this pathology.

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.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

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, Вишневська 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 М, Большова О. Показники росту та вміст вітаміну D у дітей з ідіопатичним 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>Т 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:

1. 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).

2. Большова ОВ, Музь НМ, Кваченюк ДА, Ризничук МО. Рівень вітаміну D у дітей з затримкою внутрішньоутробного розвитку на тлі нормосоматотропіємії. 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).

3. 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).

4. 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:

1. 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 подання).

2. 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 подання).

3. 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 подання).

4. 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 подання).

5. 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 ауксіологічних показників, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до подання).

6. 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 подання).

7. 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. 43.

8. 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.

9. 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.

10. 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.

11. 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](https://doi.org/10.1530/endoabs.99.EP26) (Особистий внесок – участь в обстеженні хворих, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до подання).

12. 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.

13. 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 в м. Полтава, Україна С, 41-43.

14. 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.

15.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 66-68.

16.Ризничук МО. Обмін вітаміну Д 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.

17.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.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	30
ВСТУП.....	32
РОЗДІЛ I.	
СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ ТА ПАТОГЕНЕЗ РІЗНИХ ФОРМ ЗАТРИМКИ ЗРОСТУ ТА МЕТАБОЛІЗМУ ВІТАМІНУ D (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	45
1.1. Сучасні клініко-діагностичні характеристики основних форм затримки росту в дитячому віці.....	45
1.1.1. Дефіцит гормону росту.....	45
1.1.1.1. Клінічна картина дефіциту гормона росту.....	46
1.1.1.2. Діагностика дефіциту гормону роста.....	47
1.1.2. Ідіопатична низькорослість.....	51
1.1.3. Внутрішньоутробна затримка росту.....	53
1.1.4. Синдром біологічно неактивного гормону росту	56
1.2. Сучасні погляди на метаболізм вітаміну D у дітей та методи діагностики його порушень.....	57
1.3. Взаємозв'язок гормону росту, інсуліноподібного чинника росту -1 та вітаміну D при низькорослості в дитячому віці.....	64
1.4. Поліморфізми гену рецептора вітаміну D та їх роль в патогенезі затримки росту.....	71
1.5. Поліморфізм гена колагену типу I (<i>COL1A1</i>)	76
РОЗДІЛ II	
МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	78
2.1. Клінічна характеристика обстежених хворих.....	78
2.2. Етичні аспекти дослідження.....	83
2.3. Лабораторні та інструментальні методи дослідження.....	84
2.4. Молекулярно-генетичні методи дослідження.....	88
2.5. Методи статистичного аналізу.....	94

РОЗДІЛ III

КЛІНІЧНА ТА ЛАБОРАТОРНО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНА

ХАРАКТЕРИСТИКА ДІТЕЙ ІЗ РІЗНИМИ ФОРМАМИ

ЗАТРИМКИ РОСТУ 96

3.1. Проведення кореляційного аналізу між окремими показниками у дітей із дефіцитом ГР та ІПН..... 101

3.2. Аналіз рівнів вітаміну D у дітей залежно від форми низькорослості..... 107

3.3. Проведення кореляційної аналізу між вивченими показниками у дітей із дефіцитом ГР та ІПН за умов дефіциту віт. D..... 112

РОЗДІЛ IV

УЧАСТЬ ПОЛІМОРФІЗМІВ ГЕНА *VDR* ТА *COL1A1* У

РОЗВИТКУ ДЕФІЦИТУ ГОРМОНУ РОСТУ 129

4.1. Аналіз поліморфізму гена *VDR* BsmI (rs1544410) у дітей із дефіцитом ГР та його вплив на ауксологічні, гормональні та біохімічні показники..... 129

4.2. Поліморфізм гена рецептора віт. D TaqI (rs731236) та його вплив на ауксологічні, гормональні та біохімічні показники дітей із дефіцитом ГР..... 133

4.3. Вивчення поліморфізму гена *VDR* ApaI (rs7975232), та його вплив на ауксологічні, гормональні та біохімічні показники дітей із дефіцитом ГР..... 137

4.4. Поліморфізм гена колагену першого типу *COL1A1* +1245 G/T (rs1800012) при дефіциті ГР: аналіз впливу на ауксологічні, гормональні та біохімічні показники 141

4.5. Взаємозв'язки між поєднаннями вивчених поліморфізмів гена *VDR* та *COL1A1* й особливості їх впливу на перебіг захворювання..... 145

РОЗДІЛ V

УЧАСТЬ ПОЛІМОРФІЗМІВ ГЕНА *VDR* ТА *COL1A1* У РОЗВИТКУ

ІДЮПАТИЧНОЇ НИЗЬКОРОСЛОСТІ..... 168

5.1. Аналіз поліморфізму гена <i>VDR</i> BsmI (rs1544410) у дітей із ідіопатичною низькорослістю та його вплив на гормональні, біохімічні та ауксологічні показники.....	168
5.2. Поліморфізм гена рецептора віт. D TaqI (rs731236) та його вплив на гормональні, біохімічні та ауксологічні показники дітей із ідіопатичною низькорослістю.....	172
5.3. Вивчення поліморфізму гена <i>VDR</i> ApaI (rs7975232), та його вплив на гормональні, біохімічні та ауксологічні показники дітей із ідіопатичною низькорослістю.....	176
5.4. Поліморфізм гена колагену першого типу <i>COL1A1</i> +1245 G/T (rs1800012) при ідіопатичній низькорослості: аналіз впливу на гормональні, біохімічні та ауксологічні показники.....	180
5.5. Взаємозв'язки між поєднаннями вивчених поліморфізмів гена <i>VDR</i> та <i>COL1A1</i> й особливості їх впливу на гормональні, біохімічні та ауксологічні показники.....	184

РОЗДІЛ VI

УЧАСТЬ ПОЛІМОРФІЗМІВ ГЕНА *VDR* ТА *COL1A1* У РОЗВИТКУ СИНДРОМА БІОЛОГІЧНО НЕАКТИВНОГО ГОРМОНА

РОСТУ.....	212
6.1. Аналіз поліморфізму гена <i>VDR</i> BsmI (rs1544410) у дітей із СБНГР та його вплив на гормональні, біохімічні та ауксологічні показники.....	212
6.2. Поліморфізм гена рецептора віт. D TaqI (rs731236) та його вплив на гормональні, біохімічні та ауксологічні показники дітей із СБНГР.....	216
6.3. Вивчення поліморфізму гена <i>VDR</i> ApaI (rs7975232), та його вплив на гормональні, біохімічні та ауксологічні показники дітей із СБНГР.....	220
6.4. Аналіз впливу поліморфізму гена колагену першого типу <i>COL1A1</i> +1245 G/T (rs1800012) та його впливу на гормональні, біохімічні та ауксологічні показники у дітей із СБНГР.....	224
6.5. Взаємозв'язки між поєднаннями вивчених поліморфізмів гена <i>VDR</i> й особливості їх впливу на перебіг СБНГР.....	229

РОЗДІЛ VII

УЧАСТЬ ПОЛІМОРФІЗМІВ ГЕНА *VDR* ТА *COL1A1* У ДІТЕЙ ІЗ СИНДРОМОМ ЗАТРИМКИ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО

РОЗВИТКУ.....245

7.1. Аналіз поліморфізму гена *VDR* BsmI (rs1544410) у дітей із ЗВУР та його вплив на гормональні, біохімічні та ауksологічні показники.....245

7.2. Поліморфізм гена рецептора віт. D TaqI (rs731236) та його вплив на гормональні, біохімічні та ауksологічні показники дітей із ЗВУР.....249

7.3. Вивчення поліморфізму гена *VDR* ApaI (rs7975232), та його вплив на гормональні, біохімічні та ауksологічні дітей із ЗВУР.....253

7.4. Поліморфізм гена колагену першого типу *COL1A1* +1245 G/T (rs1800012) при ЗВУР: вплив на гормональні, біохімічні та ауksологічні показники..... 257

7.5. Взаємозв'язки між поєднаннями вивчених поліморфізмів гена *VDR* й особливості їх впливу на гормональні, біохімічні та ауksологічні показник у дітей, народжених із ознаками ЗВУР..... 261

РОЗДІЛ VIII

УЗАГАЛЬНЕННЯ ТА АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....277

ВИСНОВКИ.....293

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІ.....296

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....298

ДОДАТКИ.....360

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АКТГ	– адрено-кортикотропний гормон гіпофізу
АТ	– артеріальний тиск
Віт. D	– вітамін D
BD- ЗБ	– віт.D-зв'язуючий білок
ГР	– гормон росту, соматотропін
ГРРГ	– рецептор ГР-рилізинг-гормону
ГР-ЗБ	– білок, що зв'язує ГР
ДГР	– дефіцит гормону росту
ДНК	– дезоксирибонуклеїнова кислота
ЗВУР	– затримка внутрішньоутробного розвитку
ІМТ	– індекс маси тіла
ІДГР	– ізольований дефіцит гормону росту
ІПН	– ідіопатична низькорослість
ІПЧР-1	– інсуліноподібний чинник росту – 1
ІПЧР-ЗБ-3	– інсуліноподібного чинника росту зв'язувального білка 3
КВ	– кістковий вік
МДГГ	– множинний дефіцит гормонів гіпофіза
МРТ	– магнітно–резонансна томографія
МТ	– маса тіла
ПЛР	– полімеразна ланцюгова реакція
ПТГ	– паратгормон
рГР	– рекомбінантний гормон росту
РГР	– рецептора ГР
СБНГР	– синдром біологічно неактивного гормону росту
ТТГ	– тиреотропний гормон
Т4в	– тироксин вільний
ШР	– швидкість росту
СУР24А1	– 24-гідроксилаза

FGF-23	– фактор росту фібробластів-23
Ht-SDS	– коефіцієнт стандартного квадратичного відхилення від середньої медіани для даного віку і статі за стандартною шкалою відхилення
SD	– стандартне квадратичне відхилення від середньої медіани для даного віку і статі (Standard Deviation)
SDS	– стандартна шкала відхилення (Standard Deviation Score)
VDR	– рецептор вітаміну D
1,25(OH) ₂ D	– 1,25 дигідроксивітамін D
25(OH)D	– 25 гідроксивітамін D

ВСТУП

Актуальність теми дослідження

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 [295]. Низький зріст є ознакою багатьох захворювань, які спричинені генетичними, епігенетичними та екологічними чинниками [340, 455]. Низький зріст визначається як зріст щонайменше на два стандартних відхилення нижче середнього значення за віком і статтю для даної популяції.

Хоча оцінка вісі гормон росту (ГР) – інсуліноподібний чинник росту-1 (ІПЧР-1) є важливою частиною ранньої клінічної оцінки проблеми росту у дитини, наше уявлення про фізіологію росту постійно поглиблюється, що призводить до удосконалення діагностики та, відповідно, до більш ефективного лікування затримки росту. Зокрема, це стосується поглибленого вивчення ролі вітаміну D (віт. D) у взаємодії із віссю ГР/ІПЧР-1 [362].

ГР та ІПЧР-1 є одними із основних регуляторів розвитку та підтримки стану скелета людини впродовж всього життя [103]. Соматотропні клітини передньої частки гіпофіза є джерелом секреції ГР [370].

Під дією ГР активується секреція ІПЧР-1 печінкою, який виділяється в 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 [127].

Також, ГР бере участь у регуляції гомеостазу кальцію та фосфору внаслідок стимуляції 1 α -гідроксилування віт. D, тим самим підвищуючи абсорбцію кальцію та фосфору в нирках. Згідно з останніми оглядами, дефіцит віт. D є станом, поширеність якого значно варіює від країни до країни, у деяких випадках досягаючи піку в 98% населення в популяції [80, 122, 229]. За оцінками, один мільярд людей страждає від дефіциту віт. D, більшість з них – діти [26, 236, 361].

Хоча дефіцит віт. D є найпоширенішим дефіцитом харчування та, ймовірно, найпоширенішим захворюванням у всьому світі, він залишається недіагностованим протягом тривалого часу. В останні роки все більше наукових досліджень аналізують вплив віт. D на організм людини та зосереджуються на наслідках його дефіциту, особливо в педіатрії [3, 37, 69, 392]. Дійсно, віт. D відіграє ключову роль у регулюванні метаболізму кальцію та фосфору, тим самим суттєво впливаючи на ріст кісток і процеси мінералізації [68].

Ефекти біологічно активної форми віт. D опосередковані геном його рецептору (*VDR*), який діє як фактор транскрипції та регулює експресію генів [30, 272]. 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* [2, 387]. Поліморфізми гена *VDR* асоційовані з багатьма ендокринними, автоімунними, онкологічними, серцево-судинними захворюваннями [30, 38, 202, 368]. 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 [424, 444]. Ген рецептора віт. D важливий для росту людини, оскільки він опосередковує метаболічні шляхи, гомеостаз кальцію та гомеостаз фосфатів, які впливають на ріст. У кількох дослідженнях вивчали зв'язок між поліморфізмами гена *VDR* і ростом у дорослих; дослідження гаплотипів BsmI/TaqI встановили докази зчеплення та асоціацію з ростом [25, 191]. Відомості відносно асоціації поліморфного локусу rs1544410 BsmI гена *VDR* із дефіцитом ГР/ІПЧР-1 у дітей вкрай обмежені та фрагментарні і присвячені, головним чином, вивченню взаємодії генотипів *VDR* і зростом дітей залежно від кісткової маси [381], достовірного впливу поліморфізмів гена віт. D на ефективність лікування рекомбінантним ГР (рГР) [24, 262].

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

Також становить інтерес вивчення поліморфізмів гена *VDR* в розвитку різних форм низькорослості, оскільки існують розбіжності між дослідженнями, присвяченими генетичним ризикам її виникнення. Наявність взаємозв'язку між системою ГР/ростові чинники та віт. D зумовлюють участь *VDR* у патогенезі різних форм низькорослості.

У зв'язку з чим, **метою нашої роботи** стало 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) та *COL1A1* (+1245 G/T) та прогнозування ризику розвитку даної патології.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментами НДР, які виконувались в 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).

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 ДГР та ПН 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/ПЧР-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/ПЧР-1 у плазмі крові дітей із ідіопатичною низькорослістю.

5. Проаналізувати 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/ПЧР-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/ППЧР-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/ППЧР-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, радіоімунологічні, молекулярно-генетичні, біохімічні, імунохемілюмінесцентні, інструментальні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів

У дисертаційній роботі вперше проаналізовано стан вісі ГР/ППЧР-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 вперше 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

траплялася у 75,% пацієнтів; у осіб із СБНГР виявлено дефіцит віт. D у 47,1%, а недостатність мала місце у 41,2% дітей.

Доведено наявність кореляційних зв'язків між віссю ГР/ІПЧР-1 та рівнем віт. D та їх 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: ІПЧР-1 та стимульованим рівнем ГР; віт. D та стимульованим рівнем ГР та ІПЧР-1 та віт. D. Все це вказує на наявність взаємозв'язку вісі ГР/ІПЧР-1 та рівня віт. D, тобто більший 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 вперше встановлено наявність достовірних кореляційних зв'язків при поєднанні даних гетерозигот між ІПЧР-1 та стимульованим рівнем ГР ($R^2=0,3194$, $p<0,01$) та ІПЧР-1 та кістковим віком ($R^2=0,7144$, $p<0,01$). Також доведено, що наявність поліморфізму гена *COL1A1* у пацієнтів із дефіцитом ГР не супроводжується достовірним ризиком розвитку даної патології.

Вперше 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 кістковим віком, ІПЧР-1, стимульованим рівнем ГР, базальним рівнем ГР, рівнем іонізованого та загального кальцію в крові в дітей із

гомозиготним патологічним генотипом A/A(BsmI) +C/C (TagI) та дефіцитом ГР.

Уперше в Україні проаналізовано поліморфізми гена *VDR* у дітей із ІПН. Встановлено, що підвищення ризику розвитку ІПН виникає 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; $p<0,05$). Знайдено 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, TaqI та ApaI відповідно) та генотипом G/T (поліморфізму+1245 G/T гена *COL1A1*) між рівнем віт. D та показником Ht-SDS, кістковим віком, базальним та стимульованим рівнем ГР, рівнем ІПЧР-1: між рівнем ІПЧР-1 та показником Ht-SDS, кістковим віком, рівнем стимульованого ГР.

Уперше проаналізовано поліморфізми гена *VDR* у дітей із СБНГР та виявлено, що ризик розвитку даної патології достовірно підвищувався 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; $p<0,05$).

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, TaqI) із наявністю

СБНГР між рівнем віт. D та віком хворого, рівнем стимульованого ГР, рівнем кальцію загального в крові, показником Ht-SDS, кістковим віком, базальним рівнем ГР, ІПЧР-1.

Уперше доведено, що в пацієнтів із затримкою росту на тлі ЗВУР та 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 (TaqI) 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 наявність кореляційних зв'язків між рівнем віт. D та ІМТ, кістковим віком, 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 вітаміну D у крові за наявності даної патології.

Вперше доведено, що діти із наявністю поєднання гетерозиготних поліморфізмів гена *VDR* BsmI та TaqI та ApaI мають достовірно високий ризик розвитку дефіциту ГР, що необхідно враховувати при консультуванні родин 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.

Доцільно внесення отриманих даних до Протоколів обстеження та лікування пацієнтів із низькорослістю на тлі ДГР, ІПН, СБНГР та низькорослості на тлі ЗВУР та впровадження результатів дослідження в практику серед дитячих ендокринологів, педіатрів, медичних генетиків, сімейних лікарів.

Впровадження результатів дослідження в практику закладів охорони здоров'я

Результати дослідження впроваджено в роботу лікувальних закладів України: поліклінічне відділення ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ), КНП «Хмельницька

міська дитяча лікарня» (м. Хмельницький), КНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» (м. Чернівці), ТОВ «МАК-МЕДИК» Чернівецької області, КНП «Івано-Франківська обласна дитяча клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради» (м. Івано-Франківськ), КНП «Бучанський центр первинної медико-санітарної допомоги» (Київська область, м.Буча).

Теоретичні положення та практичні рекомендації дисертаційної роботи впроваджені у Технології «Спосіб визначення ризику розвитку соматотропної недостатності у дітей з низькорослістю», Технології «Спосіб визначення ризику розвитку ідіопатичної низькорослості у дітей з відставанням в рості», використовуються в поліклінічному відділенні та відділенні дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», використовуються в лекційних матеріалів на кафедрі ендокринології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика.

Також отримано патент на корисну модель Большова ОВ, Музь НМ, Кваченюк ДА, Ризничук МО. (2020). Спосіб лікування низькорослості у осіб препубертатного віку із затримкою внутрішньоутробного розвитку. Патент 143159 Україна. № u202001200; заявл. 24.02.2020; опубл. 10.07.2020, Бюл. № 13.

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 дисертації

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 y.; 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 в матеріалах з'їздів та конференцій; запропоновано 2 технології; отримано 1 патент на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації

Дисертаційна робота викладена державною мовою на 380 сторінках друкованого тексту. Складається з анотації, вступу, огляду літератури,

матеріалів та методів, шести розділів власних досліджень, узагальнення та аналізу результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури та додатків. Дисертація ілюстрована 70 рисунками і 132 таблицями. Список використаних джерел літератури включає 459 наукових публікацій, в тому числі 69 – з кириличною графікою і 390 публікацій – з латинською графікою, що складає 61 сторінок.

РОЗДІЛ І

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ ТА ПАТОГЕНЕЗ РІЗНИХ ФОРМ ЗАТРИМКИ ЗРОСТУ ТА МЕТАБОЛІЗМУ ВІТАМІНУ D (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Сучасні клініко-діагностичні характеристики основних форм затримки росту в дитячому віці

Однією з найбільш поширених патологій, з якою звертаються пацієнти до ендокринолога – є затримка росту. Ріст дорослої людини, значною мірою, залежить від довжини довгих трубчатих кісток. Лінійний ріст – це складний процес розвитку, на який впливають чисельні чинники як оточуючого середовища, так і генетичні [263, 298, 374, 423]. Причини низького росту зазвичай можна встановити за допомогою ретельного вивчення анамнезу захворювання, ретельного клінічного обстеження, гормонального та інструментального дослідження. Крім того, за останні десятиліття був досягнутий величезний прогрес у виявленні моногенних причин порушень росту [99, 156, 317].

1.1.1. Дефіцит гормону росту

Дефіцит гормону росту (ДГР) має поширеність від 1:4000 до 1:10000 населення. У більшості ДГР випадків є ізольованим (ІДГР) та за етіологічним чинником – ідіопатичним. ДГР також може поєднуватись з іншими дефіцитами гормонів гіпофіза (множинний дефіцит гормонів гіпофіза – МДГГ). Як ІДГР, так і МДГГ можуть бути уродженим чи набутих (пухлини, травми, інфекції мозку, променева терапія). Уроджений ІДГР часто викликається мутаціями в генах, що кодують ГР (GH₁) або рецептор ГР-рилізинг-гормону (ГРРГ) [98, 109, 265, 313]. Мутації в генах, що кодують чинники транскрипції, такі як SOX3, HESX1, GLI2, OTX2, LHX3, LHX4, PROP1 і POU1F1, зазвичай викликають МДГГ [159, 266, 277, 309], але іноді ДГР може бути при цьому єдиним дефіцитом гормону гіпофіза [109, 212, 307, 313]. ДГР може розвинутих у будь-якому віці, тому ознаки та симптоми

відповідно відрізняються. Дефіцит гормону росту у новонароджених може проявлятися гіпоглікемією, жовтяницею або мікропенісом, тоді як у дітей старшого віку він проявляється насамперед низьким або сповільненим ростом [63, 87, 163, 314, 408].

Діагноз ідіопатичного ДГР був предметом інтенсивних дебатів і досі залишається спірним. Проведення тестів стимулювання викиду ГР не є необхідним у новонароджених, а також у немовлят із поєднанням клінічних ознак ДГР, низького рівня інсуліноподібного чинника росту 1 (ІПЧР-1) та інсуліноподібного чинника росту зв'язувального білка 3 (ІПЧР-ЗБ-3), МДГГ та/або аномальної магнітно-резонансної томографії (МРТ) мозку [86, 104, 290, 352, 456].

В останніх рекомендаціях Товариства по дослідженню гормону росту [147], як і раніше, рекомендується проводити стимуляційний тест на ГР у дітей та підлітків з підозрою на ДГР. Однак деякі автори [207, 406] припускають, що у віковій групі новонароджені та діти раннього віку діагноз ДГР може бути заснований на поєднанні ауксологічних, гормональних (ІПЧР-1 та ІПЧР-ЗБ-3), нейрорадіологічних та генетичних даних і що стимуляційні тести не завжди потрібні. Слід зазначити, що діагностика ДГР насамперед ауксологічна [75, 108, 215, 354, 377, 394].

1.1.1.1. Клінічна картина дефіциту гормону росту

Період новонародженості. Зважаючи на важливу метаболічну роль ГР у неонатальному періоді, рання діагностика ДГР у новонародженого має вирішальне значення для швидкого початку замісної терапії. ДГР у новонароджених може бути ізольованим, але часто проявляється як МДГГ, а клінічна картина та його тяжкість залежать від кількості порушених гормонів. У новонароджених можуть бути неспецифічні симптоми та ознаки, такі як летаргія та поганий набір ваги, або більш конкретні загрозливі для життя стани [249], включаючи респіраторний дистрес, апное, ціаноз, погане харчування, гіпотонію, тривалу холестатичну жовтяницю, порушення регуляції температури, електролітні порушення, гемодинамічну нестабільність та/або

неонатальний сепсис. Інші фізичні дані можуть вказувати на наявність ДГР, такі як аномалії очей, мікрофалос, мікрофтальмія та один центральний різець верхньої щелепи. Внутрішньоутробний ріст, як правило, не залежить від ДГР, а вага і довжина при народженні зазвичай знаходяться в межах норми, хоч і можуть бути трохи знижені.

Немовля/дитина. Низький ріст визначається як ріст більш ніж на 2 SD нижче середнього популяційного за статтю та віком. Сповільнена швидкість росту (ШР) часто передуює низькорослості. Типовий клінічний фенотип дефіциту росту у немовлят – це стабільна затримка росту та/або низький ріст, наявність паратрофії та мікропеніса, обличчя «ембріона», гіпоплазія середньої частини обличчя, затримка прорізування зубів та виступаючі лобні бугри із вдавленим переніссям.

Більшість випадків ІДГР у дитячому віці є ідіопатичним. Однак слід виключати кісти гіпофізу, пухлини мозку, інфекції центральної нервової системи. Крім того, ДГР слід підозрювати у низькорослих дітей, які перенесли опромінення голови [363, 403] або постраждали від черепно-мозкових травм [74, 155].

1.1.1.2. Діагностика дефіциту гормону росту

Період новонародженості. Неонатальний період характеризується високим рівнем ГР (гіперсоматотропізм новонароджених) [223], що дозволяє діагностувати ДГР без використання фармакологічної стимуляції [102, 349]. Крім того, стимуляційні тести протипоказані у дітей віком перших двох років [109]. Причини цього в першу чергу пов'язані з безпекою (стимуляційні тести вимагають періоду голодування), з періодом необхідного часу, з потенціальною тяжкою гіпоглікемією або іншими побічними ефектами залежно від стимулятора секреції ГР, що використовується.

Одноразовий вимір низького рівня ГР традиційно використовується для підтвердження клінічної підозри на наявність ДГР у новонароджених. Переважно, зразок беруть під час епізодів гіпоглікемії (критична проба) у плазмі, сироватці або при проведенні скринінгів новонароджених [102]

впродовж першого тижня життя. Однак специфічність одноразового вимірювання ГР під час спонтанної гіпоглікемії була сумнівною, і деякі автори [271] не вважають його достатнім для діагностики ДГР. Однак, спостереження за нормальною концентрацією ГР може бути корисним для виключення ДГР. Впродовж багатьох років пропонувалися різні межі значень ГР як показник достатності ГР у новонароджених у діапазоні від 7 до 20 мкг/л під час епізоду гіпоглікемії [349]. Binder et al. [102] продемонстрували, що концентрація ГР <7 мкг/л при скринінгу новонароджених підтверджує тяжкий дефіцит гормону росту із високою точністю у доношених новонароджених зі специфічним фенотипом, таким як рецидивуюча гіпоглікемія, дефіцит інших гормонів гіпофіза, наявна гіпоталамо-гіпофізарна аномалія на МРТ головного мозку, але це потребує подальших досліджень. Згідно з діючими рекомендаціями [207], діагностика ДГР у новонароджених можлива за наявності концентрацій ГР ≤ 5 нг/мл із визначенням додаткового дефіциту гормонів гіпофіза або/і тріадою з задньої ектопічної ямки гіпофіза, гіпоплазії гіпофіза та аномалій ніжки гіпофіза.

Немовля/дитина. Точна та рання діагностика важлива для своєчасного початку лікування, необхідного для оптимізації росту дитини та досягнення середньостатистичного росту у дорослому віці, а також для профілактики супутніх захворювань, таких як погіршення якості життя, здоров'я скелетної системи та порушення обміну речовин [144, 147]. Незважаючи на більш ніж 50-річну історію замісної терапії препаратами гормону росту у педіатричній практиці, можливість поставити точний діагноз ДГР у дітей, як і раніше, обмежена. Діагностика ДГР традиційно ґрунтується на ауксології та відсутності відповіді на дві різні стимуляційні проби, але це не завжди просто [75].

У немовлят із наявністю в анамнезі гіпоглікемії, гіпербілірубінемії, незадовільного росту, краніофасціальних дефектів серединної лінії, мікрофалосу, низького рівня ІПЧР-1 та ІПЧР-ЗБ-3, МДГГ, дефіцит тиреотропного гормону (ТТГ) та адрено-кортикотропного гормону гіпофізу

(АКТГ), та/або аномального МРТ головного мозку, діагностика ДГР можлива без проведення стимуляційних проб [352].

Згідно з останніми рекомендаціями Товариства по дослідженню гормону росту [147], діагноз ДГР без проведення стимуляційних тестів у дітей передбачається лише у випадках, коли наявні всі наступні критерії: ауксологічні характеристики, наявність гіпоталамо-гіпофізарних дефектів (уроджених або набутих) та дефіцит ще одного гормону гіпофіза. Однак, на думку деяких авторів [144], існують інші стани, при яких стимуляційні тести можуть не знадобитися, наприклад, у разі набутого ДГР внаслідок наявності пухлин головного мозку, тяжкої черепно-мозкової травми або променевої терапії голови. З огляду на відсутність достатніх доказів, згідно рекомендаціям, не бажано встановлювати діагноз ДГР без стимуляційних тестів у пацієнтів із цими станами [147, 363, 403]. Через низьку надійність стимуляційних тестів впродовж багатьох років розглядалися альтернативні діагностичні стратегії, такі як вимірювання ІПЧР-1 та ІПЧР-3Б-3, генетичне тестування та нейровізуалізація для діагностики ДГР у дітей [138, 207, 406, 456]. На думку Ibba A. та Loche S. (2022) пацієнтам з ауксологічними характеристиками, пов'язаними з аномальною морфологією гіпоталамуса/гіпофізу та низьким рівнем ІПЧР-1, стимуляційні тести не потрібні [249].

Критерії, для проведення стимуляційних тестів наступні: низькорослість, більш ніж на 3 SD нижче середнього; зріст більш ніж на 1,5 SD нижче за середній зріст батьків; зріст більш ніж на 2 SD нижче середнього та швидкість росту за 1 рік більш ніж на 1 SD нижче середнього для хронологічного віку та статі або зменшення SD росту більш ніж на 0,5 за 1 рік у дітей віком від 2 років; за відсутності низькорослості ІПР більш ніж на 2 SD нижче середнього за 1 рік або більш ніж на 1,5 SD, що зберігається впродовж 2 років; ознаки, що вказують на внутрішньочерепне ураження; ознаки МДГГ; неонатальні симптоми та ознаки ДГР [208].

Нещодавно Clément F. та Grinspon RP. [144] розробили і підтвердили точне клінічне прогностичне правило для діагностики ДГР без стимуляційних

тестів у дітей, які відповідають критеріям, необхідним для проведення стимуляційних тестів згідно з рекомендаціями [208], але з певними супутніми захворюваннями, такими як наявність дисгенезії гіпофіза за даними МРТ або дефіцит двох або більше гормонів передньої частки гіпофіза.

Однак, в останніх рекомендаціях Товариства по дослідженню гормону росту [147] визначення рівнів ІПЧР-1, ІПЧР-3Б-3, МРТ головного мозку та генетичні тести, як і раніше, розглядаються тільки як підтвердження діагнозу.

Вимірювання випадкового рівня сироваткового ГР не доцільно для діагностики ДГР, крім деяких особливих випадків. Фактично, рівні базального ГР за межами імпульсної секреції ГР часто бувають низькими, нижчими за межі чутливості більшості традиційних аналізів. Тому тести на стимуляцію були введені в діагностичну панель ДГР багато років тому. Велика кількість стимуляційних тестів була запропонована за останні десятиліття [101, 144, 146, 264, 352]. Однак, стимуляційні тести не є фізіологічними, мають погану специфічність та відтворюваність [101] та можуть викликати велику кількість хибних патологічних відповідей. Крім того, немає нормативних даних, пов'язаних з віком та статтю, а діагностичні порогові значення часто встановлюються довільно. Крім того, секреція ГР залежить від декількох чинників (таких як ожиріння, недоїдання, статеве дозрівання) і спричиняє високі витрати та дискомфорт для пацієнтів. Незважаючи на вищезгадані обмеження, стимуляційні тести, як і раніше, використовуються як золотий стандарт для діагностики дитячого ДГР [144, 147, 179, 273]. Ці обмеження ще більш очевидні у дітей молодше чотирьох років, у яких точність стимуляційних тестів офіційно не розглядалася, а більшість тестів, що використовуються на даний час, мають побічні ефекти [101, 456]. З усіх вищезгаданих причин рішення про проведення стимуляційних тестів має бути обґрунтовано та базуватися на тяжкості низькорослості, швидкості росту впродовж року, анамнезу хвороби та результатах фізикального обстеження. Діагностичне граничне значення піку ГР все ще є предметом обговорення між

науковими співтовариствами, і досі воно було довільно встановлено одним центром і в даний час становить 10 мкг/л [147, 213, 215, 273, 352].

Одноразове базальне визначення ГР є не інформативним, тому для підтвердження діагнозу дефіциту ГР, використовують принаймні два стимулюючих тести [137].

Wit та ін. [436] нещодавно запропонували конкретні кроки для лікарів щодо використання вимірювання ІПЧР-1 для оцінки ймовірності ДГР у дитини із затримкою росту на основі ймовірності до та після тесту. Близько 40% пацієнтів із тяжким ДГР мають концентрацію ІПЧР-1 вище -2 SDS, і показник ІПЧР-1 не слід використовувати окремо при діагностиці ДГР, а слід інтерпретувати у поєднанні з іншими клінічними та біохімічними параметрами [248].

Рівень ІПЧР-3Б-3 також розглядався для діагностики ДГР, оскільки вони менше залежать від харчування, ніж ІПЧР-1, тобто при недостатності ГР даний показник знижується. Однак багато досліджень не повідомили про переваги вимірювання ІПЧ-3Б-3 порівняно з ІПЧР-1 [357].

1.1.2. Ідіопатична низькорослість

Ідіопатична низькорослість (ІПН) – це стан, при якому ріст людини більше ніж на 2 SD (SDS) нижче відповідного середнього росту для даного віку, статі та етнічної групи населення без ознак системних, ендокринних, харчових та хромосомних аномалій [220, 411]. Зокрема, діти з ІПН мають нормальну вагу та довжину тіла при народженні. За оцінкою, приблизно 60-80% усіх низькорослих дітей мають показник SDS -2 або нижче відповідають діагнозу ІПН [146, 219, 253, 360, 426].

Діти із сімейним синдромом ІПН мають близьких родичів низького зросту та ріст нижче норми, але в межах батьківського цільового діапазону (сімейний тип ІПН) або мають нижчий ріст від сімейного цільового діапазону (несімейний тип ІПН). Також може бути наявна затримка дозрівання скелета та затримка статевого дозрівання [94, 145, 146, 157, 197]. Згідно з цим

широким визначенням, синдром ІПН включає в себе гетерогенну групу дітей із різними фенотипами і генотипами [62, 188, 221, 373, 427].

Класично більшість пацієнтів із ІПН мають «нормальні варіанти росту», такі як сімейна низькорослість (здорові низькорослі діти з нормальним статевим дозріванням і наявними випадками в сімейному анамнезі низького росту) або конституційна затримка росту і статевого дозрівання (здорові діти з уповільненим ростом, затримкою кісткового віку та пізнім початком статевого дозрівання), але обидва характеризуються досягненням фінального росту в межах сімейного цільового діапазону [231, 299, 372, 402].

Таким чином, сучасне визначення ІПН включає низькорослих дітей з нормальними варіантами росту, а також дітей із патологічними станами, які суттєво впливають на кінцевий ріст, такі як нерозпізнані генетичні дефекти гормону росту /інсуліноподібного чинника росту-1 та легкі форми дисплазії кісток/хрящів [95, 165, 428, 457].

Дана гетерогенність визначення ІПН негативно впливає на підбір схеми лікування та його ефективність.

Plachy et al. показали, що моногенні захворювання можна виявити приблизно у 52% пацієнтів із сімейною низькорослістю [359].

Хоча діти з ІПН не мають дефіцита ГР, у деяких із них присутні субнормальні рівні циркулюючого ІПЧР-1 [131, 143, 222, 371].

Тим не менш, діти з ІПН мають нормальні реакції ГР на тести із навантаженням, але і інші зміни вісі ГР/ІПЧР-I мають бути обов'язково виключені [247]. У деяких дітей з ІПН можуть бути легкі форми резистентності до ГР, хоча недавні дослідження не показали істотних відмінностей у реакції на тест генерації ІПЧР-I дітей із ІПН та дітей з нормальним ростом тієї ж статі та віку [161, 452].

ІПН – це діагноз виключення, тобто ставиться після виключення інших відомих причин низького росту.

Комплексне діагностичне обстеження дітей із низьким ростом включає ретельний збір анамнезу і фізикальне обстеження, оцінку динаміки росту і ШР,

оцінку кісткового віку (КВ) і, зрештою, спеціальні лабораторні дослідження [348, 437]. Зазвичай дослідження спрямовані на виключення гормональних дисфункцій чи хронічних захворювань, які впливають на ріст.

Наголошується на важливості ретельної оцінки пропорцій тіла та необхідності враховувати діагноз дисплазії скелета у пацієнтів із синдромом ІПН. Приблизно у 22% пацієнтів із синдромом ІПН виявлені ознаки дисплазії скелета [184], причому поширеність зростала до 33%, коли страждав на скелетну дисплазію один із батьків [230].

Після проведення біохімічних та гормональних досліджень постає питання, чи доцільно проводити генетичне тестування? І хоча у більшості випадків немає конкретного діагнозу, і є великий відсоток ймовірності генетичної поломки; однак, на даний момент немає єдиної думки про обов'язкове генетичне обстеження дітей з ІПН [173, 240].

1.1.3. Внутрішньоутробна затримка росту

Затримка внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) визначається як неспроможність плода реалізувати свій потенціал росту за умов наявності патологічних чинників, найчастіше плацентарну дисфункцію. Клінічно це відображається зменшенням перцентилів розмірів плода упродовж вагітності. Діагностується за допомогою ультразвукової діагностики та визначається як зменшення передбачуваної маси плода або обводу живота нижче за порогове значення 10-го перцентилу для гестаційного віку [78, 128].

ЗВУР поділяється на два типи: симетричну та асиметричну. Симетрична ЗВУР (гіпопластичність відносно строку гестації) діагностується на ранніх термінах гестації приблизно у 20-30% випадків ЗВУР та характеризується пропорційним зменшенням розмірів усіх органів та розмірів. Цей тип трапляється за наявності обмежень у живленні плода, а саме – порушень функцій плаценти, анеуплодії плода, наявності інфекцій TORCH (включаючи токсоплазмоз, краснуху, цитомегаловірус та герпес) у матері.

Асиметрична ЗВУР (гіпотрофія, недогодовані діти) виявляється наприкінці другого/третього триместрів вагітності і становить 70-80% усіх

випадків. Найчастіше викликається прееклампсією внаслідок матково-плацентарної недостатності. Для цього типу характерно зменшення обводу живота (нижче 10 перцентиля), тоді як обвід голови залишається середнім (25-75 перцентиль). Немовлята із симетричною ЗВУР мають гірший прогноз відносно росту та життя порівняно з дітьми, які мають асиметричну ЗВУР. При симетричній ЗВУР популяція клітин в організмі зазвичай зменшена починаючи із ранніх терменів гестації, що призводить до аномалій росту плода [128, 398, 400].

Етіологія ЗВУР пов'язана з безліччю чинників. Материнські чинники включають низький соціально-економічний статус, куріння, алкоголь, прийом протипухлинних препаратів, прееклампсію, анемію, наявність гіпертензивних розладів, системний червоний вовчак, хронічну ниркову недостатність, антифосфоліпідний синдром, захворювання легень, муковісцидоз, шлунково-кишкові захворювання та наявність інфекцій [76, 78, 128, 286, 343, 399, 400, 433]. Існує кілька плацентарних чинників, таких як низька маса плаценти, маленькі термінальні ворсини, хронічне запалення плаценти та обмежений плацентарний мозаїцизм. Також аномалії пуповини можуть призводити до розвитку ЗВУР (надмірне закручування судин пуповини, збільшення довжини пуповини, справжній вузол пуповини, єдина артерія пуповини, крайове чи оболонкове прикріплення пуповини). Аномалії плода, включаючи хромосомні, мікрodelеції/дуплікації, моногенні захворювання, епігенетичні розлади, структурні аномалії (наприклад, уроджені вади серця, гастрошизис), уроджені інфекції (цитомегаловірус, токсоплазмоз, герпес, краснуха, сифіліс, вірус Зіка, малярія), вплив тератогенів (лікарські засоби, токсини) [76, 78, 128, 286, 343, 398, 400, 433].

Експериментально на мишах показано, що інактивація генів, які кодують інсулін, інсуліноподібні чинники росту ІПЧР-1 та ІПЧР-2, а також їх специфічні рецептори призводили до розвитку ЗВУР та низької постнатальної швидкості росту, довівши, що ЗВУР – це результат порушень інсулінової та ІПЧР-активності під час внутрішньоутробного розвитку плода [418]. Мутації

в гені ІПЧР-1 були виявлені також у дітей із ЗВУР та вираженою постнатальною затримкою росту [211].

Відомо, що найважливішими чинниками регуляції росту плода та неонатального росту, є ІПЧР-1, ІПЧР-2, ІПЧР-ЗБ-1, ІПЧР-ЗБ-3 та інсулін [96] рівні яких зростають із збільшенням терміну гестації. Вважають, що на пізніх термінах вагітності до основних гормонів, які контролюють ріст плода, відносять ІПЧР-1 та ІПЧР-2 [96], основним регулятором яких є інсулін [345].

У низці досліджень встановлено, що рівні інсуліну, ІПЧР-1 та ІПЧР-2 та ІПЧР-ЗБ-3 у пуповинній крові у маловагових дітей безпосередньо після народження нижчі, тоді як рівні ІПЧР-ЗБ-1 та ГР – значно вищі за відповідні показники дітей із нормальними ростом та вагою [225]. Після народження у більшості дітей із ЗВУР знаходять підвищені концентрації ІПЧР, що свідчить про активацію ГР/ІПЧР-1 – механізму, що викликає «наздоганяючі» темпи росту [225].

Популяційні дослідження показують, що близько 8-10% дітей, народжених із ознаками ЗВУР, залишаються низькорослими (SDS росту <-2) упродовж усього дитинства, що є причиною уповільнення постнатального прискорення темпів росту [126, 446]. Кінцевий ріст при даній патології приблизно на одне стандартне відхилення менше від прогнозованого [117]. Незадовільні результати кінцевого росту зумовлені відсутністю пубертатного ростового стрибка, у зв'язку з чим SDS кінцевого росту дітей із ЗВУР практично не відрізняється від їх росту SDS у допубертатному періоді [151].

Під терміном «постнатальний ростовий стрибок» розуміють високі темпи росту, які трапляються впродовж перших кількох місяців/років життя, що дозволяють дітям із ЗВУР нормалізувати свій ріст [416]. Дорослі, які мали ЗВУР в анамнезі, становлять приблизно 22% від усіх низькорослих людей [241, 416]. У дослідженні J. Leger et al., що проведене від народження до 21 року життя, спостерігали 213 дітей із ЗВУР (група 1) та 272 дитини з нормальними ваго-ростовими параметрами (група 2). Виявлено, що

низькорослими дорослими (SDS росту <-2) у 1-й групі стали 13,6% людей, порівняно з 1,7% – у 2-й групі [288].

Крім цього, у дітей із ЗВУР важливими прогностичними чинниками досягнення незадовільного кінцевого росту є низькі ваго-ростові показники на момент початку пубертату [117].

Причиною низького росту та порушення постнатального ростового стрибка у дітей із ЗВУР є порушення активності ГР, ІПЧР-1 та інсуліну [117, 246, 344], які, як передбачається, мають до 60% низькорослих дітей із ЗВУР [242, 415].

1.1.4. Синдром біологічно неактивного гормону росту

Термін «синдром біологічно неактивного гормону росту» вперше запропоновано та описано Коварські та ін. 1978 року [280]. Клінічно він характеризується нормальною або дещо підвищеною секрецією ГР, патологічно низьким рівнем ІПЧР-1 і нормальним ростом на тлі замісної терапії рекомбінантним ГР (rГР) та ІПЧР-1 [66].

ГР відіграє важливу роль у постнатальному рості. Ген переважно експресується в гіпофізі у вигляді білка, із чотирма антипаралельними α -спіралями, які розділені сполучними петлями [158]. Одна молекула ГР містить два сайти зв'язування рецептора ГР (РГР), сайт 1 (сайт з високою спорідненістю), що складається в основному з довгої витягнутої петлі між спіралями 1 і 2 і сайт 2, розташований, головним чином, на спіралі 1 [153].

Millar et al. повідомили про шість варіантів ГР, які є біонеактивними [332]. Y. Takahashi et al. [414] описали тяжку низькорослість у хлопчика внаслідок єдиної мутації, що перетворює кодон 77 з аргініну (R) на цистеїн (C; ГР-R77C). Проте батько пацієнта мав нормальний ріст, хоча він був носієм гетерозиготної мутації. Chihara et al. [129] повідомили, що спорідненість цього мутантного ГР до білка, що зв'язує ГР, було в 6 разів вище, ніж у нормальної молекули ГР, і що мутантний ГР не тільки не стимулював фосфорилування тирозину сам по собі, а й пригнічував активність нормальної молекули ГР. Терапія rГР, виявилася недостатньо ефективною для стимуляції росту

пацієнта із мутацією ГР. Ці дані разом із даними Y. Takahashi et al. [414] привели авторів до висновку, що мутація ГР-R77C, носить антагоністичний характер. Крім того, J. Deladoëy et al. [160] вивчали вплив ГР-R77C на транскрипцію гена рецептора ГР (РГР)/ГРЗБ і показали, порівняно із ГР, знижену здатність ГР-R77C стимулювати транскрипцію гена РГР/ГР-ЗБ.

Клінічно, синдром Коварскі проявляється затримкою росту (-2 SD), періодичним головним болем, слабкістю, швидкою втомлюваністю, зниженням пам'яті та концентрації уваги, зниженням імунітету, погіршенням апетиту. При огляді звертає на себе увагу пропорційна тілобудова, округла голова з випуклим лобом та сідлоподібним носом, гіпоплазія середньої третини обличчя.

Для дітей із синдромом Коварскі характерно нормальний рівень ГР (≥ 10 нг/мл), та низька або знижена концентрація ІПЧР-1, який підвищується на тлі терапії рГР через 12-24 год після введення [280, 356, 379].

За умов недостатнього харчування, тяжких декомпенсованих соматичних захворювань і патології рецепторів до ГР, рівень ІПЧР-1 залишається низьким при підвищених показниках ГР. Для уточнення діагнозу синдрому Коварскі проводять чотириденну пробу на чутливість до ГР. Часто дану пробу використовують для оцінки нечутливості до ГР [150]. Пацієнту необхідно ввести рГР у дозі з розрахунку 0,033 мг/кг/добу, підшкірно, перед сном, впродовж чотирьох днів та визначити рівень ІПЧР-1 вранці натще першого і п'ятого дня проби. Проба вважається позитивною, якщо рівень ІПЧР-1 підвищується у два рази й більше.

1.2. Сучасні погляди на метаболізм вітаміну D у дітей та методи діагностики його порушень

Вітамін D (віт. D) є жиророзчинним секостероїдним гормоном і виробляється, в основному ендогенно, а частина його, поступає екзогенно із їжею [27, 259, 261]. Його роль у регуляції мінерального гомеостазу та здоров'я кісток була ретельно вивчена [174, 328].

Найстаріші повідомлення про дефіцит віт. D, що викликає деформацію кісток, датуються 1600-ми роками [259]. Сучасні дослідження показали роль віт. D не тільки у мінеральному обміні, а й його вплив на функції майже всіх органів та систем [228], з особливим акцентом на імунну систему [185, 276]. Вважається, що оптимальний рівень віт. D в організмі має безліч переваг для здоров'я, а не тільки впливає на мінеральний обмін кісток [121]. Хоча етіологічна або регулювальна роль віт. D при деяких хронічних захворюваннях дитячого віку до кінця незрозуміла, його роль у підтримці здоров'я кісток не викликає сумнівів [30, 31].

Як відомо, двома формами віт. D є віт. D₂ (ергокальциферол) і віт. D₃ (холекальциферол). Віт. D₂ поступає через шлунково-кишковий тракт із рослинною їжею. Вітаміни D₂ і D₃ за своєю хімічною формулою відрізняються тільки структурою бічного ланцюга, однак це не впливає на метаболізм, і являють собою прогормони [36, 64, 274].

Метаболізм віт. D в організмі проходить за двома шляхами: класичним і альтернативним.

Класичний шлях – це синтез віт. D в шкірі під дією сонячних променів. Сонце випромінює ультрафіолетові хвилі різного діапазону, а саме: короткі (10 до 280 нм), середньої довжини (280 до 315 нм) та довгі (315 до 400 нм), кожен з яких має різний ступінь проникнення у шкіру та свою біологічну дію. І тільки хвилі середньої довжини активують 7-дегідрохолестерин в епідермісі із подальшим його перетворенням у віт. D. Дані хвилі попадають на земну поверхню лише в діапазоні між 10.00 та 15.00 год коли сонце знаходиться найбільш перпендикулярно до поверхні, тобто у зеніті. Але кут зеніту також залежить від пори року та широти. У північній та південній півкулях, за межами 33° широти, кут зеніту мінімальний у зимові місяці, тому вироблення віт. D практично не відбувається [29, 37, 459].

Синтез починається із 7-дегідрохолестерину, попередника холестерину, під дією ультрафіолетових променів в епідермальному шарі шкіри утворюється віт. D₃, який є термонестабільним превітаміном. За умов

нормальної температури тіла він піддається ізомеризації на мембрані епітеліальних клітин шкіри впродовж 2-3 діб у стабільну форму віт. D₃ [67, 274].

Віт. D₃ зв'язується із віт. D-зв'язувальним білком (vitamin D-binding protein, віт. D-ЗБ) і доставляється у печінку, де гідрокислюється віт. D 25-гідроксилазою (CYP2R1 та CYP27A1) до кальцидіолу (25(OH)D). Останній є базовою циркулюючою формою в сироватці крові [259, 261]. Кальцидіол проходить друге гідроксилування у проксимальних канальцях нирок під дією 1α-гідроксилази (CYP27B1) із утворенням кальцитріолу (1α,25-дигідроксिवітамін D; 1α, 25(OH)₂D), який являється біологічно активною формою віт. D. Кальцитріол потрапляє у кровотік, де зв'язується із віт. D-ЗБ, і доставляється до органів-мішеней, таких як тонка кишка, нирки, кістки, де власне регулює абсорбцію, мобілізацію та реабсорбцію кальцію та фосфору [34, 306].

Рівні кальцидіолу та кальцитріолу чітко контролюються 25(OH)D 24-гідроксилазою (CYP24A1), яка є інактивуючим ферментом віт. D. CYP24A1 каталізує гідроксилування кальцидіолу та кальцитріолу у ряд 24- та 23-гідроксильовані продукти [194, 258, 396].

24-гідроксилаза інактивує віт. D з утворенням біологічно неактивної, екскретованої жовчю, кальцитроєвої кислоти, тоді як менш відомий шлях інактивації 23-гідроксилазою призводить до утворення 1,25-26,23 лактону [4, 194, 258, 396].

В органах-мішенях 25(OH)₂D зв'язується із рецептором віт. D, який являється ядерним рецептором сімейства ліганд-активуючих факторів транскрипції та індукує як геномне, так і негеномне регулювання різних біологічних функцій [194].

Геномний шлях відбувається за рахунок зв'язуванням кальцитріолу з цитозольним VDR (Vitamin D receptor), утворення гетеродимеру з ретиноїдним рецептором X (retinoid-Xreceptor; RXR) та з подальшим переміщенням даного комплексу в ядро. Комплекс, що складається з

кальцитріолу, віт. D₁ ретиноїдного X рецептора, зв'язується з віт. D-чутливим елементом (vitamin D response element; VDRE) у промоторній ділянці гена-мішені та мобілізує транскрипційні коактиватори або корепресори, які, у свою чергу, регулюють РНК генів-мішеней та відповідають за реалізацію різних функцій, у тому числі, і кальцієво-фосфорний метаболізм, а саме: в кишечнику посилюється синтез білка, який зв'язує кальцій, у кістках – остеокальцину, остеопонтину та лужної фосфатази [257].

Якщо розглядати негеномний шлях, то кальцитріол зв'язується із рецептором віт. D, який розташований на мембрані клітини, та називається 1,25 D-мембран-асоційованим та швидко відповідає стероїд-зв'язаним протеїном (1, 25 D-MARRS). Ця взаємодія викликає швидкі зміни у клітинних сигнальних шляхах, включаючи кальцій і мітоген-активований протеїнкіназний шляхи, внаслідок прямого взаємозв'язку білків із внутрішньоклітинними сигнальними молекулами, що призводить до реалізації різних фенотипових функцій: прискорює транспортування позаклітинного кальцію в цитоплазму, активує обмін фосфатидилінозитулу [35, 194, 258, 396].

Відбувається активація транспорту кальцію та фосфору з тонкої кишки у кровоток, а також посилюється резорбтивна дія паратиреоїдного гормону (ПТГ) на кісткову тканину внаслідок впливу на попередники остеокластів або внаслідок виділення цитокінів остеобластами та стромальними клітинами кісткового мозку [166, 346].

Альтернативний шлях метаболізму віт. D відбувається за допомогою ферменту CYP11A1, який розщеплює бічний ланцюг цитохрому P450 [257], із утворенням гідроксиметаболітів віт. D. Одним із них є 20(OH)D, який має антипроліферативну, протизапальну дію, а також сприяє диференціюванню клітин, як і кальцитріол [319, 321, 322].

Дані метаболіти також посилюють захисні механізми від ультрафіолет індукованого пошкодження ДНК шкіри, оксидативного стресу, володіють протипухлинними властивостями на окремі лінії клітин [34, 194].

Метаболіти 20(OH)D та 20,23(OH)D діють як часткові агоністи VDR. Дані метаболіти можуть зв'язуватися з α та γ -ізоформами ретиноїд-зв'язувальним орфан-рецептором (ROR α та ROR γ), який відноситься до сімейства ліганд-залежних чинників транскрипції. ROR-рецептори відіграють ключову роль у регуляції багатьох фізіологічних процесів, включаючи імунні та метаболічні, а також бере участь у механізмах канцерогенезу, розвитку автоімунних захворювань та метаболічному синдромі. Взаємодія 20(OH)D і 20, 23(OH)D та ROR-рецепторів призводить до інгібуючої дії на транскрипцію генів *Bmall* та *G6Pase* [116, 180, 199, 200, 281].

Механізми регуляції віт. D

Кальцитріол, як гормон, регулює метаболізм віт. D за механізмом негативного зворотного зв'язку [331, 397].

Важливо, що CYP24A1, який інактивує віт. D, входить до транскрипційних мішеней комплексу кальцитріол-VDR-RXR. Промоторна ділянка CYP24A1 містить два VDR, що забезпечує сильну індукцію CYP24A1 кальцитріолом [125, 358].

Крім того, кальцитріол також може індукувати експресію CYP24A1, через ацетилтрансфери гістону H4 і РНК-полімеразу II [330].

Таким чином, рівні кальцидіолу та кальцитріолу можуть регулюватися експресією CYP24A1 у нирках. Більш того, кальцитріол також пригнічує транскрипцію CYP27B1 у нирках за допомогою складних механізмів, що включають епігенетичні модифікації його промоторної ділянки [413].

Також метаболізм віт. D регулюється паратгормоном та фактором росту фібробластів-23 (FGF-23), обидва з яких відіграють важливу роль у підтримці гомеостазу кальцію та фосфору [250, 364, 442].

ПТГ секретується парашитоподібними залозами у відповідь на низькі рівні кальцію в сироватці, що визначається рецепторами, чутливими до кальцію (CaSR), і які експресуються на поверхні клітин парашитоподібних залоз [82]. ПТГ стимулює ниркову експресію CYP27B1 внаслідок посиленої транскрипції, або активації регуляції транскрипції, яка залежить від ядерного

орфанного рецептора NR4A2, що призводить до збільшення продукції кальцитріолу [453, 454].

FGF-23 секретується остеобластами та остеоцитами у відповідь на високі рівні фосфату і кальцитріолу в сироватці [429].

FGF-23 покращує екскрецію фосфату нирками, інгібуючи експресію натрій-фосфатного котранспортера 2 (NPT2), розташованого на апікальних мембранах проксимальних ниркових каналців внаслідок зв'язування з комплексами рецептора FGF-Klotho на клітинних мембранах. Крім того, FGF-23 знижує рівень кальцитріолу в сироватці крові, інгібуючи експресію CYP27B1, одночасно стимулюючи експресію CYP24A1 у нирках [378].

Недостатність віт. D пов'язувалася із різними скелетними та позаскелетними клінічними проявами, що призвело до особливого інтересу до детермінантів метаболітів віт. D [404]. Рівні 25(OH)D підтримуються в організмі за допомогою харчових джерел та впливу сонячних променів [237]. Однак було показано, що генетичний чинник відіграє життєво важливу роль в індивідуальних варіаціях рівнів циркулюючого віт. D. У класичному дослідженні близнюків Hunter et al. повідомили, що вісь кальцій/ПТГ/кальцитіол знаходиться під сильним генетичним впливом, становлячи 52% екскреції кальцію, 74% формування кісток, 58% резорбції кісток, 60% ПТГ та 65% дисперсії віт. D [243]. Аналогічним чином, дослідження GWAS виявило значний зв'язок з деякими генетичними варіантами з рівнями 25(OH)D [431]. Ці важливі висновки обмежені тільки європеїдною расою. Дослідження Sarkissyan et al., які вивчали ці асоціації між расами, дали схожі результати [393]. Відповідно до цих досліджень виявлено підвищений ризик розвитку тяжкого дефіциту віт. D при генотипі Fok Ff і комбінованих генотипах Ff + ff. Навпаки, не знайдено значної різниці в рівнях віт. D між різними генотипами VDR [432].

За наявності дефіциту віт. D патологічна активація VDR впливає на експресію низки генів. Ці гени контролюють виникнення гіпертонії, пошкодження нирок, імунного розладу, гіперфосфоремії та вторинного

гіперпаратиреозу, оскільки вони пов'язані з цілісністю скелета та мінеральним гомеостазом [170].

1,25 дигідроксिवітамін D регулює понад 200 різних генів, безпосередньо чи опосередковано, зв'язуючись з ядерними гормональними рецепторами віт. D (VDR), які управляють широким спектром біологічних процесів. Більшість перетворення 25(OH)D на 1,25(OH)₂D відбувається у нирках і суворо регулюється рівнями ПТГ, кальцію і фосфору. У цьому активованому стані віт. D має класичні ендокринні ефекти та регулює рівень сироваткового кальцію і фосфору, та, відповідно, метаболізм кісток [328]. Перетворення у 1,25(OH)₂D також відбувається в різних тканинах локально, а саме: мозок, молочна залоза та шкіра, а також у клітинах імунної системи – моноцитах та макрофагах. Це локальне виробництво 1,25(OH)₂D регулює проліферацію клітин, диференціацію та апоптоз, а також посилює імунну функцію в місці синтезу [238]. Завдяки цьому механізму віт. D безпосередньо впливає на клітини за допомогою своїх аутокринних та паракринних функцій та перебуває під автономним контролем [216]. VDR трапляється в ядрах всіх тканин організму та клітинах імунної системи і реагує на активований 1,25(OH)₂D для експресії генів практично в будь-якому місці організму. Наявність цих різних ендокринних та паракринних функцій може пояснити, чому віт. D має вплив на безліч патологічних процесів [84].

Наявність адекватного рівня 25(OH)D має вирішальне значення для оптимального виробництва активованого 1,25(OH)₂D. Харчування забезпечує надходження лише 100-200 МО віт. D на день. Ендогенний синтез віт. D під впливом сонячного світла, забезпечує вироблення 10 000-20 000 МО віт. D, за умови, що 30% відкритої поверхні тіла піддається впливу сонячного світла впродовж 15-30 хв на день [111].

Крім сезону, часу доби та широти, вплив ультрафіолетових променів обмежується й іншими чинниками. Сонцезахисні креми знижують вироблення віт. D на 95% (SPF 8) – 99% (SPF 15). Особи, які перебувають у закритих приміщеннях вдень отримують вкрай мало прямого сонячного

випромінювання. Також, людям із темною шкірою потрібно в 10-15 разів більше сонячного випромінювання для вироблення еквівалентної кількості віт. D, ніж людям зі світлою шкірою. Меланін поглинає УФ-випромінювання і конкурує за фотони середнього спектру, які необхідні для вироблення віт. D. [234]. Забруднення повітря і щільний одяг, що покриває все тіло, як того вимагають деякі культури, також знижують вплив ультрафіолетового випромінювання. Крім цього, ожиріння впливає на кількість циркулюючого віт. D, оскільки підшкірно-жирова клітковина депонує синтезований віт. D, перешкоджаючи його перетворенню на активні форми [261].

Певні медикаменти та хронічні захворювання також можуть впливати на кількість циркулюючого віт. D. Ліки, метаболізм яких залежить від системи цитохрому P-450, такі як фенobarбітал, вальпроєва кислота та кетоназол, конкурують із віт. D за цей шлях та знижують відповідно його кількість у крові. Такі хронічні розлади як мальабсорбція при муковісцидозі або хворобі Крона, або інших захворюваннях кишечника, захворювання печінки та нирок, також впливають на рівень та метаболізм віт. D [228].

1.3. Взаємозв'язок гормону росту, інсуліноподібного чинника росту-1 та вітамінуD при низькорослості в дитячому віці

Ріст людини – це складний механізм, що характеризується наростанням маси кісткової тканини і залежить від генетичних, екологічних, харчових і гормональних чинників [176, 193, 347]. Цей процес починається у фетальному періоді та закінчується у підлітковому віці закриттям епіфізарної платівки росту, яка визначає остаточний ріст людини. Основним гормоном, який бере участь у рості людини є ГР у всі періоди, крім фетального. Ріст можна поділити на чотири основні періоди: фетальний, раннього дитинства, дитячий та пубертатний. Фетальний період залежить від здоров'я матері, харчування та функції плаценти і в основному знаходиться під контролем ІПЧР-1, ІПЧР-2 та, в основному, інсуліну [177, 137, 318, 341]. Навпаки, у періоді раннього дитинства та дитинстві найважливішими для росту є ГР та тироксин. Нарешті,

пубертатний період росту характеризується активацією осі гіпоталамус-гіпофіз-гонади і, отже, виробленням андрогенів та естрогенів, що призводить до значного підвищення секреції ГР та концентрації ІПЧР-1 у сироватці [178, 341].

ГР вивільняється гіпофізом пульсуючим чином, головним чином, впродовж ночі, і регулюється гормонами гіпоталамуса: соматоліберином, який стимулює його секрецію, та соматостатином, що має інгібуючу дію [136, 195]. ГР зв'язується з білком, що зв'язує гормон росту, та циркулює в сироватці до взаємодії зі специфічним рецептором ГР, розташованим на поверхні клітин-мішеней. Молекула ГР стимулює синтез ІПЧР-1 у печінці [120]. Більш того, молекула ГР також чинить пряму дію на хрящові клітини у пластинках росту довгих кісток, які теж локально продукують ІПЧР-1 [351]. Вважається, що ІПЧР-1, що виробляється паракринним шляхом, важливіший для росту, ніж печінковий ІПЧР-1 [367].

ІПЧР-1 є основним медіатором дії ГР, особливо під час інтенсивного лінійного росту. Він циркулює у крові, зв'язаний із ІПЧР-ЗБ-З, та виконує свої системні функції, зв'язуючись зі специфічними рецепторами [172]. Зв'язок із ІПЧР-ЗБ-З важливий, оскільки він забезпечує більшу стійкість у кровотоці та доступність взаємодії із цільовими клітинами [296]. ГР та ІПЧР-1 стимулюють ріст тканин комплексно. ГР сприяє проліферації та диференціюванню молодих прехондроцитів та остеобластів, у той час як ІПЧР-1 стимулює клітини на більш пізній стадії дозрівання, що знижує апоптоз остеобластів та сприяє остеобластогенезу [304].

Крім того, ГР також забезпечує кілька метаболічних ефектів, які включають як метаболізм ліпідів, так і глюкози. Фактично, ГР діє як контрінсулярний гормон, що призводить до ліполізу та окиснення ліпідів, інгібуючи стимульоване інсуліном поглинання глюкози як у м'язах, так і в печінці, щоб переключити метаболізм на використання ліпідів [183].

Відомо, що у пацієнтів із ДГР змінено метаболізм кісток, що призводить до порушення росту кісток та їх мінеральної щільності. Після терапії рГР у цих пацієнтів покращується метаболізм кісток [81].

Віт. D та вісь ГР/ПЧР-1 є базовими для росту скелета. Henneman et al. вперше припустили зв'язок між функціями віт. D та функціями ГР у 1960 році. Вивчаючи пацієнтів із дефіцитом ГР, які отримували замісну терапію ГР, вони виявили підвищення абсорбції кальцію в кишечнику та екскреції кальцію із сечею, а також зниження екскреції фосфору із сечею, що ідентичне дії віт. D [226]. Передбачуваний зв'язок також частково проглядається із сезонної мінливості, яка притаманна як віт. D, так і ГР. Фактично, рівень віт. D вищий у літній період, коли трапляється найбільша дія сонця; і навпаки – нижчий узимку. Аналогічним чином існує залежність росту тіла від сезону: інтенсивний ріст трапляється влітку, а менший – узимку [447].

Все більше досліджень фокусується на біохімічній взаємодії віт. D та вісі ГР/ПЧР-1 у людей. Згідно з цим дослідженням, рівень віт. D, мабуть, впливає на печінкову секрецію ПЧР-1 та ПЧР-3Б-3 та експресію рецепторів ПЧР-1 у різних тканинах [206]. Метаболізм віт. D і ГР впливає один на одного: з одного боку, додавання віт. D підвищує рівень ПЧР-1, а з іншого боку, ПЧР-1 стимулює активність ферменту 1 α -гідроксилази, який, у свою чергу, регулює ниркову продукцію активної форми віт. D – кальцитріолу [447]. Крім того, сам ГР має пряму стимулюючу дію на продукцію кальцитріолу [239]. Крім того, як ГР, так і ПЧР-1, мабуть, підвищують активність CYP27A1, багатофункціонального ферменту цитохрому P₄₅₀, який, серед інших складних функцій, каталізує 25-гідроксилювання віт. D у клітинах гепатобластами [417].

Імовірними мішенями віт. D у печінці, мабуть, є зірчасті клітини, клітини Купфера та ендотеліальні клітини печінкових синусоїдів. Згідно з дослідженнями *in vitro*, ці клітини мають найбільшу кількість рецепторів VDR [71, 401]. Іншою мішенню, багатою на VDR, є гіпофіз. Можливо, що кальцитріол діє на VDR гіпофіза людини, стимулюючи секрецію ГР і

модулюючи експресію деяких генів [130]. Деякі дослідження на мишах, які показали стимулювальний ефект $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ на експресію гена ТТГ, припускають, що той же метаболіт може безпосередньо взаємодіяти з іншими продуктами гіпофіза, такими як соматотропні клітини [172].

Ефект віт. D та ПЧР-1, проявляється як на системному, так і на місцевому рівнях. Фактично, дослідження di Filippo et al. [162] показало що віт. D, ГР та ПЧР-1 впливають на кістки та хрящі, а також діють на епіфізарні хондроцити. Зокрема, дослідження Durá-Travé et al. [169] продемонструвало можливу роль віт. D у підвищенні чутливості клітин платівки росту до ГР та ПЧР-1; інше дослідження Durá-Travé T, Gallinas-Victoriano F. (2020) [168] розглядало взаємний вплив віт. D та ПЧР-1 на їх специфічні рецептори на епіфізарних хондроцитах. Доведено, що зниження $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ викликає зменшення апоптозу гіпертрофованих хондроцитів, кальцифікації хряща та кількості та активності хондрокластів/остеокластів, що характерно для рахіту [90]. У пацієнтів з дефіцитом віт. D, спостерігається нижчий рівень ПЧР-1, і це може частково пояснити зміни платівки росту у дітей, хворих на рахіт [172].

Дослідження, що оцінюють вплив ГР на інші сироваткові маркери кісткової функції, на які впливає віт. D (Ca, P, ПТГ) у дорослих, дали суперечливі результати. Багато вчених вказали на те, що збільшення рівнів $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ або $25(\text{OH})\text{D}$, спричинене підвищенням рівня ГР, не відповідає підвищенню рівня ПТГ. Це відкриття передбачає, що зв'язок між ГР та віт. D не залежить від ПТГ [198, 443, 451].

Mortensen et al. у своєму дослідженні показали, що через 20 тижнів прийому віт. D показники ПЧР-1 та ПЧР-3Б-3 були суттєво збільшені у пацієнтів у групі, що отримувала 20 мкг/день віт. D, а ПЧР-3Б-3 також значно збільшився у групі, яка отримувала 10 мкг/день добавки. Крім того, ріст дітей, які отримували 20 мкг/день добавки віт. D, збільшився порівняно з групою плацебо в кінцевій точці [336].

Marwaha et al. виміряли рівні $25(\text{OH})\text{D}$, ПЧР-1 та ПЧР-3Б-3 у 847 практично здорових індійських дівчаток віком від 6 до 18 років. У 94,6% цих

пацієнток вони виявили низькі значення 25(OH)D (<20 нг/мл). Такі пацієнтки впродовж 6 місяців отримували високі дози віт. D (60 000 МО щомісяця). Рівень ПЧР-1 та ПЧР-3Б-3 значно збільшився після лікування віт. D, особливо у суб'єктів, у яких вихідні значення 25(OH)D були нижчими за 10 нг/мл. Це збільшення не корелювало зі зростом, індексом маси тіла (ІМТ), 25(OH)D та рівнями ПТГ [323].

У дослідженні Hamza et al. [217], яке проводилося в популяції з 50 препубертатних пацієнтів із діагнозом ідіопатичного ізольованого дефіциту гормону росту показано, що на момент встановлення діагнозу у 40% суб'єктів з дефіцитом ГР була виявлена недостатність віт. D, а у 44% – дефіцит віт. D.

Після одного року терапії рГР рівень 25(OH)D підвищився (з $18,42 \pm 5,41$ до $34,5 \pm 10,1$ нг/мл; $p < 0,001$). При подальшій оцінці виявлено, що у 22% пацієнтів вміст віт. D залишався недостатнім, а в 24% – виявлено дефіцит віт. D. Автори також продемонстрували залежність між показниками 25(OH)D та ростом, вираженим у SDS при постановці діагнозу. Зокрема, група зі значеннями 25(OH)D < 20 нг/мл мала найнижчі показники росту [217,218].

Цікаву інформацію про статус віт. D у пацієнтів із дефіцитом ГР до та після замісної терапії рГР можна виявити в італійському проспективному дослідженні Ciresi et al. проаналізовано вихідні та після 12 місяців замісної терапії рГР рівні 25(OH)D у сироватці у 80 дітей препубертатного віку з дефіцитом ГР, розділених на дві групи для усунення сезонної мінливості рівня віт. D. У цьому дослідженні низькі значення віт. D (< 30 нг/мл) були виявлені у 75% дітей з дефіцитом ГР, з більш високою поширеністю у групі, сформованій у зимовий період. Ще одним цікавим відкриттям є нормалізація рівня 25(OH)D після замісної терапії рГР впродовж 12 місяців. У цьому дослідженні не було виявлено жодного зв'язку між 25(OH)D та значеннями ПЧР-1, Ca, P та ПТГ [140, 141].

Savanelli et al. задокументували поширеність дефіциту віт. D у популяції з 41 дорослого пацієнта з ДГР порівняно з контрольною групою [395]. Крім того, у дослідженні Ameri P et al. значна частота гіповітамінозу D був

zareєстрований у 69 дорослих пацієнтів з ДГР (майже 91,3%) [79]. Цей результат, отриманий як для дорослих, так і для дітей, підтверджує ідею суворої залежності між функцією віт. D та функцією осі ГР/ПЧР-1, яка приписується дефіциту ГР і, як наслідок, дефіциту ПЧР-1, який вражає суб'єктів з ДГР, і відіграє роль у визначенні узгодженого дефіциту віт. D. Всі ці результати також підтверджуються раніше опублікованими біохімічними дослідженнями, зокрема зниженням активності ниркової α -гидроксилази, викликаним низьким рівнем ПЧР-1.

Нездатність нормалізувати рівні 25(OH)D після лікування рГР у дітей із ДГР призводить до важливої гіпотези: суб'єктам із ДГР на додаток до замісної терапії рГР може знадобитися добавка віт. D для корекції високого ризику гіповітамінозу D. Крім того, адекватна добавка віт. D може знизити дозу рГР, необхідну для отримання відповідного росту цих пацієнтів, але необхідні додаткові дослідження в цій галузі. Однак деякі дослідження дорослих, які страждають на ДГР, підкреслюють збереження гіповітамінозу D, незважаючи на адекватну добавку вітаміну відповідно до основних принципових міжнародних рекомендацій [440]. Ці дані, підтверджують ідею важливості персоналізованих дозувань дієтичних добавок віт. D під час лікування дефіциту віт. D [232, 366].

Визначення рівня вітаміну D

Рішення про те, який рівень віт. D вимірювати залежить від того, що необхідно оцінити клінічно. 25(OH)D, хоч і неактивний метаболіт, є основною циркулюючою формою віт. D, і, як правило, це найкращий індикатор загального статусу віт. D, який використовують для визначення клініцисти. Його період напіввиведення становить 2-3 тижні, тобто це стійка форма.

Активна форма 1,25(OH)₂D досить нестійка (період напіввиведення з кровотоку становить від 4 до 6 год), регулюється рівнем 25(OH)D, паратгормоном, кальцієм і фосфором і визначається виключно для оцінки порушень обміну кальцію, пов'язаних із виробленням 1,25(OH)₂D нирками.

Низький вміст 25(OH)D призводить до зниження всмоктування кальцію у кишечнику, спричиняючи тим самим зниження іонізованого кальцію крові. Це активує синтез ПТГ для мобілізації кальцію з кісток, підвищення каналцевої реабсорбції кальцію з нирок та активацію вироблення 1,25(OH)₂D нирками. Таке підвищення вироблення 1,25(OH)₂D може відбуватися не завжди, тому низький рівень 25(OH)D може визначатися на тлі нормального або підвищеного рівня 1,25(OH)₂D [235]. Тому, визначення рівня 25(OH)D є ключовим.

На сучасному етапі розрізняють загальноприйняті діапазони різних рівнів віт. D, які включають [338]: >75 нмоль/л (> 30 нг/мл) – норма; 50-75 нмоль/л (21–29 нг/мл) – недостатність віт. D, <50 нмоль/л (<20 нг/мл) – дефіцит віт. D.

Національне обстеження здоров'я та харчування (NHANES) з'ясувало, що 10,3% дітей віком від 6 до 18 років у США (приблизно 5,5 млн) мають рівень 25(OH)D < 16 нг/мл. Як правило, рівень віт. D був найнижчим у афроамериканських дітей, у середньому 20 нг/мл, і у латиноамериканців – 24 нг/мл. У більшості цих дітей на стандартних рентгенограмах було виявлено ознаки демінералізації кісток [267, 283]. Неясно, чи це пов'язано конкретно з пігментом шкіри, дієтою або способом життя або їх комбінацією [119].

Патофізіологія дефіциту вітаміну D

Низький вміст віт. D запускає каскад фізіологічних змін, які зрештою призводять до клінічного синдрому дефіциту віт. D [434].

Дефіцит віт. D призводить до зниження всмоктування кальцію в кишечнику [133], а при тривалому дефіциті виникає зниження рівня кальцію у крові [214].

Гіпокальціємія активує рецептори, чутливі до кальцію, на головних клітинах паращитоподібних залоз, викликаючи підвищену секрецію ПТГ [88]. ПТГ посилює резорбцію кісток та активує 1-альфа-гідроксилазу в нирках для синтезу кальцитріолу [214]. Він також знижує ниркову екскрецію кальцію для підтримки нормокальціємії [118, 205].

Високий рівень лужної фосфатази, хоча й не дуже специфічний, але це маркер підвищеної резорбції кісткової тканини, який легко оцінити, [88, 118].

ПТГ посилює ниркову екскрецію фосфату, викликаючи гіпофосфатемію [204, 315]. Зрештою, для апоптозу гіпертрофічних хондроцитів у термінальному шарі пластинки росту у дітей необхідні адекватні рівні фосфату [186, 291]. Зазвичай ці апоптотичні гіпертрофічні хондроцити замінюються остеобластами, які формують первинну кісткову губку [244]. Первинна губка мінералізується у присутності адекватної кількості кальцію та фосфатів. Викликане гіпофосфатемією тривале накопичення гіпертрофічних хондроцитів, призводить до розширення пластинки росту, ознак рахіту в дітей раннього віку [204, 214].

Основною патофізіологією дефіциту віт. D є дефективна мінералізація кісткового матриксу (остеоїду). Коли гіпомінералізація відбувається в хрящах епіфізарної пластинки росту та прилеглої до неї метафізарної ділянки у дітей раннього віку, це викликає рахіт [134, 420]. У дорослих із дефіцитом віт. D під час циклів ремоделювання кістки немінералізований остеоїд відкладається на місці резорбованої кістки. Виникає остеомаліяція, яку можна діагностувати рентгенологічно та за допомогою біопсії кістки [292, 421].

Клінічна картина дефіциту віт. D у дітей може бути представлена переломами довгих трубчастих кісток [154, 383], компресійними переломами хребців [224], низькою мінеральною щільністю кісткової тканини [287], рентгенологічними ознаками рахіту [287] та затримкою лінійного росту [233].

1.4. Поліморфізми гена рецептора вітаміну D та їх роль у патогенезі затримки росту

За умов дефіциту віт. D збільшується ризик переломів, а також деякі автори вказують на існування взаємозв'язку дефіциту із розвитком когнітивних порушень [210, 308], деменції [350], онкологічних [339, 405] та автоімунних захворювань [282, 303, 327], цукрового діабету [181], ожиріння

[73], патології серцево-судинної системи [201, 342], а також нейродегенеративних хвороб [72, 256].

Рідкісні мутації генів, що залучені до метаболізму віт. D, можуть призводити до його функціональної недостатності, наприклад, за розвиток рахіту I і II типів відповідальні мутації генів, що кодують відповідно CYP27B1 та VDR [124]. Як відомо, рецептори віт. D виявлені також у шкірі, молочних залозах, гіпофізі, паращитоподібних та статевих залозах, клітинах нервової системи, скелетних м'язів, β -клітинах підшлункової залози, жировій тканині, легенях, моноцитах та активованих лімфоцитах [297].

Функціонально VDR є фактором транскрипції, який регулюється зв'язуванням ліганду та, можливо, фосфорилуванням. Це розчинний білок із 427 амінокислот, який міститься переважно в ядрі, цитоплазмі клітини та клітинній мембрані, звідки він транслокується до ядра через систему мікротрубочок після взаємодії зі своїм лігандом, кальцитріолом [458].

VDR експресується в різних органах, що беруть участь у метаболізмі кальцію, клітинах імунної системи та нервовій системі [382].

Ген VDR розміщений на короткому плечі дванадцятої хромосоми (12q13.1) і складається з 9 екзонів та 8 інтронів. Він має високу варіабельність поліморфних послідовностей, які виникають як у кодуючих, так і некодуючих частинах гена, і це веде до змін його функції або структури білка, за рахунок активації експресії гена. Метод виявлення алелей заснований на поліморфізмі довжин рестрикційних фрагментів, отриманих після обробки певними рестриктазами. З більш ніж 30 відомих однонуклеотидних послідовностей (single nucleotide polymorphism, SNP), найбільш вивченими є ApaI (rs7975232), BsmI (rs1544410), FokI (rs2228570), TaqI (rs731236) та Cdx2 (rs11568820) [114, 123].

Поліморфізмом називається генетичний варіант, який з'являється у близько 1% населення. Ці зміни можуть відбутися в частині гена (інтроні), не кодуючій, тому вони не впливають на кінцевий білковий продукт. Зміни цих регулюючих частинах гена потім впливають на ступінь експресії гена, і таким

чином кількість білка. Наприклад, зміни в 5'-промоторі гена *VDR* може вплинути на патерни експресії та рівні мРНК, у той час як варіації послідовності у 3'-нетрансльованій ділянці цього гена може вплинути на стабільність мРНК і ефективність трансляції білка. Однак, зміни можуть мати місце і в екзоні гена, що призводить до змін у послідовності білка. Тим не менш, також можливі зміни в екзоні, які можуть і не змінювати структуру білка, вони називаються поліморфізмами.

Поліморфізм гена *VDR* *ApaI* розташований у 8 інтроні, у 3'-регуляторній ділянці. У нього відсутня функціональна відповідь, хоча, за даними деяких досліджень, вона може впливати на стабільність матричної РНК (мРНК). Варіант *BsmI* також розташований у 3'-регуляторній ділянці, пов'язаний зі зниженою стабільністю мРНК та нижчими рівнями експресії, та асоційований із ризиком розвитку остеопорозу у жінок у постменопаузі та відповіддю на антирезорбтивну терапію [72].

Ген поліморфізму *VDR* *TaqI* знаходиться на 9 екзоні, на межі екзону та інтрону, він впливає на сплайсинг і, таким чином, на трансляцію *VDR* [245].

FokI розташовується у другому екзоні гена *VDR*, характеризується посиленою активацією транскрипції; заміна Т на С при трансляції старт-кодону АТГ веде до синтезу 2 варіантів білка: довгого (f) та короткого (F) [329]. Довгий білок має більш виражену транскрипційну активність; f аллель *FokI* більше поширена серед європеїдів та азіатів, ніж у африканців [251]. За результатами одного мета-аналізу поліморфізм *FokI* асоціюється з підвищеним ризиком розвитку постменопаузального остеопорозу в азіатській популяції, ніж серед європейців [83, 441]. Усі три поліморфізми знаходяться у нерівноваженому зчепленні один з одним.

Єгипетське дослідження випадок-контроль 179 пацієнтів хворих на цукровий діабет типу 1 виявило у носіїв короткого (F) алелю *Fok I* високий рівень кальцитріолу та знижений рівень кальцидіолу у сироватці крові [337].

Аналогічні результати було отримано у дослідженні Rojo-Tolosa et al. [380].

Поліморфізм BsmI асоційований зі зниженою мінеральною щільністю кісток та підвищеним ризиком остеопорозу у хворих на розсіяний склероз із дефіцитом віт. D [115]. AA генотип BsmI має протективний ефект при розсіяному склерозі [139].

У 2023 році Liu C. et al. та ін [301] повідомили про зв'язок між поліморфізмами VDR та метаболізмом кісток, показавши, що загальні алельні варіанти в генах, що кодують VDR, можуть передбачати відмінності у щільності кісток здорових людей. Згодом кілька дослідників вивчали цей зв'язок у популяціях із хронічною нирковою недостатністю, приділяючи особливу увагу осі кальцій/ПТГ/кальцитріол [278, 326].

Поліморфізм BsmI (генотип BB) був пов'язаний з більш повільним прогресуванням вторинного гіперпаратиреозу та нормальними рівнями кальцитріолу у пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю до діалізу, а також нижчими рівнями ПТГ при гемодіалізі та більш вираженим зниженням рівня ПТГ порівняно з пацієнтами з генотипом bb [91, 300, 378]. Однак, на відміну від попередніх досліджень, результати подальших досліджень зв'язків між поліморфізмами VDR і маркерами мінеральної кісткової хвороби були суперечливими. Наприклад, деякі дослідники не повідомляли про різницю в рівнях ПТГ між різними генотипами BsmI [92, 187], тоді як Chudek et al. повідомили про значно нижчі рівні кальцитріолу у пацієнтів з генотипом BB [135]. Аналогічним чином деякі дослідження пов'язували інші поліморфізми VDR із мінеральним метаболізмом кісток у пацієнтів на гемодіалізі. Повідомлялося, що поліморфізм VDR FokI (генотип FF) пов'язані з вищими рівнями ПТГ [294].

У дослідженні Waziri et al. виявлено значну різницю в рівнях ПТГ за генотипами BsmI, пацієнти з генотипом Bb мали більш високий медіанний рівень ПТГ порівняно з пацієнтами з генотипами BB та bb. Крім того, генотип Bb був пов'язаний із ризиком розвитку помірного та тяжкого вторинного гіперпаратиреозу у пацієнтів з нирковою недостатністю. Вплив BsmI на функцію паращитовидних залоз також спостерігався у пацієнтів із хронічною

хворобою нирок перед проведенням діалізу та пацієнтів із трансплантацією нирок [432].

Молекулярні механізми, за допомогою яких поліморфізм *BsmI VDR* впливає на гіперпаратиреоз, пов'язаний із наявністю алелів *b*. Повідомлялося про сильний зв'язок між алелями *b* та зниженою транскрипцією гена *VDR* та/або стабільністю мРНК, що впливає на регуляторну дію кальцитріолу на паращитоподібні залози. Наприклад, пацієнти з генотипами *BB* менш сприйнятливі до зниження 1- α -гідроксилази порівняно з пацієнтами з генотипами *bb*. Отже, пацієнти з алелями *b* із меншою ймовірністю матимуть оптимальні рівні кальцитріолу, необхідні для пригнічення секреції ПТГ та проліферації паратиреоїдних клітин [335].

Декілька досліджень також вивчали асоціації між *FokI*, *ApaI* та вторинним гіперпаратиреозом у пацієнтів із хронічною хворобою нирок. Відповідно до попереднього дослідження [77], хоча і не статистично значуще, у пацієнтів з генотипом *FF* були нижчі рівні ПТГ, ніж у пацієнтів з *Ff* у дослідженні Waziri et al. [432].

Доказана етнічна мінливість у розвитку та тяжкості вторинного гіперпаратиреозу серед пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю. Показано, що у чорношкірих пацієнтів вищі рівні ПТГ і нижчі рівні віт. D [285, 334]. Механізми, що знаходяться у основі цих відмінностей, можуть частково пояснюватися генетичними чинниками. Наприклад, деякі поліморфізми можуть бути надмірно представлені у певних рас і, отже, змінювати їхній ризик. У дослідженні Waziri et al. була статистично значуща різниця між чорношкірими та білими учасниками у розподілі поліморфізмів *VDR*. Генотип *Bb*, який є незалежним предиктором гіперпаратиреозу, надмірно виражений у чорношкірих популяцій (71,0% проти 56,4%, $p < 0,0001$) [432].

Попередні дослідження також повідомили про етнічні відмінності у розподілі поліморфізмів *VDR* [167]. Śledzińska et al. [404] повідомили, що частота алелю *f FokI* була нижчою у африканців у порівнянні з європеїдами (європеїди 34% проти африканців 24%); аналогічно була виявлена значна

різниця в частоті алелю Bsm1, алель В був нижчим в азіатській популяції в порівнянні з іншими популяціями (азіати 7%, африканці 36% і 42% у європеїдів).

1.5. Поліморфізм гена колагену типу I (*COL1A1*)

Синтез кісткового матриксу починається із побудови колагену типу 1 остеобластами. Більшість білків позаклітинного матриксу кістки є колагеном типу 1, який забезпечує міцність кістки і служить каркасом для відкладення інших компонентів матриксу, таких як гідроксиапатит [270, 293].

Головним компонентом кісткового мінералу є кальцій, а кісткового матриксу – колаген. Колаген типу I $\alpha 1$ (*COL1A1*) кодує первинну субодиницю α -1-ланцюга колагену типу I, основного структурного та найбільш поширеного білка в кістках. У цьому гені було виявлено > 400 мутацій, пов'язаних із хворобами людини, більшість із яких пов'язані з остеопорозом.

Колаген типу I є гетеротримером, що складається з двох ланцюгів альфа 1 і одного ланцюга альфа 2. Спочатку він синтезується як про-альфа ланцюг з пропептидом на кожному кінці (N-пропептид і C-пропептид). Білки кодуються генами *COL1A1* та *COL1A2*. Ген, що кодує альфа 1 ланцюг колагену типу I, розташований на хромосомі 17q21. Було показано, що мутації в цьому гені викликають захворювання сполучної тканини, такі як недосконалий остеогенез або синдром Елерса-Данлоса, системні захворювання з витонченням склери та міопію [203, 312].

Ген *COL1A1* є сильним функціональним кандидатом на генетичну регуляцію маси кісток та схильності до переломів [389].

Остеопороз, головним чином, зумовлений втратою кальцію та деградацією колагену. Ген *COL1A1* кодує ланцюг білка альфа-1 колагену I типу, основного білка кістки [324]. Деякі дослідження були зосереджені на поліморфізмі сайту зв'язування *COL1A1* Sp1 та одонуклеотидних поліморфізмах висхідної регуляторної ділянки *COL1A1*, насамперед тому, що вони можуть регулювати експресію гена *COL1A1*. Ці поліморфізми були

значною мірою пов'язані з низькою мінеральною щільністю кісток, остеопорозом та підвищеним ризиком переломів [302, 355, 390].

Показано зв'язок між поліморфізмами *COLIA1* Sp1 і низькою мінеральною щільністю кісток, остеопорозом та підвищеним ризиком переломів [279], хоча і статистично недостовірно [355]. У здорових дітей препубертатного віку було проведено лише невелику кількість досліджень, які вивчають можливий вплив поліморфізмів гена *COLIA1* на мінеральну щільність кісток [435]. У дослідженні Erdem et al. лише поліморфізм гена у сайті зв'язування Sp1 *COLIA1* показав значний зв'язок у пацієнтів із лімфобластним лейкозом та наявністю остеонекрозу, але не для інших кісткових аномалій [171].

Доведено, що наявність алелі 's' зв'язувальної ділянки *COLIA1* Sp1 пов'язаний із потроєнням ймовірності перелому у дітей препубертатного віку (OR=3,1 [95% ДІ=1,43-6,61], p=0,004) [105].

РОЗДІЛ II

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Клінічна характеристика обстежених хворих

Для вирішення поставлених завдань та досягнення мети проведено обстеження 136 дітей 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. У всіх хворих проведені антропометричні вимірювання та оцінка фізичного розвитку, загальноклінічні та біохімічні дослідження, інструментальні обстеження. Також проведені гормональні дослідження: визначено фоновий рівень ГР, та проведено стимуляційні проби із клонідином та інсуліном для визначення пікового рівня ГР, проаналізовано рівень ІПЧР -1 та кальцидіолу (25(OH)D). Усі діти знаходилися в стані еутиреозу. Дітям із дефіцитом ГР, ІПН, СБНГР та низькорослістю на тлі ЗВУР проведено молекулярно-генетичні дослідження, а саме: визначено найбільш поширені поліморфізми гена *VDR* – TagI (rs731236), BsmI (rs1544410), ApaI (rs7975232) та поліморфізм гена колагену *COL1A1* (rs1800012).

Усі досліджувані поділені на чотири групи: 1-ша група – діти із дефіцитом ГР; 2-га група – пацієнти із ІПН; 3-тя група – пацієнти із СБНГР та 4-та група – діти із низькорослістю на тлі ЗВУР. Серед усіх обстежених хлопчики становили 99 особин (73,79%), а дівчатка – 37 пацієнток (27,21%). Розподіл хворих представлений в табл. 2.1.

У 1-шу групу дітей із дефіцитом ГР увійшло 42 особи, 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. Кістковий вік відставав від паспортного в середньому $2,36 \pm 0,77$ роки, середній стимульований рівень ГР – $4,63 \pm 0,29$ нг/мл. Рівні ІПЧР-1 були знижені. Рівень віт. D становив у

середньому $52,50 \pm 1,76$ нмоль/л. Серед дітей із дефіцитом ГР дефіцит віт. D був присутній у 19 дітей (45,2%), недостатність – у 17 особин (40,5%) та нормальний рівень траплявся у 6 дітей (14,3%).

Таблиця 2.1

Розподіл хворих із різними формами низькорослості

№ п/п	Тип низькорослості	Кількість хворих (n)		%
		хлопчики	дівчатка	
1.	Дефіцит ГР	34	8	30,88
2.	ІПН	32	9	30,15
3.	СБНГР	10	7	12,50
4.	Низькорослість на тлі ЗВУР	23	13	26,47
Всього		99	37	100,0%

2-га група пацієнтів складалася із 41 дитини хворої на ІПН, із них: хлопчики – 32 особини (78,0%) та дівчатка – 9 пацієнток (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. Кістковий вік відставав від паспортного в середньому $1,65 \pm 0,45$ роки, середній стимульований рівень ГР – $14,29 \pm 4,68$ нг/мл. Рівні ІПЧР-1 були нормальними. Середній рівень віт. D становив $52,75 \pm 2,08$ нмоль/л. Дефіцит віт. D виявлений у 20 дітей (48,8%), недостатність – у 16 дітей (39,0%), нормальний рівень – у 5 дітей (12,2%).

3-тя група – пацієнти із СБНГР – 17 дітей (10 хлопчиків та 7 дівчаток). Середній вік дітей становив $9,95 \pm 0,36$ років, із середнім відставанням у зрості – $-2,33 \pm 0,06$ SDS. IMT = $15,30 \pm 2,41$ кг/м². Кістковий вік 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 ІПЧР-1 були зниженими – $70,35 \pm 2,49$ нг/мл. Середній рівень віт. D був $49,94 \pm 1,74$ нмоль/л. Серед

пацієнтів цієї групи із дефіцитом віт. D було 8 дітей (47,1%), з недостатністю – 7 дітей (41,2%), із нормальним рівнем – 2 дітей (11,7%).

4-та група – 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 перцентилу (за шкалою Фентона)) виявили у 17 (47,2%) особин, асиметричний тип (або МТ, або довжина тіла при народженні менше 10 перцентилу (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 ІПЧР-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. Середній рівень віт. D був $56,05 \pm 3,39$ нмоль/л. Серед них із дефіцитом віт. D було 9 дітей (25,0%), із недостатністю – 27 дітей (75,0%).

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 [404].

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 [33].

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

Проаналізовано тематичні карти пацієнтів, які проходили обстеження у відділі дитячої ендокринної патології, амбулаторні картки та епікризи з історії хвороби обстежених.

Усім досліджуваним провели клінічне опитування, яке полягало у вивченні скарг пацієнта, анамнезу життя та хвороби, спадкового анамнезу, також проведено антропометричне обстеження, лабораторні та інструментальні дослідження.

У дітей із дефіцитом ГР основною скаргою була затримка росту. Хворі також скаржилися на зниження апетиту, підвищену втомлюваність, слабкість, періодичний головний біль, сухість шкіри та випадіння волосся.

При аналізі анамнезу життя виявлено, що у 48% матерів траплялася патологія вагітності, а саме – гестоз I та II половини вагітності, фетоплацентарна недостатність, внутрішньоутробна гіпоксія плода, обвиття пуповиною, наявність хронічного пієлонефриту вагітної. У 13% вагітних траплялися попередні викидні на ранній термінах вагітності. У 73% випадків пологи були фізіологічними, в термінах 37-42 тижні гестації. У 27% породіль пологи були патологічними.

При огляді дитини звертали увагу на пропорційність тілобудови, наявність стигм дизембріогенезу, стан шкіри та волосся, проводилася оцінка росту стоячи та маси тіла, ІМТ, статевий та психомоторний розвиток. Об'єктивно оцінено стан дихальної, серцево-судинної, травної, сечової та кістково-м'язової систем. Виявлено стигми дизембріогенезу (макроцефалія, пласке лице, гіпоплазія середньої третини обличчя, деформація вушних раковин, мікрогнатія, синдактилія, брахідактилія) у 16 пацієнтів із дефіцитом ГР.

Затримку росту спостерігали у всіх обстежуваних різного ступеня від субнанізму (-2,0 SD) до нанізму (-3-4,5 SD). Тілобудова у всіх хворих була пропорційною. Маса тіла, в основному відповідала зросту, але в деяких випадках виявлено помірне недостатність харчування або надлишок МТ або ожиріння. Індекс маси тіла коливався у діапазоні 13,40 – 36,41 кг/м². У обстежених кістковий вік відставав від паспортного на 1-4 роки, залежно від патології.

Для оцінювання функції гіпоталамо-гіпофізарної системи в усіх досліджуваних аналізували рівень ГР у плазмі крові, а саме: визначали його базальний рівень, пік викиду ГР за умов навантаження клонідином та інсуліном. Перед дослідженням ГР визначали функцію щитоподібної залози (аналізували вміст ТТГ та вільного тироксину Т₄в), та, якщо була потреба,

досягали у пацієнтів стан еутиреозу. Вміст ПЧР-1 визначали натще, одноразово.

Проведено вивчення сироваткового 25(OH)D та порівняльний аналіз показників у пацієнтів всіх груп, а також і особливостей генетичного статусу пацієнтів відносно поліморфізму рецептора гена віт. D.

У 42 дітей із дефіцитом ГР, у 41 дитини із ІПН, у 17 дітей із СБНГР та у 36 дітей зі ЗВУР проведено дослідження поліморфізмів рецептора гена віт. D (*VDR*), а саме: *VDR* – TagI (rs731236), BsmI (rs1544410), ApaI (rs7975232) та поліморфізму гена колагену *COL1A1* (rs1800012).

Критеріями включення дітей із дефіцитом ГР до дослідження були: відставання в рості на ≥ 2 SD від норми за віком та статтю; препубертатна стадія статевого дозрівання (I стадія за Tanner); максимальний викид ГР при проведенні стимуляційних тестів (клонідином, інсуліном) <10 нг/мл, вік від 3 років до 11 років 9 місяців.

Критеріями включення дітей із ІПН до дослідження були: відставання в рості на ≥ 2 SD від норми за віком та статтю; препубертатна стадія статевого дозрівання (I стадія за Tanner); максимальний викид ГР при проведенні стимуляційних тестів (клонідином, інсуліном) >10 нг/мл, вік від 3 років до 11 років 9 місяців, відсутність хромосомної, соматичної патології, стигм дизембіогенезу.

Критерії виключення: органічне походження дефіциту ГР, а саме – новоутворення; травматичні ушкодження гіпоталамо-гіпофізарної ділянки; променева терапія гіпоталамо-гіпофізарної ділянки; метаболічні порушення, хромосомні аномалії, синдроми, що призводять до низькорослості, за винятком синдрому Рассела-Сільвера.

Критеріями включення дітей із низькорослістю на тлі ЗВУР були: відставання в рості на менше 10 перцентилу (за шкалою Фентона) від норми за віком та статтю при народженні, та подальший ріст супроводжується відставанням на ≥ 2 SD від норми за віком та статтю, уповільнення ШР продовж останнього року відносно статі та віку, відсутність тяжкої асфіксії

при народженні (оцінка за шкалою Апгар нижче 3-х балів), ріст батьків відповідає нормі, відсутність психо-соціальних проблем (для виключення психо-соціального нанизму).

Критеріями виключення: дефіцит гормону росту при новоутвореннях та внаслідок опромінення ділянки гіпофізу, травми з ушкодженнями гіпоталамо-гіпофізарної ділянки, порушення метаболізму, хромосомна патологія, моногенні синдроми, які супроводжуються низькорослістю.

Критеріями включення дітей із СБНГР були: відставання в рості на ≥ 2 SD від норми за віком та статтю, відставання КВ від паспортного > 2 років; при проведенні стимуляційних тестів рівень ГР повинен бути > 10 нг/мл, рівень ІПЧР-1 низький відносно вікових референтних показників, відсутність супутньої соматичної патології.

Критерії виключення: рівень ГР за умови проведення стимуляційних проб < 10 нг/мл, рівень ІПЧР-1 відповідає нормі за віком та статтю, відсутність хромосомної патології та моногенних синдромів, які супроводжуються низькорослістю, порушення метаболізму, паспортний вік до 2-х років, ІМТ < 15 перцентилів відносно вікових норм.

2.2. Етичні аспекти дослідження

Дослідження виконано із дотриманням основних принципів Гельсінської декларації з біомедичних досліджень та положень GCNICH, із дотриманням етичних принципів і рекомендацій із залученням людей як суб'єктів, викладених у Белмонтській доповіді. 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.

Перед початком дослідження кожного із батьків або опікунів дитини поінформовано у доступній формі: яка мета дослідження, про методи дослідження, про потенційну користь та побічні ефекти при проведенні

діагностичних маніпуляцій. Батьків або опікунів попереджено, що згода на дослідження дана добровільно, і нічого не може робитися примусово, пацієнт має право улюбий час відмовитися від дослідження без наслідків для свого здоров'я та впливу на подальше медичне обслуговування. Уся ця інформація була прописана у «Інформованій згоді пацієнта», яку потрібно було підписати, після ретельного ознайомлення, батькам або опікунам досліджуваних дітей.

2.3. Лабораторні та інструментальні методи дослідження

Для виконання даного дослідження проводилося обов'язкове обстеження пацієнта, які включало в себе: загальноклінічний огляд, вимірювання зросту та МТ пацієнта, розрахунок ІМТ, огляд шкірних покривів та видимих слизових оболонок, визначення та оцінювання пропорцій тіла, визначення стадії статевого дозрівання за Tanner JM, вимірювання пульсу, артеріального тиску(АТ) та температури тіла та їх оцінювання, підрахунок частоти серцевих скорочень та дихальних рухів, аускультация, перкусія та пальпація згідно загальноприйнятих методик.

Для вивчення показників фізичного розвитку використано антропометричні методи (вимірювання зросту за допомогою стадіометра «Harpender stadiometr» («Holtain Ltd», Велика Британія) та маси тіла – за допомогою електронних ваг «Tanita BC 587»(Японія). Зріст, МТ 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 [438]. Також визначали ШР, SDS швидкості росту.

Дефіцит росту визначали за перцентильними таблицями варіантів нормального росту. Дані таблиці створені за результатами вимірювання національної когорти дітей і підлітків з дня народження до вісімнадцяти років. Перцентилі росту і маси тіла (97(95)-90-75-50-25-10-(5)3) на даних таблицях

визначають відхилення від медіани (50-й перцентиль). 97-й перцентиль відповідає +2 стандартним відхиленням (SD) від середнього, 3-й перцентиль відповідає мінус 2 SD від середнього.

Після того, як антропометричне вимірювання проведено, дані наносяться на відповідний центильний графік (відповідно віку та статі) у вигляді крапки або інтерполюються на показники відповідної таблиці. Частіше за все отриманий показник за значенням буде розташований між центильними оцінками. У таких випадках роблять висновок, що даний показник знаходиться у центильному коридорі або ділянці, наприклад, 25-75 центилі, тобто відповідає середнім для популяції значенням. Якщо значення показника займає місце нижче 3-го центилю, то це відповідає оцінці «дуже низькі значення». У разі, якщо він вище 97-го центилю, треба зробити висновок про «дуже високі значення».

Показники росту також оцінювали за методом параметричної варіаційної статистики на підставах обчислювання стандартних (сигмальних) відхилень (standard deviation, SD), або z-scores для популяцій дітей залежно від віку і статі. За норму прийнято вважати проміжок від мінус 1 до плюс 1 SD, а саме $M \pm 1 \text{ SD}$. Затримку росту діагностували, якщо ростовий проміжок був у діапазоні від мінус 1 до мінус 2 SD; субнанізм – від мінус 2 до мінус 3 SD; нанізм – від мінус 3 SD і більше, що відповідало слабкому/помірному/надмірному відставанню в рості згідно класифікації BOO3 [438].

Коефіцієнт стандартного відхилення (SDS) показує скільки стандартних (сигмальних) відхилень становить різниця між середнім арифметичним і значенням, що вимірюється. Розраховується SDS росту за наступною формулою:

$$\text{SDS росту} = \frac{X_1 - X_2}{\text{SD}},$$

де X_1 – фактичний ріст дитини; X_2 – середній ріст для даного хронологічного віку та статі; SD – стандартне відхилення росту для даного хронологічного віку та статі

Швидкість росту розраховували із наявних показників росту дитини, отриманих за період щонайменше 6 міс. Масу тіла хворих оцінювали вираховуючи індекс маси тіла та порівнювали його з перцентильними номограмами залежно від віку та статі [438].

$$\text{ІМТ} = \frac{m}{p^2}, \text{ де}$$

m – маса тіла в кг; p – ріст у метрах

Результати оцінювали за даними перцентильних номограм для даної статі та середнього хронологічного віку.

Ступінь дозрівання скелету, тобто кістковий вік, оцінювали за допомогою рентгенографії лівої кисті дитини. Оцінювали кісточки зап'ястка, їх розмір, кількість, наявність зон росту та ступінь їх закриття. Для визначення кісткового віку використовували атлас W.W. Greulich, S.P. Pyle [209].

Оцінку статевого розвитку проводили за стандартними таблицями [419].

У хлопчиків оцінювали стадії розвитку статевого члена та яєчок (G) і аксилярне оволосіння (Ax) та ступінь лобкового оволосіння (P); у дівчат – розвиток молочних залоз (Ma), аксилярне (Ax), лобкове (P) оволосіння; також з'ясували наявність або відсутність менструацій (Me), їхній характер та тривалість.

Якщо виникала підозра на хромосомну патологію, проводили каріотипування.

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 імунохемілюмінісцентним методом на мікрочастинках за допомогою стандартних наборів (Immunotechkit, Чехія).

Рівні ГР, ПЧР-1 у плазмі крові (нг/мл) визначали методом хемілюмінесцентного імуноферментного аналізу з використанням наборів Immulite 2000 X3i (Siemens, США). Коливання рівнів ПЧР-1 у крові впродовж дня досить незначні, тому достатньо одноразового (базального) визначення [104].

У разі необхідності виконували МРТ головного мозку для виявлення патології турецького сідла, пухлин головного мозку, синдрому «порожнього турецького сідла» та гіпоплазії гіпофіза.

Згідно з світовими стандартами МРТ головного мозку проводилося перед початком призначення терапії препаратом рГР [208].

Діагностика дефіциту ГР проводилася вимірюванням базового рівня ГР та оцінкою пікового викиду ГР за умов проведення фармакологічної стимуляції (табл. 2.2). Нормальним піковим значенням ГР після стимуляційної проби вважали рівень ≥ 10 нг/мл [370]. Якщо значення ГР були в діапазоні від 7 до 10 нг/мл, то це розцінювали як часткову недостатність ГР. Усі значення < 7 нг/мл розцінювалися як повний дефіцит ГР згідно з протоколом діагностики та лікування гіпофізарного нанізму [28] та даними літератури [407].

Показаннями для проведення стимуляційних проб були: зниження швидкості лінійного росту (у середньому < 4 см за рік) та відставання в рості $\geq 2,0$ SD від нормальних значень для відповідного віку і статі.

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 < 20 нг/мл (< 50 нмоль/л); недостатність віт. D –

25(OH)D – 21-29нг/мл (51-75 нмоль/л); нормальний вміст віт. D – 25(OH)D 30-100нг/мл (76-250 нмоль/л). Вміст 25(OH)D > 100нг/мл (більше 250 нмоль/л) розцінювали як надлишок віт. D [412].

Таблиця 2.2

Фармакологічні стимуляційні проби, що використовували для оцінки соматотропної функції гіпофізу

Фармако-логічний препарат	Механізм дії	Доза та метод введення	Дизайн забору крові (хв)	Побічні ефекти
Клонідин	Нейротрансмітер	0,15мг/м ² per os	0,30,60, 90,120	Сонливість, зниження АТ, брадикардія
Інсулін короткої дії	Активатор гіпоталамічних нейронів, підвищує секрецію соматоліберину	0,1 од/кг в/в струминно	0,15,30, 45,60,90, 120	Гіпоглікемія, пов'язані з нею вегето-судинні розлади

2.4. Молекулярно-генетичні методи дослідження

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* [375] і +1245G/T (rs1800012) гену *COL1A1* [284] використовували метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з наступним аналізом поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів (ПДРФ) за модифікованими протоколами з олігонуклеотидними праймерами виробництва «Metabion», Німеччина (табл. 2.3) та комерційним набором Dream Taq Green PCR Master Mix («ThermoScientific», США).

Таблиця 2.3

Нуклеотидна послідовність праймерів для ПЛР

Ген, варіант	Праймери
VDR <i>ApaI</i> (rs7975232)	F–CACTTCGAGCACAAGGGGCGTTAGC
	R–CAGAGCATGGACAGGGAGCAA
VDR <i>BsmI</i> (rs1544410)	F–AACCAGCGGGAAGAGGTCAAGGG
	R – CAACCAAGACTACAAGTACCGCGTCAGTGA
VDR <i>TaqI</i> (rs731236)	F–GCAACTCCTCATGGCTGAGGTCTC
	R–CAGAGCATGGACAGGGAGCAA
COL1A1 +1245G/T (rs1800012)	F–TAACTTCTGGACTATTTGCGGACTTTTTGG
	R–GTCCAGCCCTCATCCTGGCC

Пробірки з готовою ампліфікаційною сумішшю переносили в ампліфікатор «FlexCycler BU» (Analytik Jena, Німеччина) для забезпечення відповідного температурного режиму ПЛР (табл. 2.4).

Таблиця 2.4

Температурні цикли ампліфікації фрагментів ДНК

Ген, варіант	Етап	Температура	Час	Кількість циклів
VDR <i>BsmI</i> (rs1544410), VDR <i>TaqI</i> (rs731236)	Передплавлення	94 ⁰ С	2 хв	35циклів
	Плавлення	94 ⁰ С	30 с	
	Відпал	63 ⁰ С	30 с	
	Синтез	72 ⁰ С	30 с	
	Пролонгація синтезу	72 ⁰ С	2хв	
VDR <i>ApaI</i> (rs7975232)	Передплавлення	94 ⁰ С	2 хв	35циклів
	Плавлення	94 ⁰ С	30 с	
	Відпал	65 ⁰ С	30 с	
	Синтез	72 ⁰ С	30 с	
	Пролонгація синтезу	72 ⁰ С	2хв	
COL1A1 +1245G/T (rs1800012)	Передплавлення	95 ⁰ С	2 хв	35циклів
	Плавлення	95 ⁰ С	30 с	
	Відпал	61 ⁰ С	30 с	
	Синтез	72 ⁰ С	30 с	
	Пролонгація синтезу	72 ⁰ С	2хв	

Продукти ампліфікації фрагментів ДНК (амплікони) підлягали гідролітичному розщепленню за допомогою відповідних ендонуклеаз рестрикції виробництва «Thermo Scientific», США (табл. 2.5) із дотриманням температурних умов виробника.

Таблиця 2.5

Ендонуклеази рестрикції та очікувані розміри рестрикційних фрагментів

Ген, варіант	Ендонуклеаза рестрикції, рестрикційний буфер	Рестрикційні фрагменти
<i>VDR</i> ApaI (rs7975232)	ApaI, Buffer B	Генотип AA: 501 п.н. Генотип AC: 501, 288 та 213 п.н. Генотип CC: 288 та 213 п.н.
<i>VDR</i> BsmI (rs1544410)	BsmI (Mva1269I), Buffer R	Генотип GG: 644 та 179 п.н. Генотип GA: 823, 644 та 179 п.н. Генотип AA: 823 п.н.
<i>VDR</i> TaqI (rs731236)	TaqI, BufferTaqI	Генотип TT: 496 та 249 п.н. Генотип TC: 496, 295, 249 та 201 п.н. Генотип CC: 295, 249 та 201 п.н.
<i>COL1A1</i> +1245G/T (rs1800012)	MscI, Buffer R	Генотип GG: 260 п.н. Генотип GT: 260, 242 та 18 п.н. Генотип TT: 242 та 18 п.н.

Стан рестрикційних фрагментів генів аналізували в агарозному гелі («Cleaver Scientific», United Kingdom) із додаванням бромистого етидію в якості барвника. Для оцінки молекулярної маси (табл. 2.5.3) використовували маркер Gene Ruler 50bp DNA Ladder («Thermo Scientific», USA). Візуалізували розподіл фрагментів у гелі за допомогою системи для горизонтального електрофорезу (Multi Sub Midi, Cleaver Scientific Ltd, UK) та здійснювали фотофіксацію (рис. 2.1-2.4).

Гідролітичне розщеплення ампліконів поліморфного варіанту ApaI (rs7975232) гена *VDR* призводило до утворення фрагментів із молекулярною

масою 288 п.н. та 213 п.н., що відповідало генотипу *CC*. Якщо розмір фрагменту ампліфікованої ділянки ДНК після взаємодії з рестриктазою залишався незмінним (501 п.н.), реєструвався генотип *AA*. У гетерозигот (генотип *AC*) траплялися три згадані фрагменти одночасно (рис. 2.1).

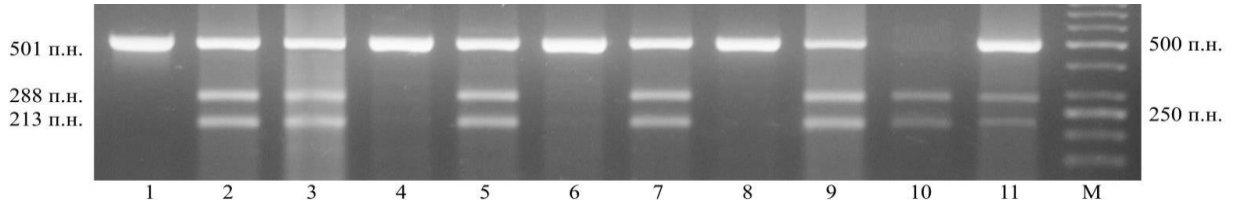


Рис. 2.1. Електрофореграма розподілу рестрикційних фрагментів поліморфізму *ApaI* (rs7975232) гену *VDR*

М – маркер молекулярної маси,
зразки 1, 4, 6, 8 – генотип *AA*,
зразки 2, 3, 5, 7, 9, 11 – генотип *AC*,
зразок 10 – генотип *CC*.

Для визначення поліморфного варіанту *BsmI* (rs1544410) гена *VDR* амплікони підлягали гідролітичному розщепленню за специфічним сайтом рестрикції, в результаті формувалися фрагменти із молекулярною масою 644 п.н. та 179 п.н. – генотип *GG*. У результаті заміни в нуклеотидній послідовності *G* на *A* зникав сайт рестрикції, тому при генотипі *AA* ампліфікований фрагмент під дією рестриктази залишався незмінним (823 п.н.). У гетерозигот (генотип *GA*) траплялися всі види фрагментів: 823 п.н., 644 п.н. та 179 п.н. (рис. 2.2).

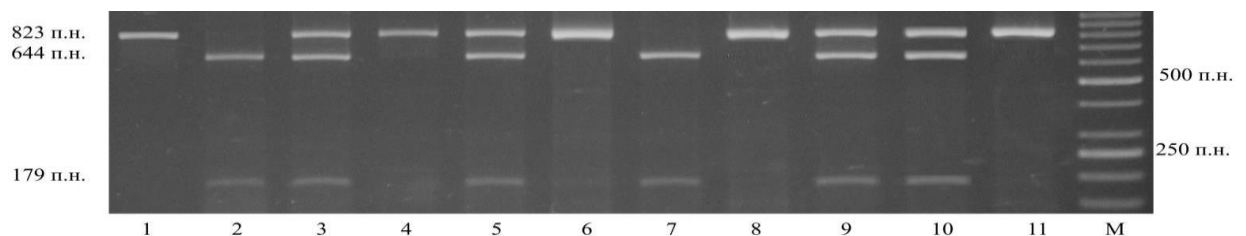


Рис. 2.2. Електрофореграма розподілу рестрикційних фрагментів поліморфізму *BsmI* (rs1544410) гену *VDR*

зразки 2, 7 – генотип *GG*,
зразки 3, 5, 9, 10 – генотип *GA*,
зразки 1, 4, 6, 8, 11 – генотип *AA*,
М – маркер молекулярної маси

Якщо під дією ферменту на амплікон *TaqI* (rs731236) гена *VDR* утворювалися фрагменти з молекулярною масою 496 п.н. та 249 п.н., то реєструвався генотип *TT*. Генотип *CC* фіксувався за наявності ділянок ДНК розміром 296 п.н., 249 п.н. та 201 п.н. Відповідно у гетерозигот (генотип *TC*) спостерігалися фрагменти усіх можливих довжин водночас (рис. 2.3).

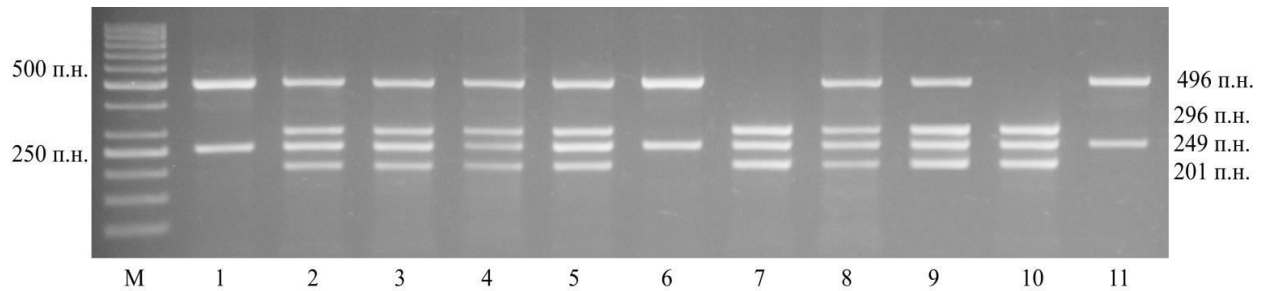


Рис.2.3. Електрофореграма розподілу рестрикційних фрагментів поліморфізму *TaqI* (rs731236) гену *VDR*

М – маркер молекулярної маси,
зразки 1, 6, 11 – генотип *TT*,
зразки 2-5, 8, 9 – генотип *TC*,
зразки 7, 10 – генотип *CC*

Якщо після гідролітичного розщеплення ампліконів поліморфного варіанту +1245 G/T (rs1800012) гена *COL1A1* утворювались рестрикційні фрагменти з молекулярною масою 242 п.н. та 18 п.н. (останній не візуалізується), то це свідчило про генотип *TT*. Якщо під дією ендонуклеази рестрикції фрагмент залишався незмінним (260 п.н.), реєструвався генотип *GG*. Рестрикційні фрагменти ДНК із молекулярною масою 260 п.н. та 242 п.н., що траплялися одночасно, вказували на генотип *GT* (рис. 2.4).

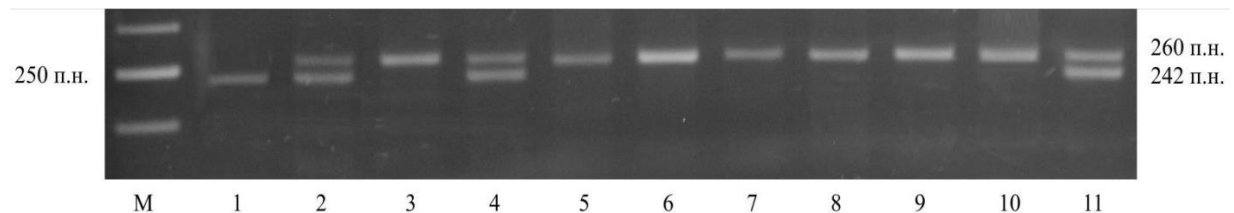


Рис. 2.4. Електрофореграма розподілу рестрикційних фрагментів поліморфізму+1245G/T (rs1800012) гену *COL1A1*

М – маркер молекулярної маси,
зразки 3, 5-10 – генотип *GG*,
зразки 2, 4, 11 – генотип *GT*,
зразок 1 – генотип *TT*

Статистичну обробку результатів молекулярно-генетичного дослідження проводили за допомогою статистичних програм Microsoft Excel.

Перш ніж порівнювати наші вибірки з частот алелів і генотипів необхідно було визначити, наскільки вони близькі до того, щоб адекватно відображати ці частоти в реальних популяціях. Тобто, якщо вибірки, які вивчаються, реально відображають властивості цілих популяцій, тоді в них частоти генотипів, які в них трапляються не повинні статистично достовірно відрізнятись від очікуваних частот, розрахованих за співвідношенням Харді-Вайнберга. Якщо частоту одного алелі прийняти за p , а іншого за q , повинні виконуватися наступні співвідношення:

$$p+q = 1$$

$$p^2+2pq+q^2=100\%,$$

де p^2 і q^2 – частоти гомозиготних генотипів, $2pq$ – частота гетерозиготного генотипу.

Перевірку виконано за допомогою критерію χ^2 . За рівня значимості $p > 0,05$ відмінності вважали статистично недостовірними.

Частоти алелів p_T і q_C розраховували як:

$$p_T = \frac{2n_{TT} + n_{TC}}{2(n_{TT} + n_{TC} + n_{CC})}; \quad q_C = \frac{2n_{CC} + n_{TC}}{2(n_{TT} + n_{TC} + n_{CC})};$$

n – кількість осіб з певним генотипом.

Розраховували відношення шансів (OR):

$$OR = \frac{ad}{bc},$$

a – наявність діагнозу та ознаки, що вивчається, b – наявність діагнозу та відсутність ознаки, що вивчається, c – здорові та відсутність ознаки, що вивчається, d – здорові та наявність ознаки, що вивчається.

Довірчий інтервал (ДІ) був розрахований для OR на рівні значущості 95%. Якщо співвідношення шансів було менше 1, то ризик зменшувався, якщо $= 1$, то ризику не було, якщо більше 1, то ризик був [189]. Усі дані аналізували

непараметричними методами варіаційної статистики з використанням комп'ютерної програми MedCalc (2006).

2.5. Методи статистичного аналізу

Математична обробка матеріалу дослідження здійснювалася за допомогою пакета прикладних програм Microsoft Excel і пакета програм Microsoft Excel 2010 із використанням параметричних і непараметричних методів. Результати представлені у вигляді: середнє значення $\pm$ стандартна помилка (SD) для параметричних критеріїв.

Для статистичної оцінки результатів нами використовувалися методи варіаційної статистики шляхом розрахунку середнього арифметичного значення (M) і похибки середньої арифметичної величини (m). Для оцінки міжгрупових відмінностей використовували параметричний t -критерій Стьюдента. Для виявлення зв'язків між параметрами використовували коефіцієнт кореляції Пірсона (r).

Обчислюючи показник істотної різниці (t) і з огляду на число вимірів по таблиці t – розподілів Стьюдента, визначали ймовірність відмінностей (p). Різниця вважалася статистично вірогідною, починаючи зі значень $\leq 0,05$. У цьому випадку правильність висновку про наявність відмінностей величин може бути підтверджена більш ніж в 95% випадків.

Отримані дані статистично аналізували за допомогою програмного пакета Statistica 6.1 та SPSS17.0 (SPSS, Inc., Чикаго, Іллінойс, США). Загальний статистичний аналіз включав розрахунки медіани (Me) та міжквартильних інтервалів ($UQ-LQ$). Лабораторні показники були представлені у формі арифметичних даних (середнє значення ($M \pm m$), та стандартної похибки середнього значення (SEM)). Для номінальних змінних співвідношення розраховували за допомогою критеріїв Пірсона (χ^2) та Фішера (двосторонній); ці відмінності вважалися статистично значущими, для яких значення $p < 0,05$.

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 з 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. Для перевірки тісноти зв'язку між категоріальними змінними використовували критерій χ^2 або критерій Фішера.

РОЗДІЛ III

КЛІНІЧНА ТА ЛАБОРАТОРНО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДІТЕЙ ІЗ РІЗНИМИ ФОРМАМИ ЗАТРИМКИ РОСТУ

Проведено обстеження 136 (99 хлопчики, 72,8%) дитини із різними формами низькорослості.

Усі досліджувані поділені на чотири групи: 1-ша група – діти із дефіцитом ГР; 2-га група – пацієнти із ПН; 3-тя група – пацієнти із СБНГР та 4-та група – діти із низькорослістю на тлі ЗВУР.

Проведено порівняльний аналіз дітей із різними формами низькорослості (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Показники росту в дітей із різними формами затримки зросту

Показники	Вік (роки)	Коефіцієнт стандартного відхилення росту SDS	ІМТ (кг/м ²)	Кістковий вік (роки)
Дефіцит ГР	11,27±3,06	-2,34±0,74	17,67±3,90	8,92±3,54
ПН	10,73±3,27	-2,14±0,56	16,36±2,04	9,09±3,58
Низькорослість на тлі ЗВУР	7,08±0,27	-2,47±0,07	14,08±0,23	5,07±0,23
СБНГР	9,95±0,36	-2,33±0,67	15,32±2,41	7,77±0,36

Як видно з таблиці SDS не відрізнявся у дітей із різних груп. ІМТ приблизно був на одному рівні у всіх досліджуваних і коливався від 16,36 до 17,67 кг/м².

Найбільше відставання кісткового віку від паспортного відмічалась у пацієнтів з СБНГР та становило 3,3 роки. У дітей з низькорослістю на тлі ЗВУР кістковий вік відставав від паспортного віку на 2,13 роки, а у діти із дефіцитом ГР

– на 2,35 роки. Найменше відставання кісткового віку від паспортного траплялося в дітей із ІПН і становило 1,64 роки.

Проведено дослідження показників ГР, ІПЧР-1, ТТГ, віт. D у обстежених (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

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
ІПЧР-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 таблиці 3.2. виявлено, що базальний рівень ГР був низьким у всіх досліджуваних, але найнижчий його рівень траплявся в дітей із дефіцитом ГР і становив 0,50±0,61 нг/мл. Найвищим базальний рівень ГР був у дітей із низькорослістю на тлі ЗВУР і становив 1,43±0,51 нг/мл. При проведенні стимуляційної проби з клонідином виявлено достовірно низький пік викиду ГР у дітей із дефіцитом ГР. У досліджуваних інших груп стимульований рівень ГР був нормальним і в середньому становив 14,08±2,00 нг/мл.

Рівні ІПЧР-1 були достовірно нижчими в дітей із дефіцитом ГР, 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.

Проведено ретельний порівняльний аналіз двох найбільших груп обстежених, а саме: дітей із дефіцитом ГР (42 дитини, із них 34 хлопчики (80,95%)) та хворих на ІПН (41 дитина (із них 32 хлопчика (78,05%)).

Вивчено окремі показники фізичного розвитку в досліджуваних дітей (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Показники росту в дітей із різними формами затримки зросту

Показники	Вік (роки)	Коефіцієнт стандартного відхилення росту SDS	ІМТ (кг/м ²)	Кістковий вік (роки)
Дефіцит ГР (n=42)				
Хлопчики	$11,69 \pm 2,97$	$-2,34 \pm 0,76$	$18,17 \pm 4,13$	$9,21 \pm 3,62$
Дівчатка	$9,53 \pm 2,93$	$-2,40 \pm 0,68$	$15,53 \pm 1,54$	$7,71 \pm 3,11$
Всього	$11,27 \pm 3,06$	$-2,34 \pm 0,74$	$17,67 \pm 3,90$	$8,92 \pm 3,54$
ІПН (n=41)				
Хлопчики	$10,88 \pm 3,38$	$-2,09 \pm 0,52$	$16,24 \pm 2,04$	$9,13 \pm 3,68$
Дівчатка	$10,22 \pm 2,97$	$-2,35 \pm 0,53$	$16,79 \pm 2,10$	$8,94 \pm 3,44$
Всього	$10,73 \pm 3,27$	$-2,14 \pm 0,56$	$16,36 \pm 2,04$	$9,09 \pm 3,58$

Як видно із табл. 3.3, показник SDS як у хлопчиків, так і в дівчаток із дефіцитом ГР не відрізнявся і коливався на рівні $-2,34$ – $-2,40$, а в дітей із ідіопатичною низькорослістю даний показник був дещо вищим і коливався в межах $-2,09$ – $-2,35$ та також не мав статевих відмінностей. Кістковий вік у дітей цих двох груп вірогідно не ($8,92 \pm 3,54$ та $9,09 \pm 3,58$ роки відповідно).

ІМТ у дітей із дефіцитом ГР дещо різниться за статтю, але не достовірно і коливається в межах 15,53-18,17 кг/м². У дітей із ІПН ІМТ не відрізнявся за статтю і становив у середньому 16,36 кг/м².

Проаналізовано деякі біохімічні показники в дітей із дефіцитом ГР та пацієнтів із ІПН (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Деякі біохімічні показники у дітей із різними формами затримки зросту у сироватці крові

Показники	Дефіцит ГР		
	Всього	Хлопчики	Дівчатка
Холестерин, ммоль/л	4,64±0,98	4,66±1,08	4,55±0,39
Креатинін, мкмоль/л	52,98±12,22	53,32±13,09	51,50±7,95
Кальцій загальний ммоль/л	2,44±0,11	2,45±0,11	2,38±0,10
Кальцій іонізований, ммоль/л	1,20±0,06	1,21±0,06	1,18±0,05
Фосфор, ммоль/л	1,51±0,25	1,52±0,26	1,46±0,17
Сечовина, ммоль/л	4,11±0,92	4,10±0,87	4,19±0,17
ІПН			
Холестерин, ммоль/л	4,70±0,23	4,85±0,84	4,68±0,49
Креатинін, мкмоль/л	53,80±9,25	52,09±9,11	54,89±5,37
Кальцій загальний ммоль/л	2,44±0,07	2,44±0,06	2,45±0,09
Кальцій іонізований, ммоль/л	1,22±0,19	1,22±0,05	1,21±0,04
Фосфор, ммоль/л	1,48±0,19	1,46±0,19	1,49±0,17
Сечовина, ммоль/л	4,73±0,06	4,78±1,05	4,47±0,76

Як видно із таблиці 3.4, усі досліджувані показники були в межах норми, незалежно від статі та діагнозу.

Також вивчено окремі показники гормонів у дітей із різними формами низькорослості (табл. 3.5).

При аналізі таблиці 3.5 виявлено наступне: у дітей як із дефіцитом ГР, так із ІПН базальний рівень ГР був низьким, але при цьому спостерігався найнижчий його рівень у дівчат із дефіцитом ГР ($0,35 \pm 0,04$), що у 1,54 рази нижче порівняно з хлопчиками із відповідною патологією.

Таблиця 3.5

Деякі показники гормонів у дітей із різними формами затримки зросту у сироватці крові

Показники	Дефіцит ГР		
	всього	хлопчики	дівчатка
ГР (базальний рівень) (нг/мл)	$0,50 \pm 0,61$	$0,54 \pm 0,04$	$0,35 \pm 0,04$
ГР (клонідиновий тест) (нг/мл)	$4,63 \pm 0,94$	$4,75 \pm 0,29$	$4,11 \pm 0,31$
ГР (інсуліновий тест) (нг/мл)	$4,39 \pm 0,26$	$4,47 \pm 0,25$	$4,07 \pm 0,30$
ІПЧР-1 (нг/мл)	$98,43 \pm 5,25^{**}$	$97,90 \pm 5,49^{**}$	$100,69 \pm 5,41^{**}$
ТТГ мкОд/мл	$2,28 \pm 0,10$	$2,19 \pm 0,91$	$2,68 \pm 0,15$
Віт. D (нмоль/л)	$52,50 \pm 1,71$	$51,95 \pm 1,69$	$54,86 \pm 2,07$
ІПН			
ГР (базальний рівень) (нг/мл)	$0,67 \pm 0,01$	$0,69 \pm 0,01$	$0,57 \pm 0,05$
ГР (клонідиновий тест) (нг/мл)	$14,29 \pm 4,68$	$13,31 \pm 0,43$	$16,66 \pm 0,63$
ГР (інсуліновий тест) (нг/мл)	$13,28 \pm 0,39$	$11,65 \pm 1,75$	$17,17 \pm 0,51$
ІПЧР-1 (нг/мл)	$151,51 \pm 6,26$	$147,22 \pm 6,84$	$165,89 \pm 3,38^*$
ТТГ мкОд/мл	$2,23 \pm 0,91$	$2,21 \pm 0,08$	$2,59 \pm 0,09$
Віт. D (нмоль/л)	$52,75 \pm 2,08$	$52,47 \pm 2,26$	$53,71 \pm 1,58$

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

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

Після проведення тестів стимуляції (клонідинового та інсулінового) рівень ГР підвищувався у дітей із дефіцитом ГР, але не достатньо, що відіграло роль у постановці діагнозу. У дітей із ІПН після проведення тестів із стимуляцією ГР, рівень даного гормону піднімався до норми, але у дівчаток піковий рівень був у 1,47 рази вищим, порівняно з хлопчиками з ІПН. Рівні ІПЧР-1 були нормальними в обох групах спостереження, але в дітей із дефіцитом ГР рівні ІПЧР-1 було статистично нижчими як у хлопчиків, так і в дівчаток порівняно із відповідними групами дітей з ІПН. Рівні ТТГ у дітей суттєво не відрізнялися за статтю та формою низькорослості та входили в межі нормальних величин. У всіх дітей незалежно від діагнозу та статі виявлено недостатність віт. D.

3.1. Проведення кореляційного аналізу між окремими показниками у дітей із дефіцитом ГР та ІПН

Знайдено кореляційні зв'язки між показниками, що вивчалися у досліджуваних дітей із дефіцитом ГР (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Кореляційні зв'язки між окремими показниками у дітей із дефіцитом ГР

Показники	ІМТ	Кістковий вік	ГР базаль.	ГР (клонід)	ІПЧР-1
вік	+0,321*	+0,924**	0	+0,321*	+0,602**
ГР (клонід. пр)	0	+0,368*	0	0	0
ГР (інсулін. пр.)	0	0	+0,374*	+0,310*	0
ІПЧР-1	0	+0,641**	+0,207	+0,561**	0
25(ОН)D	0	-0,290	+0,299	+0,237	0

При проведенні кореляційного аналізу ми дійшли висновку, що існує помірна пряма значима кореляційна залежність у дітей із дефіцитом ГР між ІМТ та віком пацієнта ($r = +0,321$, $p < 0,05$).

При аналізі кореляційних зв'язків у дітей із дефіцитом ГР виявлено наступне: високо значимий, середньої сили, прямий кореляційний зв'язок між віком дитини та ІПЧР-1 ($r = +0,602$, $p < 0,01$); прямий, сильний, достовірний,

кореляційний зв'язок між віком пацієнта та кістковим віком ($r = +0,924$, $p < 0,01$).

Проведено кореляційний аналіз між показниками гормонів у крові в дітей із дефіцитом ГР та виявлено наступне: помірної сили прямий значимий зв'язок між віком дитини та стимульованим рівнем ГР (клонідиновий тест) ($r = +0,321$, $p < 0,05$). Виявлено слабкої сили зворотний кореляційний зв'язок між базальним рівнем ГР та: слабкої сили прямий кореляційний зв'язок між ІПЧР-1 ($r = +0,207$, $p < 0,1$), віт. D ($r = +0,299$, $p < 0,1$).

Існує кореляційний зв'язок між наступними показниками: стимульованим рівнем ГР (клонідиновий тест) та: ІПЧР-1 (середньої сили, прямий, високо значимий ($r = +0,561$, $p < 0,01$)), віт. D (слабкий, прямий ($r = +0,237$, $p < 0,1$)). Також виявлено високо значимий, прямий, середньої сили зв'язок між ІПЧР-1 та кістковим віком ($r = +0,641$, $p < 0,01$).

Виявлено кореляційний зв'язок між кістковим віком та рівнем віт. D (слабкий, зворотний зв'язок ($r = -0,290$, $p < 0,1$)).

Між показниками ІПЧР-1 та стимульованим рівнем ГР (клонідиновий тест) проведено регресійний аналіз, та отримані результати, які висвітлені на рис. 3.1.

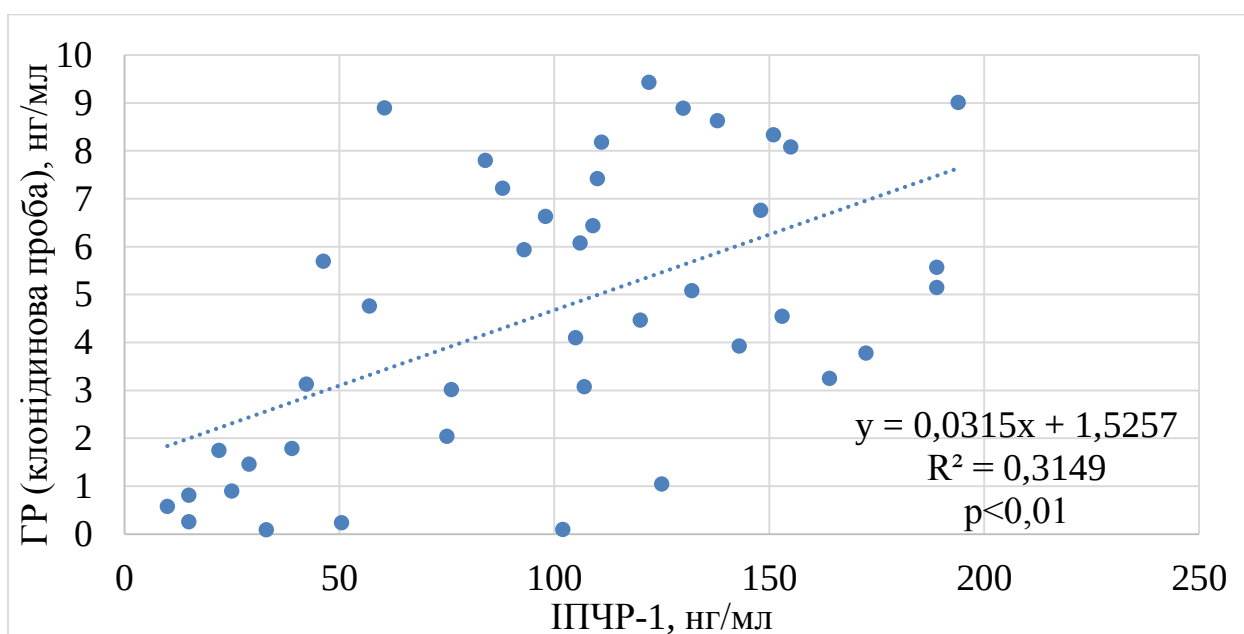


Рис. 3.1. Математична модель залежності стимульованого рівня ГР (клонідинова проба) від рівня ІПЧР-1

При аналізі рисунка 3.1 видно, що при підвищенні рівня ІПЧР-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.

Між показниками ІПЧР-1 та кістковим віком проведено регресійний аналіз, та отримані результати, які висвітлені на рис. 3.2.

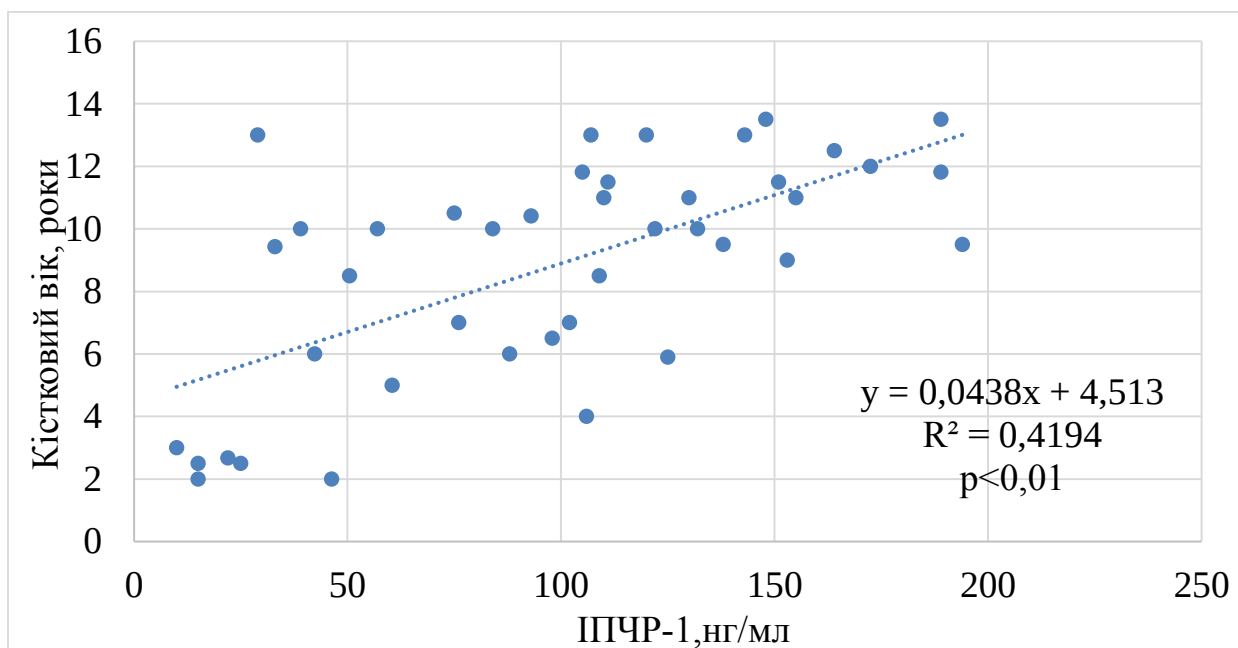


Рис. 3.2. Математична модель залежності рівня кісткового віку від ІПЧР-1

При аналізі рисунка 3.2 видно, зростання рівня ІПЧР-1 у крові супроводжується підвищенням кісткового віку, що можна виразити рівнянням $y=0,0438x + 4,513$ ($p<0,01$), коефіцієнт детермінації (R^2) = 0,4194.

Проведено регресійний аналіз між рівнем сечовини та віт. D у пацієнтів із дефіцитом ГР, що відображено на рис. 3.3.

При аналізі рисунка 3.3 видно, що при підвищенні рівня гідроксिवітаміну D достовірно та прямо пропорційно зростає рівень сечовини, що можна виразити рівнянням $y=0,0176x + 3,1927$ ($p<0,05$) коефіцієнт детермінації (R^2) = 0,1129.

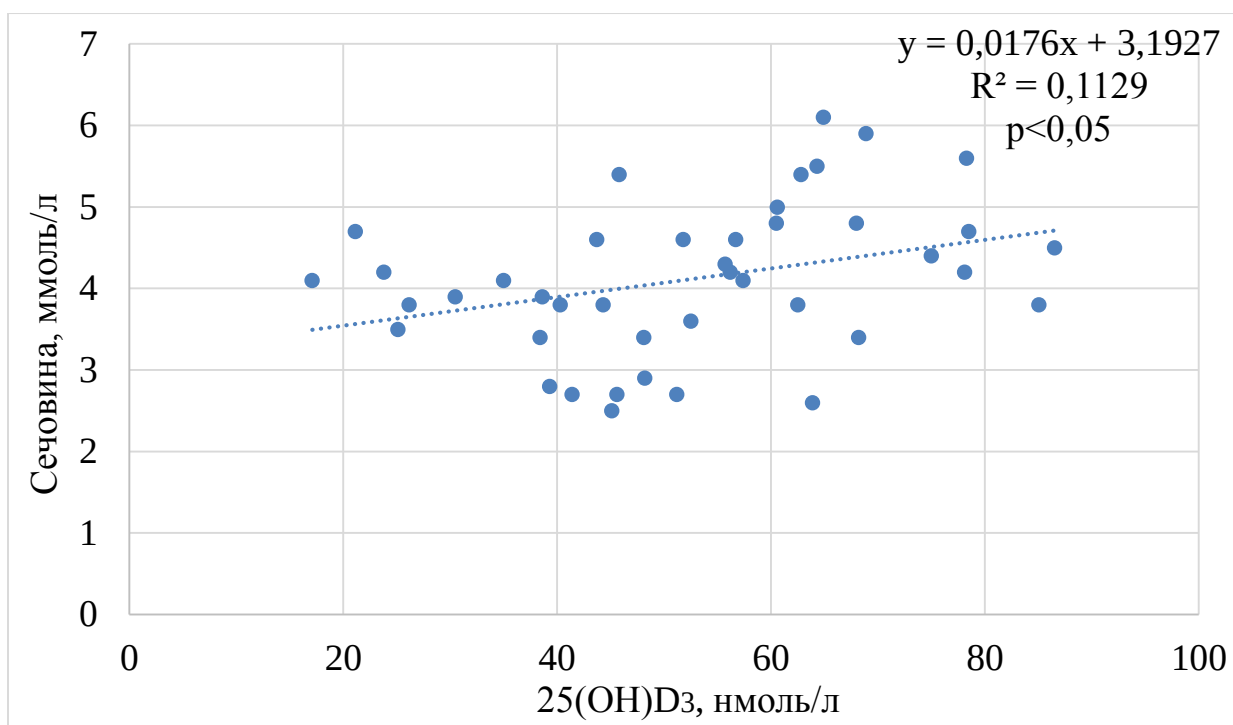


Рис. 3.3. Математична модель залежності рівня сечовини від рівня гідроксिवітаміну D

Знайдено кореляційні зв'язки між проаналізованими показниками, що вивчалися у досліджуваних дітей із ІПН (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

Кореляційні зв'язки між окремими показниками у дітей із ІПН

Показники	Нt-SDS	ІМТ	Кістковий вік	ГР базаль	ІПЧР-1
вік	0	+0,330*	+0,943**	-0,326*	0
ІМТ	+0,337*	0	0	0	+0,358*
Кістковий вік	+0,266	+0,428**	0	0	+0,551**
ГР базальний	0	-0,252	-0,355*	0	+0,254
ГР (клонід.пр)	-0,405**	-0,267	-0,226	0	0
ГР (інсулін. пр.)	-0,303	0	0	0	0
25(ОН)D	0	0	-0,227	+0,217	+0,204
ТТГ	0	-0,236	-0,325*	0	-0,217

У дітей із ІПН виявлено помірної сили прямий значимий кореляційний зв'язок між віком пацієнта та ІМТ ($r = +0,330$, $p < 0,05$); зв'язок помірної сили,

прямий, значимий між ІМТ та коефіцієнтом стандартного відхилення росту (SDS) ($r = +0,337$, $p < 0,05$).

При наступному аналізі кореляційних зв'язків у дітей із ПН виявлено: існує прямий, сильний, високо значимий кореляційний зв'язок між віком пацієнта та кістковим віком ($r = + 0,943$, $p < 0,01$).

Проведено кореляційний аналіз між показниками гормонів у крові в дітей із ПН та виявлено наступне: помірної сили зворотний значимий зв'язок між віком дитини та фоновим рівнем ГР ($r = -0,326$, $p < 0,05$). Виявлено прямий, слабкої сили зв'язок між фоновим рівнем ГР та: рівнем ІПЧР-1 ($r = +0,254$, $p < 0,1$); з ІМТ ($r = -0,252$, $p < 0,1$). Проаналізовано кореляційний зв'язок між віт. D та: фоновим рівнем ГР (слабкий, прямий ($r = +0,217$, $p < 0,1$)); рівнем ІПЧР-1 (слабкий, прямий ($r = +0,204$, $p < 0,1$)); та кістковим віком (слабкий, прямий ($r = +0,227$, $p < 0,1$)).

Виявлено слабкий, зворотний зв'язок між стимульованим рівнем ГР (клонідиновий тест) та: кістковим віком ($r = -0,226$, $p < 0,1$); і ІМТ ($r = -0,267$, $p < 0,1$). Також виявлено кореляційні зв'язки між ІПЧР-1 та: кістковим віком (середньої сили, прямий, високо значимий ($r = +0,551$, $p < 0,01$)); та ІМТ (помірної сили, прямий значимий ($r = +0,358$, $p < 0,05$)).

Проведено регресійний аналіз між фоновим рівнем ГР та кістковим віком у дітей з ПН, що відображено на рис. 3.4.

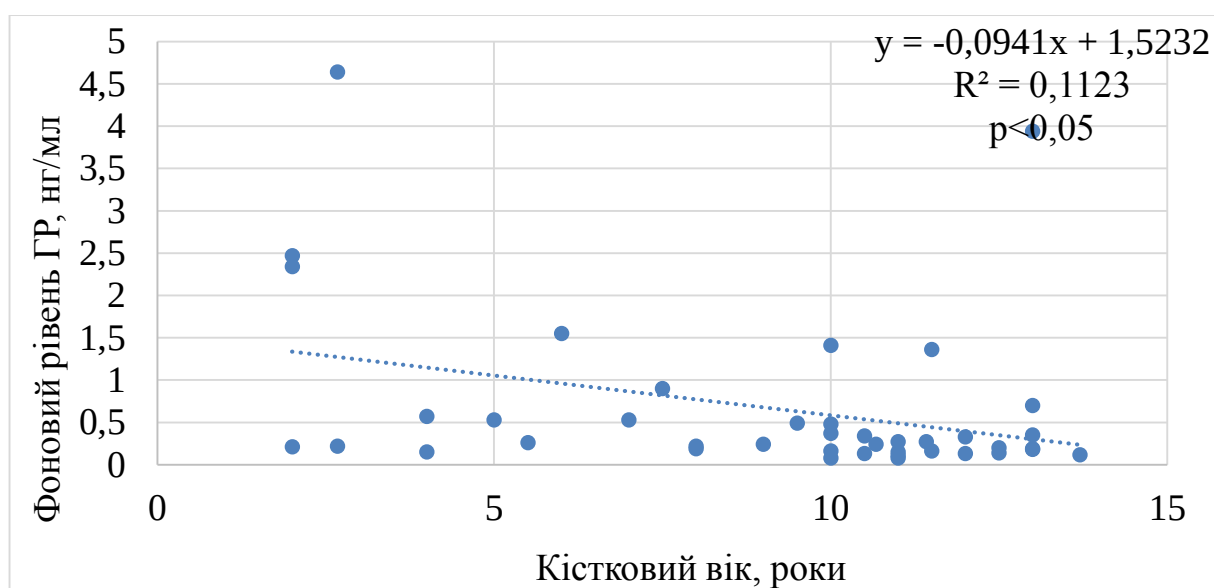


Рис. 3.4. Математична модель залежності фонового рівня ГР від кісткового віку

При аналізі рисунка 3.4 видно, що чим більший кістковий вік, тим менший базальний рівень ГР у дітей із ІПН, що відображається рівнянням $y = -0,0941x + 1,5232$ ($p < 0,05$) коефіцієнт детермінації (R^2) = 0,1123.

Між показниками Ht-SDS та стимульованим рівнем ГР (клонідинова проба) проведено регресійний аналіз, та отримані результати висвітлені на рис. 3.5.

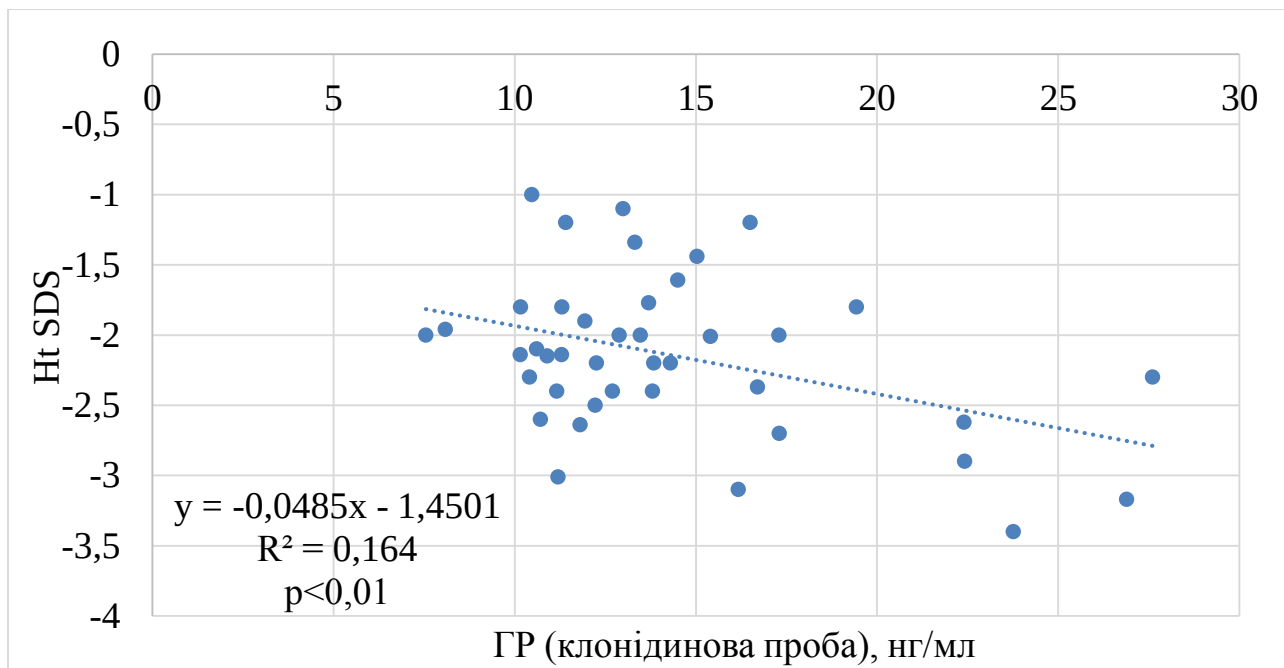


Рис. 3.5. Математична модель залежності рівня SDS від стимульованого рівня ГР (клонідинова проба)

При аналізі рисунка 3.5 видно, що при підвищенні рівня стимульованого ГР, знижується коефіцієнт стандартного відхилення росту (SDS), що відображено рівнянням $y = -0,0485x - 1,4501$ ($p < 0,01$) коефіцієнт детермінації (R^2) = 0,164.

Проведено регресійний аналіз між показниками SDS та рівнем фосфору у крові, отримані результати висвітлені на рис. 3.6.

При аналізі рисунка 3.6 видно, що при підвищенні рівня фосфору в крові відмічається зниження коефіцієнту стандартного відхилення росту (SDS), що відображено рівнянням $y = -1,3072x - 0,2254$ ($p < 0,01$) коефіцієнт детермінації (R^2) = 0,1806.

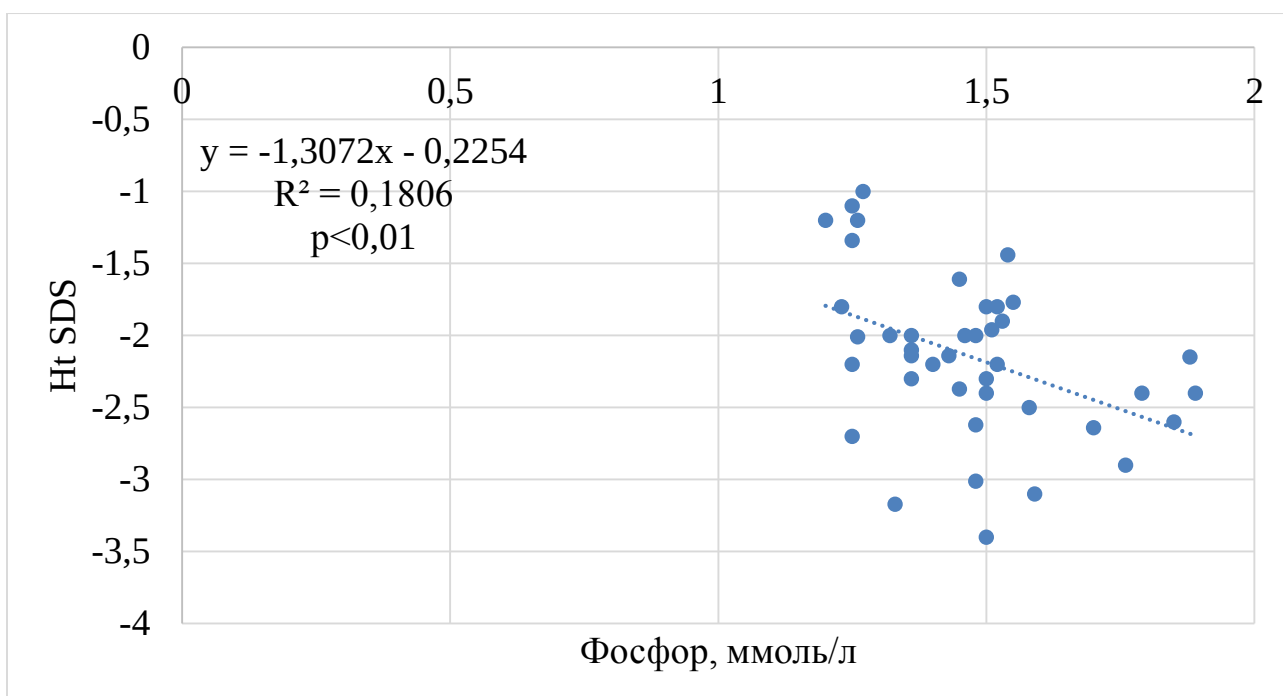


Рис. 3.6. Математична модель залежності рівня Ht-SDS від рівня фосфору в крові

3.2. Аналіз рівнів вітаміну D у дітей залежно від форми низькорослості

Вивчено рівні віт. D залежно від статі та форми низькорослості (табл. 3.8).

Таблиця 3.8

Рівень вітаміну D у дітей із різними формами низькорослості

Стать	Дефіцит віт. D (≤ 50 нмоль/л)	Недостатність віт. D (50,1-74,9 нмоль/л)	Нормальний рівень 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%)

У дітей із дефіцитом ГР 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%). На недостатність віт. D страждало 17 дітей із дефіцитом ГР (40,5%), із них – найбільшу частку становили хлопчики – 13 осіб (38,2%).

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

Проаналізовано деякі біохімічні показники в дітей із дефіцитом ГР залежно від статусу віт. D (табл. 3.9).

Таблиця 3.9

**Деякі біохімічні показники у дітей із дефіцитом ГР у сироватці крові
залежно від статусу віт. D**

Показники	Дефіцит віт. D		Недостатність віт. D	
	хлопчики/ дівчатка	всього	хлопчики/ дівчатка	всього
Холестерин, ммоль/л	4,70±1,23/ 4,60±0,10	4,68±1,22	4,75±1,05/ 4,60±0,56	4,71±0,94
Креатинін, мкмоль/л	55,31±1,58/ 52,00±7,55	54,79±1,47	52,77±10,83/ 53,25±8,99	52,88±1,05
Кальцій загальний ммоль/л	2,47±0,08/ 2,44±0,07	2,47±0,08	2,43±0,14/ 2,35±0,12	2,41±0,13
Кальцій іонізований, ммоль/л	1,22±0,08/ 1,21±0,04	1,22±0,05	1,18±0,06/ 1,66±0,21	1,18±0,05
Фосфор, ммоль/л	1,52±0,11/ 1,47±0,18	1,51±0,01	1,59±0,34/ 1,49±0,19	1,57±0,03
Сечовина, ммоль/л	3,71±0,07/ 3,63±0,09	3,69±0,07	4,41±0,08/ 4,53±0,14	4,44±0,10

При аналізі табл. 3.9. виявлено, що всі біохімічні показники, що вивчалися незалежно від статі та статусу віт. D знаходилися в межах норми.

Також проаналізовано деякі біохімічні показники в дітей із ПН залежно від статусу віт. D (табл. 3.10).

У дітей з ПН біохімічні показники, що аналізувалися, знаходилися в нормальних межах незалежно від статі та рівня віт. D.

Таблиця 3.10

Деякі біохімічні показники у дітей із ПН у сироватці крові залежно від статусу віт. D

Показники	Дефіцит віт. D		Недостатність віт.D	
	хлопчики/ дівчатка	всього	хлопчики/ дівчатка	всього
Холестерин, ммоль/л	5,23±0,75/ 4,55±0,66	5,09±0,26	4,61±0,83/ 4,70±0,34	4,63±0,23
Креатинін, мкмоль/л	51,13±8,05/ 55,00±8,04	51,90±7,99	52,92±1,74/ 57,25±1,75	54,00±7,89
Кальцій загальний ммоль/л	2,45±0,07/ 2,47±0,05	2,45±0,06	2,44±0,05/ 2,40±0,09	2,43±0,06
Кальцій іонізований, ммоль/л	1,21±0,05/ 1,22±0,02	1,21±0,05	1,23±0,05/ 1,19±0,05	1,22±0,05
Фосфор, ммоль/л	1,44±0,18/ 2,59±0,22	1,47±0,01	1,49±0,22/ 1,41±0,57	1,47±0,02
Сечовина, ммоль/л	4,96±0,19/ 4,33±0,15	4,84±0,10	4,61±0,07/ 4,38±0,36	4,55±0,14

Проаналізовано окремі масо-ростові показники та рівні деяких гормонів у дітей із різними формами низькорослості за умов дефіциту віт. D (табл. 3.11).

При аналізі таблиці 3.11 виявлено наступне: коефіцієнт стандартного відхилення росту, ІМТ, кістковий вік та базальний рівень гормону росту не

відрізняються у досліджуваних групах. Рівень стимульованого ГР (клонідинова та інсулінова проби) у дітей з ІПН у 2,93 та 2,89 (відповідно) рази вищий, ніж у дітей із дефіцитом ГР. Рівень ТТГ у досліджуваних був у межах норми. ПЧР-1 був достовірно нижчим у 1,68 рази в дітей із дефіцитом ГР порівняно з групою ІПН. Рівень 25(ОН)D практично не відрізнявся у досліджуваних дітей.

Таблиця 3.11

Ауксологічні показники у дітей із різними формами низькорослості за умов дефіциту віт. D

	Дефіцит ГР		ІПН	
	хлопчики/ дівчатка	всього	хлопчики/ дівчатка	всього
Вік (роки)	11,72±2,68/ 11,13±1,51	11,63±1,51	11,66±3,19/ 10,87±3,73	11,50±3,21
Коефіцієнт стандартного відхилення росту SDS	-2,26±0,73/ -2,32±0,16	-2,27±0,78	-2,10±0,73/ -2,45±0,32	-2,17±0,06
ІМТ	18,36±3,14/ 15,65±1,92	17,93±3,11	16,09±1,21/ 16,63±1,47	16,20±2,21
Кістковий вік(роки)	9,27±2,41/ 9,60±1,91	9,32±3,18	9,91±1,32/ 8,38±0,43	9,61±0,35
ГР (базальний рівень) (нг/мл)	0,81±0,07/ 0,26±0,06	0,72±0,06	0,44±0,06/ 0,79±0,07	0,51±0,05
ГР (клонідиновий тест) (нг/мл)	4,82±0,31/ 4,08±0,36	4,71±0,30*	13,29±0,42/ 15,77±1,51	13,78±4,39
ГР (інсуліновий тест) (нг/мл)	4,97±0,24/ 2,46±0,19	4,55±0,30	11,47±0,12/ 19,75±1,61	13,13±4,32

	Дефіцит ГР		ІПН	
	хлопчики/ дівчатка	всього	хлопчики/ дівчатка	всього
ТТГ мкОд/мл	2,25±0,29/ 2,69±0,13	2,32±0,09	2,19±0,82/ 2,53±0,54	2,26±0,89
ІПЧР-1 (нг/мл)	87,89±5,25/ 116,17±6,95	92,32±5,43*	153,03±5,62/ 165,50±5,13	155,52±12,47
25(ОН)D (нмоль/л)	37,43±0,98/ 32,94±0,64	36,72±0,98	33,36±1,17/ 38,89±5,44	34,53±1,08

Примітка: *—вірогідна різниця порівняно із аналогічним показником і дітей з ІПН ($p < 0,01$)

Вивчено окремі масо-ростові показники та рівні деяких гормонів у дітей із різними формами низькорослості за умов недостатності віт. D (табл. 3.12).

Таблиця 3.12

Ауксологічні показники у дітей із різними формами низькорослості за умов недостатності віт. D

	Дефіцит ГР		ІПН	
	хлопчики/ дівчатка	всього	хлопчики/ дівчатка	всього
Вік (роки)	12,16±2,69/ 8,71±2,78	11,35±3,22	10,32±3,78/ 10,62±1,70	10,40±3,32
SDS	-2,48±0,10/ -2,31±0,22	-2,44±0,80	-2,08±0,38/ -2,34±0,77	-2,14±0,04
ІМТ	18,89±5,59/ 16,04±0,92	18,21±3,01	16,38±1,07/ 17,49±1,88	16,66±2,03
Кістковий вік(роки)	9,88±2,45/ 6,75±1,77	9,18±3,69	8,75±0,41/ 10,50±0,20	9,19±0,38

	Дефіцит ГР		ІПН	
	хлопчики/ дівчатка	всього	хлопчики/ дівчатка	всього
ГР (базальний рівень) (нг/мл)	0,19±0,01/ 0,47±0,06	0,26±0,03	0,71±0,06/ 0,38±0,04	0,63±0,01
ГР (клонідиновий тест) (нг/мл)	5,23±0,28/ 4,89±0,91	5,15±0,28	13,26±0,49/ 18,36±1,02	14,54±3,29
ГР (інсуліновий тест) (нг/мл)	3,86±0,26/ 6,14±0,27	4,40±0,27	11,66±0,24/ 16,34±0,29	12,83±3,21
ТТГ мкОд/мл	2,34±0,09/ 2,47±0,21	2,37±0,12	2,01±0,92/ 2,64±0,97	2,17±0,95
ІПЧР-1 (нг/мл)	114,69±4,57/ 83,00±5,25	107,24±4,77	151,63±7,86/ 166,75±12,97	155,16±6,8 3
25(ОН)D (нмоль/л)	59,43±5,88/ 63,38±4,78	60,36±0,57	64,38±6,75/ 61,90±4,93	63,76±0,63

При аналізі табл. 3.12 виявлено, що показники віку, Ht-SDS, ІМТ, кісткового віку знаходилися практично на одному рівні у досліджуваних. Рівень базального ГР був низьким, але у дітей із ІПН у 2,42 рази вищий порівняно із групою із дефіцитом ГР. При аналізі стимульованого рівня ГР (клонідиновий та інсуліновий тести) виявлено, що за умов дефіциту ГР підйом був недостатній і у 2,82 та 2,92 рази (відповідно) нижчим, ніж при ІПН. Рівні ТТГ у всіх досліджуваних були в межах норми. Виявлено коливання показника ІПЧР-1 у дітей із різних груп, але у межах норми. Рівень віт. D у обстежених дітей вказував на його недостатність.

3.3. Проведення кореляційної аналізу між вивченими показниками у дітей із дефіцитом ГР та ІПН за умов дефіциту віт. D

Проаналізовані кореляційні зв'язки у дітей із дефіцитом ГР за умов дефіциту віт. D між окремими показниками. Результати представлені в табл. 3.13.

Таблиця 3.13

**Кореляційні зв'язки між окремими показниками у дітей із
дефіцитом ГР за умов дефіциту віт. D**

Показники	SDS	25(OH)D	ГР (клонід)	ГР (інсулін)	ІПЧР-1
Кістковий вік	0	-0,276	0	0	+0,448
ГР (базальний)	0	0	0	+0,508*	+0,200
ГР (інсулін. пр.)	+0,416	+0,266	+0,302	0	0
ІПЧР-1	0	0	+0,795**	0	0
25(OH)D	0	0	+0,573*	+0,348	+0,450
ТТГ	+0,500*	+0,206	-0,263	0	0

У дітей із дефіцитом ГР на тлі дефіциту віт. D виявлені кореляційні зв'язки між кістковим віком та: ІПЧР-1 (прямий, помірної сили $r = +0,448$, $p < 0,1$), віт. D (зворотний, слабкий $r = -0,276$, $p < 0,1$).

Між показником ГР базального та: стимульованим рівнем ГР (інсулінова проба) – значимий, прямий середньої сили ($r = +0,508$, $p < 0,05$); ІПЧР-1 – прямий, слабкий ($r = +0,200$, $p < 0,1$).

Між рівнем стимульованого ГР (інсулінова проба) та: показником SDS – прямий, помірної сили ($r = +0,416$, $p < 0,1$); стимульованим рівнем ГР (клонідинова проба) – прямий, помірної сили ($r = +0,302$, $p < 0,1$) кореляційні зв'язки.

Між рівнем ІПЧР-1 та стимульованим рівнем ГР (клонідинова проба) виявлено прямий сильний, високо значимий кореляційний зв'язок ($r = +0,796$, $p < 0,01$).

Між рівнем 25(OH)D та: стимульованим рівнем ГР (клонідинова проба) – значимий, прямий середньої сили зв'язок ($r = +0,573$, $p < 0,05$); стимульованим рівнем ГР (інсулінова проба) – прямий, помірної сили зв'язок ($r = +0,348$, $p < 0,1$); ІПЧР-1 – прямий помірної сили зв'язок ($r = +0,450$, $p < 0,1$).

Між рівнем ТТГ у сироватці крові та: показником SDS – значимий, прямий, середньої сили кореляційний зв'язок ($r = +0,500$, $p < 0,05$);

стимульованим рівнем ГР (клонідинова проба) – зворотний слабкий зв'язок ($r = -0,263$, $p < 0,1$); рівнем 25(OH)D – прямий, слабкий зв'язок ($r = +0,206$, $p < 0,1$); креатиніном – зворотний, слабкий зв'язок ($r = -0,204$, $p < 0,1$).

Проведено регресійний аналіз між показниками ППЧР-1 та рівнем стимульованого рівня ГР (клонідинова проба), отримані результати висвітлені на рис. 3.7.

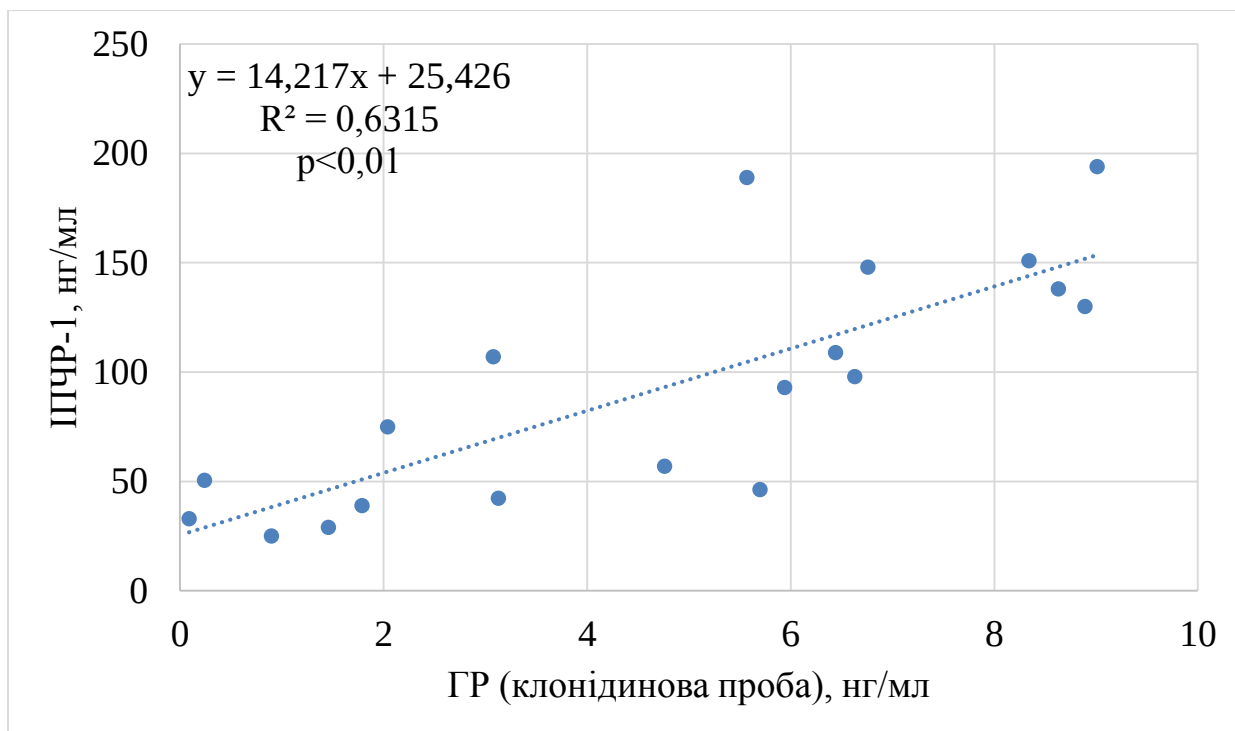


Рис. 3.7. Математична модель залежності рівня ППЧР-1 від рівня стимульованого ГР (клонідинова проба)

При аналізі рисунка 3.7 видно, що у дітей із дефіцитом ГР на тлі дефіциту віт. D при підвищенні рівня стимульованого ГР у крові прямо пропорційно зростає рівень ППЧР-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.

Вивчено залежність показника SDS від рівня ТТГ у крові та представлено у вигляді математичної моделі на рис. 3.8.

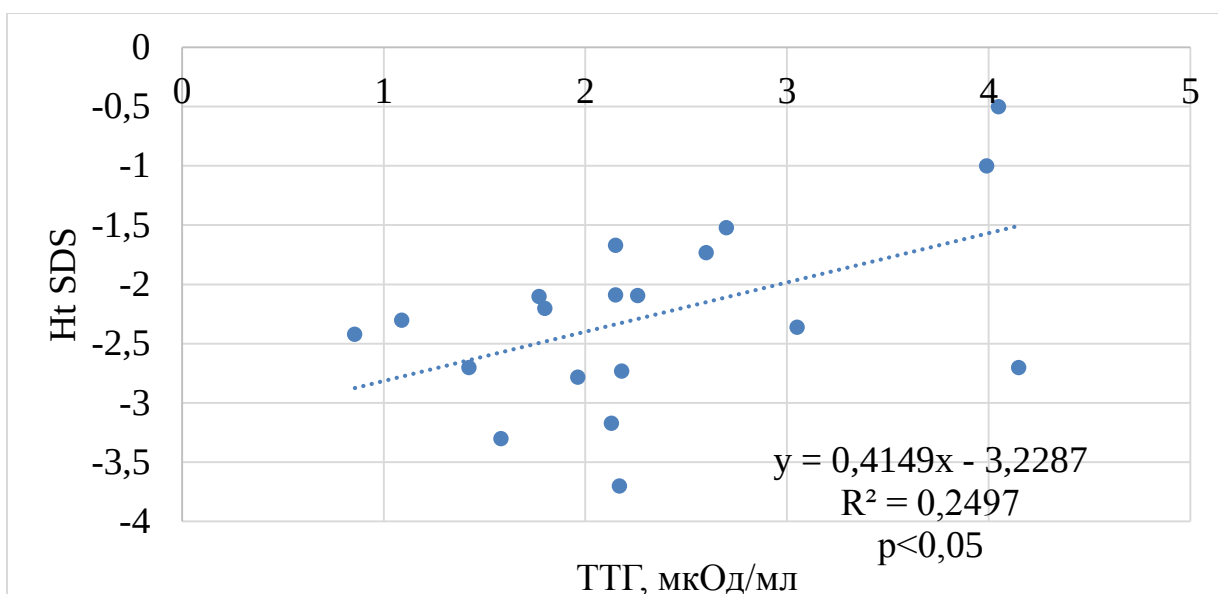


Рис. 3.8. Математична модель залежності показника Ht-SDS від рівня ТТГ

При аналізі рисунка 3.8 видно, що підвищення рівня ТТГ у крові супроводжується підвищенням показника Ht-SDS, що відображено рівнянням $y = 0,4149x - 3,2287$ ($p < 0,05$) коефіцієнт детермінації (R^2) = 0,2497.

Вивчено залежність стимульованого рівня ГР (клонідинова проба) від рівня сечовини у крові і представлено на рис. 3.9.

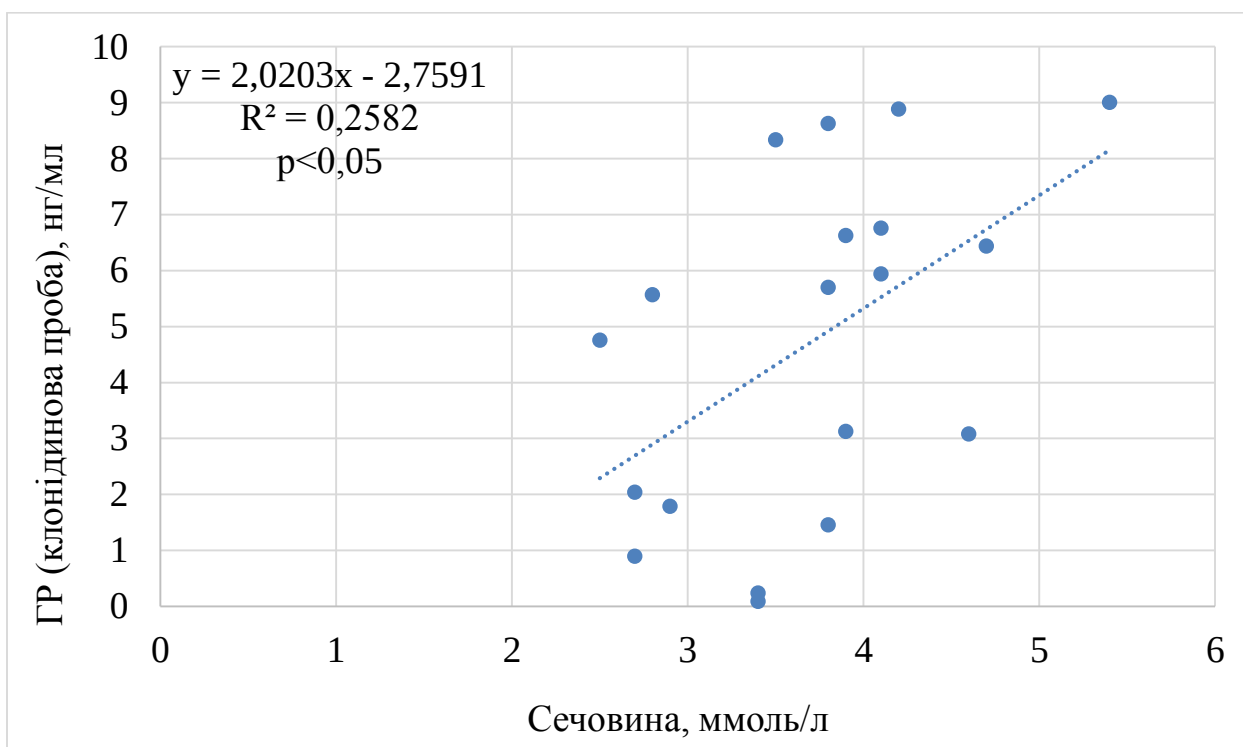


Рис. 3.9. Математична модель залежності стимульованого рівня ГР (клонідинова проба) від рівня сечовини

При аналізі рисунка 3.9 можна побачити, що при підвищенні в крові рівня сечовини супроводжується зростанням стимульованого рівня ГР (клонідинова проба), що відображено у вигляді рівняння $y=2,0203 \times -2,7591$ ($p<0,05$) коефіцієнт детермінації (R^2) = 0,2582.

Проаналізовані кореляційні зв'язки у дітей із ІПН за умов дефіциту віт. D між окремими показниками. Результати представлені в табл. 3.14.

У дітей із ІПН на тлі дефіциту віт. D виявлено прямий, помірної сили кореляційний зв'язок між ІМТ та показником SDS ($r = +0,347$, $p<0,1$). При вивченні зв'язків між кістковим віком та SDS та між кістковим віком і ІМТ виявлено помірний прямий кореляційний зв'язок ($r = +0,421$, $p<0,1$ та $r = +0,361$, $p<0,1$ відповідно).

Таблиця 3.14

Кореляційні зв'язки між окремими показниками у дітей із ІПН за умов дефіциту віт. D

Показники	SDS	ІМТ	Кістковий вік	ГР базальний	ГР (клонід)	ІПЧР-1
ІМТ	+0,347		0	0	0	0
Кістковий вік	+0,421	+0,361	0	0	0	0
ГР (базальний)	-0,250	0	+0,449	0	0	0
ГР (клонід. пр.)	-0,389	-0,261	-0,466	0	0	0
ГР (інсулін. пр.)	0	+0,402	0	+0,314	0	0
ІПЧР-1	0	+0,259	+0,366	0	+0,470*	0
25(ОН)D	0	0	+0,294	0	+0,527*	+0,516*
ТТГ	-0,222	-0,645**	-0,487*	+0,532*	+0,251	-0,205

Виявлено кореляційні зв'язки між базальним рівнем гормону росту та: показником SDS – зворотний, слабкої сили зв'язок ($r = -0,250$, $p<0,1$) та кістковим віком – прямий, помірної сили зв'язок ($r = +0,449$, $p<0,1$).

Між рівнем стимульованого ГР (клонідинова проба) та: показником SDS – зворотний, помірної сили зв'язок ($r = -0,389$, $p < 0,1$); ІМТ – зворотний, слабкої сили зв'язок ($r = -0,261$, $p < 0,1$); та кістковим віком – зворотний, помірної сили зв'язок ($r = -0,466$, $p < 0,1$).

Між рівнем стимульованого ГР (інсулінова проба) та: ІМТ – прямий, помірної сили зв'язок ($r = +0,402$, $p < 0,1$); та рівнем базального ГР – прямий, помірної сили зв'язок ($r = +0,314$, $p < 0,1$).

Між рівнем ІПЧР-1 та: ІМТ – прямий, слабкої сили зв'язок ($r = +0,259$, $p < 0,1$); кістковим віком – прямий, помірної сили зв'язок ($r = +0,366$, $p < 0,1$); рівнем стимульованого ГР (клонідинова проба) – значимий, прямий, помірної сили зв'язок ($r = +0,470$, $p < 0,05$).

Між рівнем 25(ОН)D та: кістковим віком – прямий, слабкої сили зв'язок ($r = +0,294$, $p < 0,1$); 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 ($r = +0,516$, $p < 0,05$).

Між рівнем ТТГ та: показником SDS – зворотний, слабкий зв'язок ($r = -0,222$, $p < 0,1$); ІМТ – високо значимий, зворотний, середньої сили зв'язок ($r = -0,645$, $p < 0,01$); кістковим віком – значимий, зворотний, помірної сили зв'язок ($r = -0,487$, $p < 0,05$); рівнем базального ГР – значимий, прямий, середньої сили зв'язок ($r = +0,532$, $p < 0,05$); рівнем стимульованого ГР (клонідинова проба) – прямий, слабкої сили зв'язок ($r = +0,251$, $p < 0,1$); рівнем стимульованого ГР (інсулінова проба) – зворотний, слабкої сили зв'язок ($r = -0,205$, $p < 0,1$); ІПЧР-1 – зворотний, слабкої сили зв'язок ($r = -0,205$, $p < 0,1$).

Проведено регресійний аналіз між показниками рівня стимульованого рівня ГР (клонідинова проба) та рівнем віт. D у крові; та отримані дані висвітлені на рис. 3.10.

При аналізі рисунка 3.10 видно, що у дітей із ІПН на тлі дефіциту віт. D спостерігається наступне: підвищення рівня 25(ОН)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.

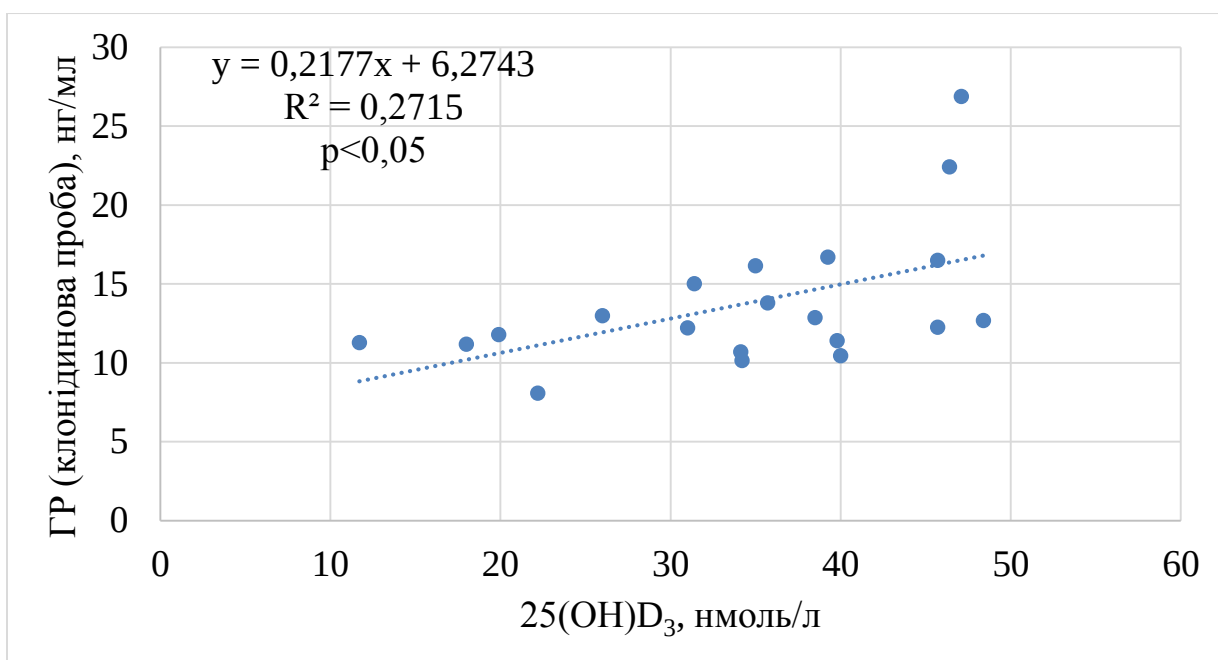


Рис. 3.10. Математична модель залежності стимульованого рівня ГР (клонідинова проба) від рівня 25(OH)D

Проведено регресійний аналіз між ІМТ та рівнем ТТГ та отримані дані висвітлені на рис. 3.11.

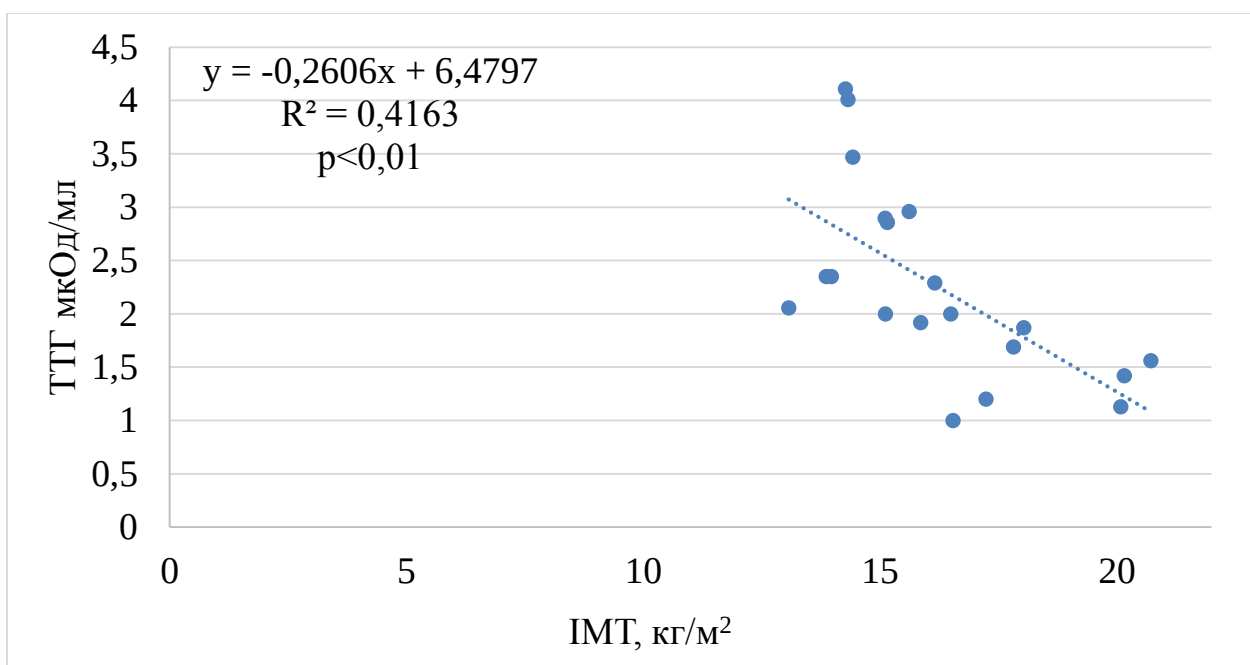


Рис. 3.11. Математична модель залежності рівня ТТГ від ІМТ

Збільшення рівня ІМТ супроводжується зниженням рівня ТТГ, що відображено рівнянням $y = -0,2606x + 6,4797$ ($p < 0,01$) коефіцієнт детермінації

$(R^2) = 0,4163$ (рис. 3.11).

Проаналізовані кореляційні зв'язки у дітей із дефіцитом ГР за умов недостатності віт. D між окремими показниками. Результати представлені в табл. 3.15.

У дітей із дефіцитом ГР на тлі недостатності віт. D виявлені кореляційні зв'язки між кістковим віком та: показником Ht-SDS – прямий, помірної сили зв'язок ($r = +0,302$, $p < 0,1$); ІМТ – прямий помірної сили зв'язок ($r = +0,353$, $p < 0,1$); показником ГР базального – зворотний помірної сили зв'язок ($r = -0,459$, $p < 0,1$).

Таблиця 3.15

Кореляційні зв'язки між окремими показниками у дітей із дефіцитом ГР за умов недостатності віт. D

Показники	Ht-SDS	ІМТ	Кістковий вік	ГР базальний	ГР (клонідин)	25(ОН)D
Кістковий вік	+0,302	+0,353	0	-0,459	0	0
ГР (клонід. пр.)	0	-0,285	+0,405	+0,416	0	0
ІПЧР-1	+0,387	+0,326	+0,786**	+0,562*	+0,233	+0,279
25(ОН)D	0	0	+0,399	0	+0,217	0
ТТГ	0	-0,261	0	-0,484	+0,283	+0,231

Між рівнем стимульованого ГР (клонідинова проба) та: ІМТ – зворотний слабкий зв'язок ($r = -0,285$, $p < 0,1$); кістковим віком – прямий помірної сили зв'язок ($r = +0,405$, $p < 0,1$); базальним рівнем ГР – прямий, помірної сили зв'язок ($r = +0,416$, $p < 0,1$); стимульованим рівнем ГР (інсулінова проба) – прямий, помірної сили зв'язок ($r = +0,370$, $p < 0,1$).

Між рівнем ІПЧР-1 та: показником Ht-SDS – прямий, помірної сили зв'язок ($r = +0,387$, $p < 0,1$); ІМТ – прямий помірної сили зв'язок ($r = +0,326$, $p < 0,1$); кістковим віком – високо значимий, прямий сильний зв'язок ($r = +0,786$, $p < 0,01$); базальним рівнем ГР – значимий, прямий, середньої сили

зв'язок ($r = +0,562$, $p < 0,05$); стимульованим рівнем ГР (клонідинова проба) – прямий, слабкої сили зв'язок ($r = +0,233$, $p < 0,1$).

Між рівнем 25(OH)D та: кістковим віком – прямий помірної сили зв'язок ($r = +0,399$, $p < 0,1$); стимульованим рівнем ГР (клонідинова проба) – прямий, слабкий зв'язок ($r = +0,217$, $p < 0,1$); ІПЧР-1 – прямий слабкий зв'язок ($r = +0,279$, $p < 0,1$).

Між рівнем ТТГ у сироватці крові та: показником ІМТ – зворотний, слабкий кореляційний зв'язок ($r = -0,261$, $p < 0,1$); базальним рівнем ГР – зворотний помірної сили зв'язок ($r = -0,484$, $p < 0,1$); стимульованим рівнем ГР (клонідинова проба) – прямий слабкий зв'язок ($r = +0,283$, $p < 0,1$); рівнем ІПЧР-1 – прямий, слабкий зв'язок ($r = +0,231$, $p < 0,1$).

Проведено регресійний аналіз між показниками кісткового віку та рівнем ІПЧР-1, отримані результати висвітлені на рис. 3.12.

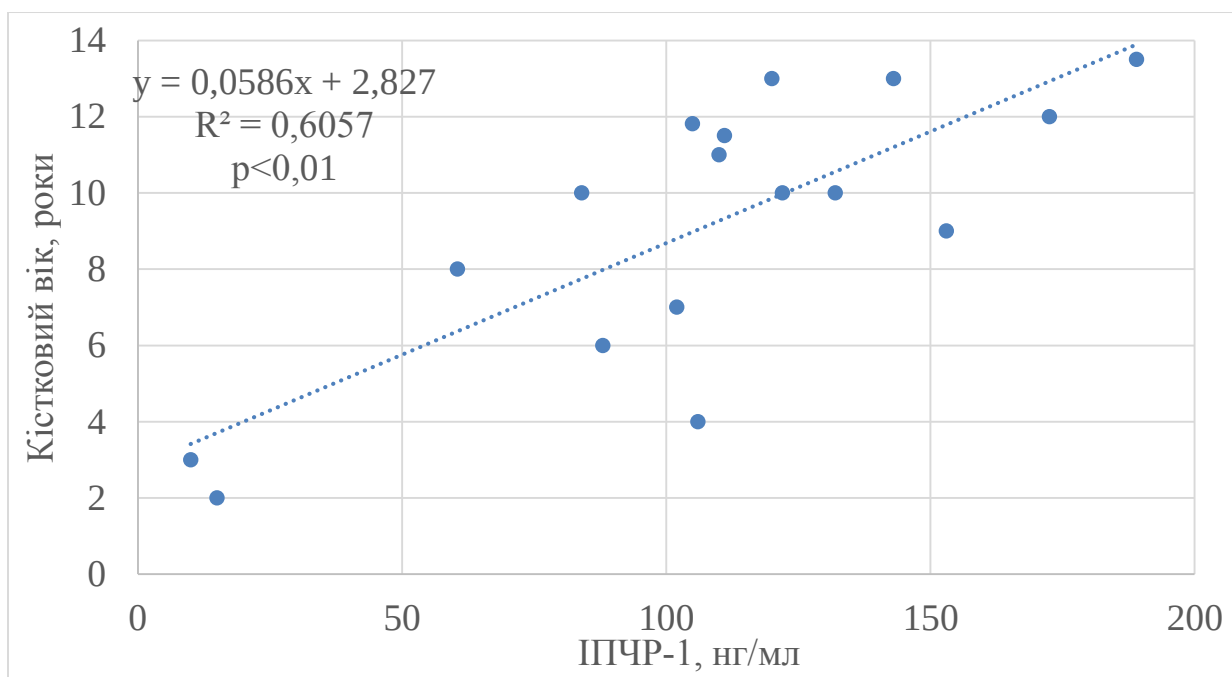


Рис. 3.12. Математична модель залежності кісткового віку від рівня ІПЧР-1 у крові

При аналізі рисунка 3.12 видно, що підвищення рівня ІПЧР-1 у крові досліджуваних дітей на тлі недостатності віт. D супроводжується збільшенням

кісткового віку, що відображено рівнянням $y=0,0586x+2,827$ ($p<0,01$) коефіцієнт детермінації (R^2) = 0,6057.

Проведено регресійний аналіз між показниками ІМТ та рівнем холестерину в крові, отримані результати висвітлені на рис. 3.13.

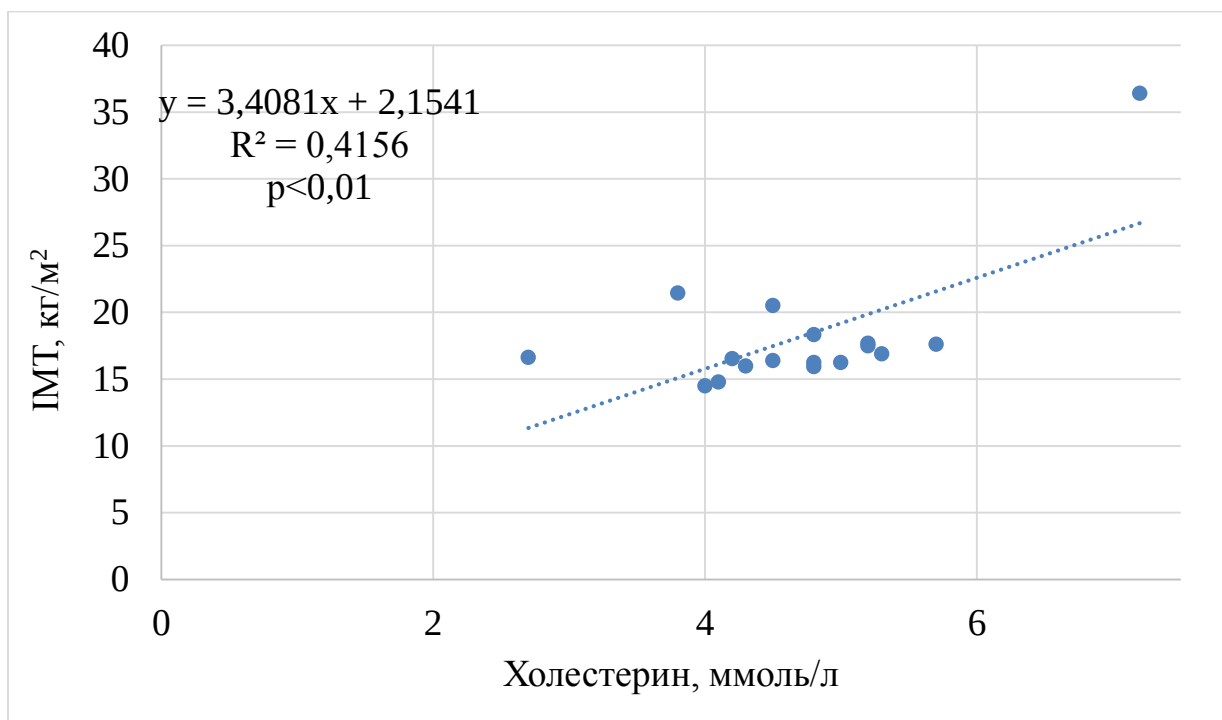


Рис. 3.13. Математична модель залежності ІМТ від рівня холестерину в крові

При аналізі рисунка 3.13 видно, що зростання рівня холестерину, ІМТ підвищується у крові досліджуваних дітей на тлі недостатності віт. D, що відображено рівнянням $y=3,4081x+2,1541$ ($p<0,01$) коефіцієнт детермінації (R^2) = 0,4156.

Проведено регресійний аналіз між показниками кісткового віку та рівнем кальцію загального в крові, отримані результати висвітлені на рис. 3.14.

При аналізі рисунка 3.14 видно, що зростання рівня загального кальцію у крові, супроводжується зростанням кісткового віку у досліджуваних дітей на тлі недостатності віт. D, що відображено рівнянням $y=17,566x-33,248$ ($p<0,01$) коефіцієнт детермінації (R^2) = 0,4222.

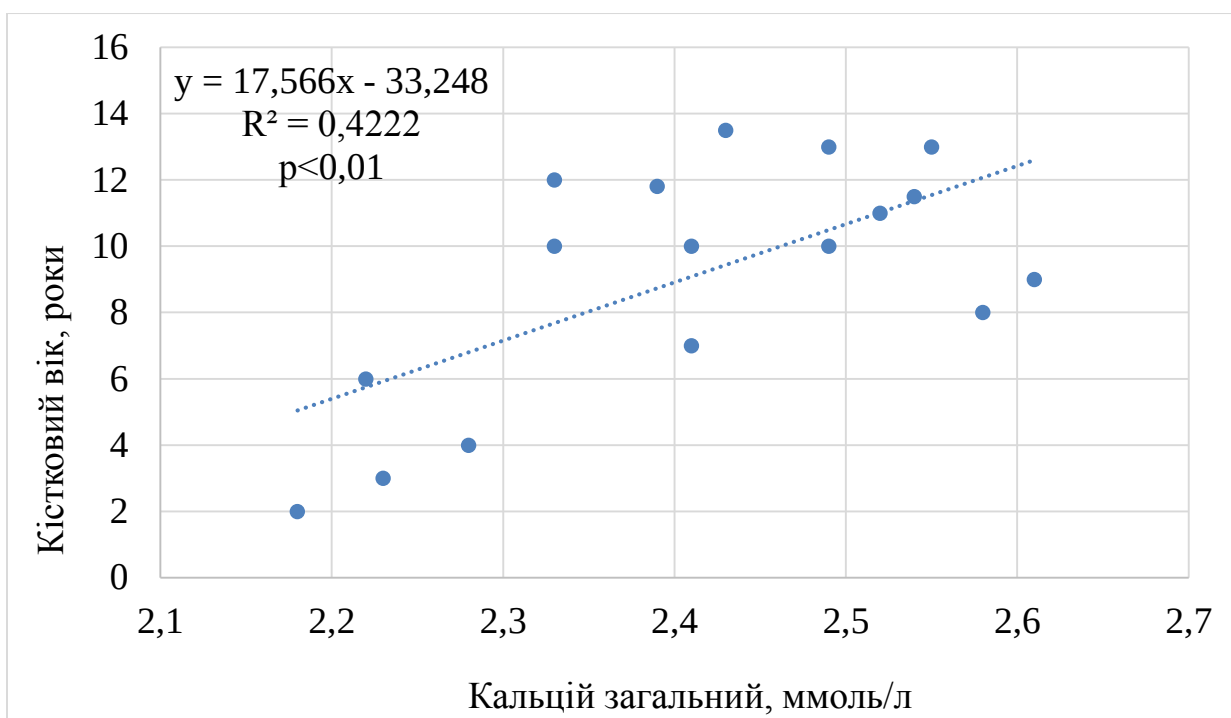


Рис. 3.14. Математична модель залежності кісткового віку від рівня кальцію загального в крові

Проведено регресійний аналіз між показниками холестерину та рівнем кальцію загального в крові, отримані результати висвітлені на рис. 3.15.

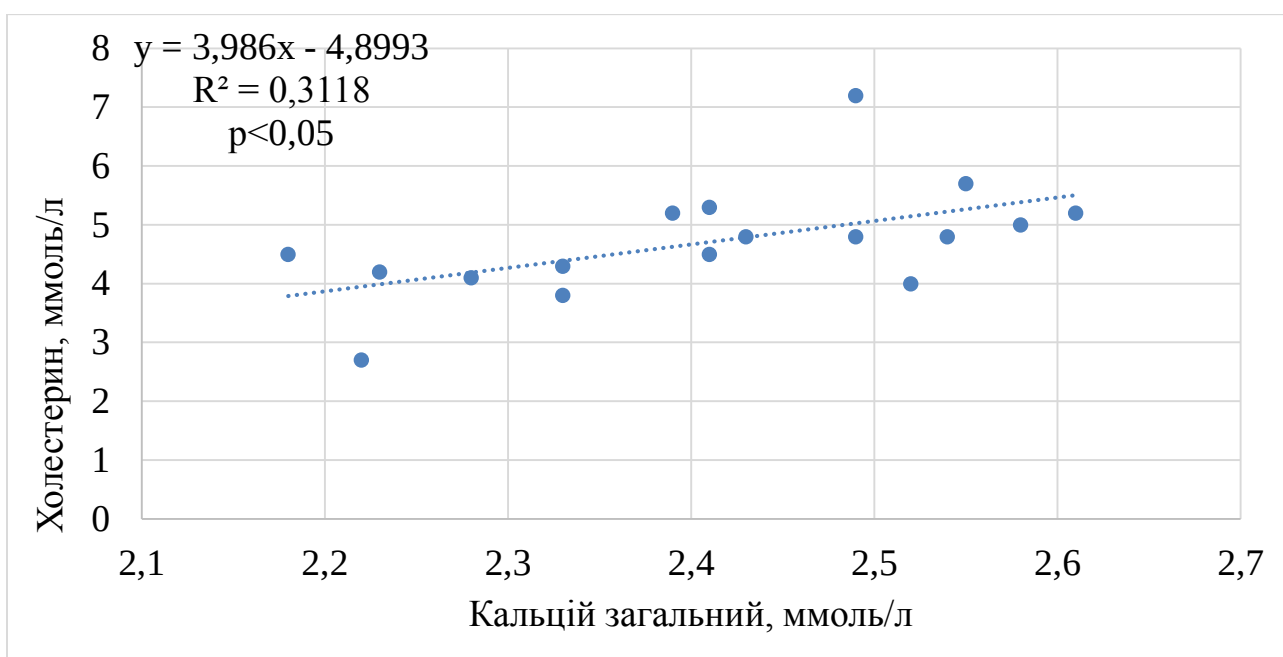


Рис. 3.15. Математична модель залежності холестерину від рівня кальцію загального в крові

Зростання рівня загального кальцію у крові, супроводжується зростанням холестерину в крові досліджуваних дітей на тлі недостатності віт. D, що відображено рівнянням $y=3,986x-4,8993$ ($p<0,05$) коефіцієнт детермінації (R^2) = 0,3118 (рис. 3.15).

Проаналізовані кореляційні зв'язки у дітей із ПН за умов недостатності віт. D між окремими показниками. Результати представлені в табл. 3.16.

У дітей із ПН на тлі недостатності віт. D виявлені кореляційні зв'язки між рівнем базального ГР та ІМТ – зворотний помірної сили зв'язок ($r = -0,434$, $p<0,1$).

Таблиця 3.16

**Кореляційні зв'язки між окремими показниками у дітей із
ПН за умов недостатності віт. D**

Показники	Ht-SDS	ІМТ	Кістко- вий вік	ГР база- льний	ІПЧР-1	ГР (інсу- лін пр.)
ГР базальний	0	-0,434	0	0	0	0
ГР (клонід. пр.)	-0,528	-0,247	+0,207	0	0	0
ГР (інсул. пр.)	-0,317	+0,203	+0,465	0	0	0
ІПЧР-1	0	+0,610*	+0,783**	+0,212	0	+0,203
25(OH)D	-0,221	0	0	0	+0,451	+0,403
ТТГ	+0,214	0	0	-0,501	0	0

Між рівнем стимульованого ГР (клонідинова проба) та: показником Ht-SDS зворотний середньої сили зв'язок ($r = -0,528$, $p<0,1$); ІМТ – зворотний слабкий зв'язок ($r = -0,248$, $p<0,1$); кістковим віком – прямий слабкий зв'язок ($r = +0,207$, $p<0,1$).

Між рівнем стимульованого ГР (інсулінова проба) та: показником Ht-SDS зворотний помірної сили зв'язок ($r = -0,317$, $p<0,1$); ІМТ – прямий слабкий зв'язок ($r = +0,203$, $p<0,1$); кістковим віком – прямий помірної сили зв'язок ($r = +0,465$, $p<0,1$).

Між рівнем ІПЧР-1 та: ІМТ – значимий, прямий, середньої сили зв'язок ($r = +0,610$, $p<0,05$); кістковим віком – високо значимий, прямий сильний зв'язок

($r = +0,783$, $p < 0,01$); базальним рівнем ГР – прямий, слабкий зв'язок ($r = +0,212$, $p < 0,1$); стимульованим рівнем ГР (інсулінова проба) – прямий, слабкої сили зв'язок ($r = +0,203$, $p < 0,1$).

Між рівнем 25(OH)D та: показником Ht-SDS – зворотний слабкий зв'язок ($r = -0,221$, $p < 0,1$); стимульованим рівнем ГР (інсулінова проба) – прямий, помірної сили зв'язок ($r = +0,403$, $p < 0,1$); ІПЧР-1 – прямий, помірної сили зв'язок ($r = +0,451$, $p < 0,1$).

Між рівнем ТТГ у сироватці крові та: показником Ht-SDS – прямий, слабкий кореляційний зв'язок ($r = +0,214$, $p < 0,1$); базальним рівнем ГР – зворотний середньої сили зв'язок ($r = -0,501$, $p < 0,1$).

Проведено регресійний аналіз між показниками ІПЧР-1 та ІМТ, отримані результати висвітлені на рис. 3.16.

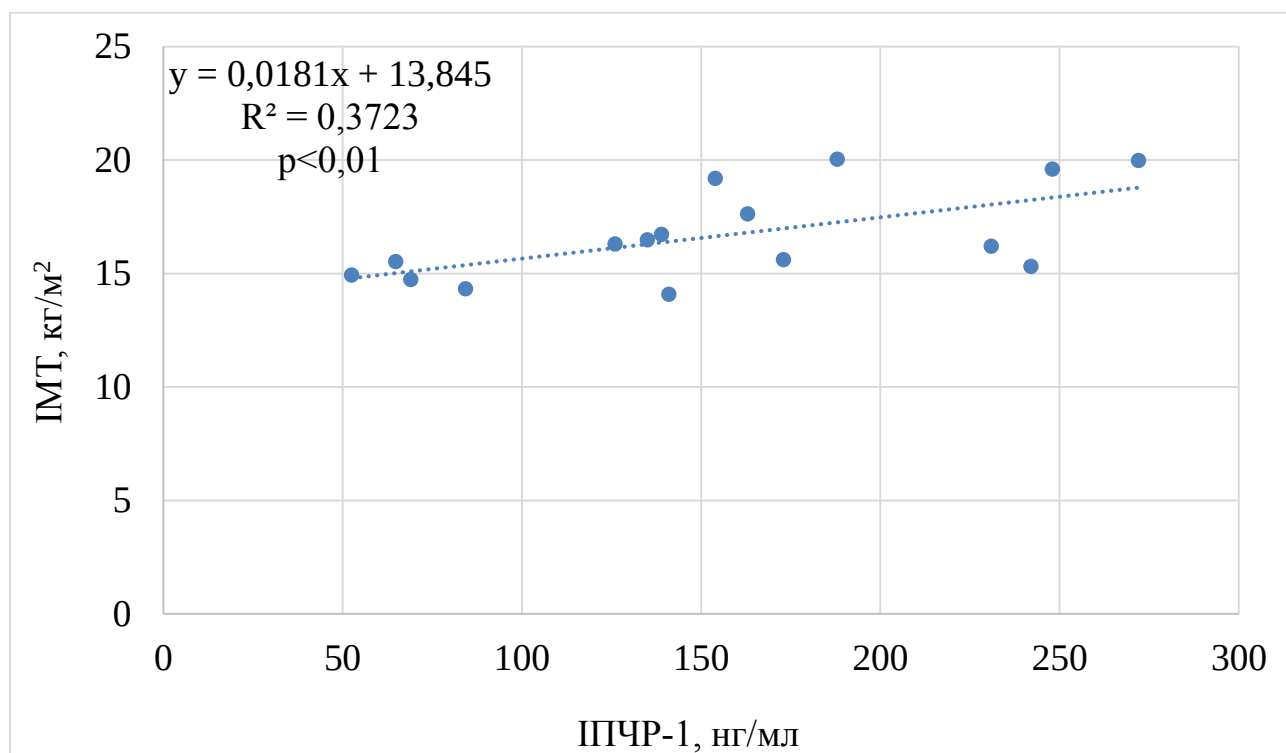


Рис. 3.16. Математична модель залежності ІМТ від рівня ІПЧР-1 у крові

Зростання рівня ІПЧР-1 супроводжується зростанням ІМТ і досліджуваних дітей на тлі недостатності віт. D, що відображено рівнянням

$y=0,0181x+13,845$ ($p<0,01$) коефіцієнт детермінації (R^2) = 0,3723 (рис. 3.16).

Проведено регресійний аналіз між показниками кісткового віку та рівнем ІПЧР-1 в крові, отримані результати висвітлені на рис. 3.17.

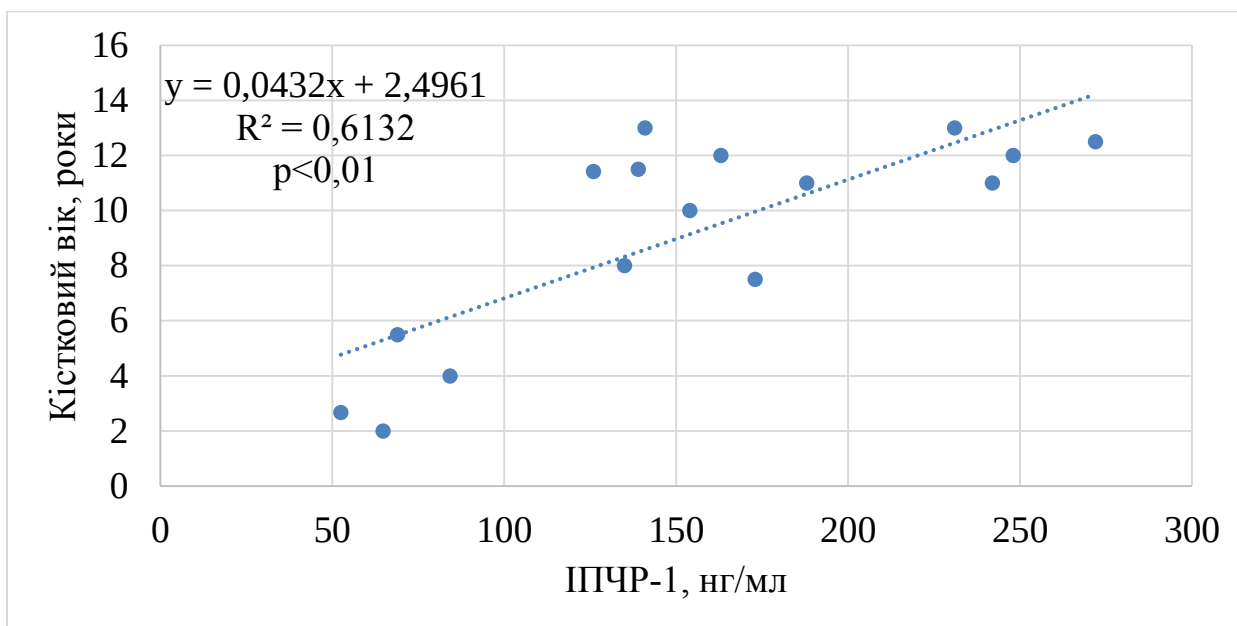


Рис. 3.17. Математична модель залежності кісткового віку від рівня ІПЧР-1 в крові

Зростання рівня ІПЧР-1 у крові, супроводжується зростанням кісткового віку у досліджуваних дітей на тлі недостатності віт. D, що відображено рівнянням $y=0,0432x+2,4961$ ($p<0,01$) коефіцієнт детермінації (R^2) = 0,6132 (рис. 3.17).

Проведено регресійний аналіз між показниками сечовини та кістковим віком, отримані результати висвітлені на рис. 3.18.

При аналізі рисунка 3.18 видно, що збільшення кісткового віку супроводжується зниженням рівня сечовини у крові дітей із ІПН на тлі недостатності віт. D, що відображено рівнянням $y=-0,111x+5,5701$ ($p<0,05$) коефіцієнт детермінації (R^2) = 0,3204.

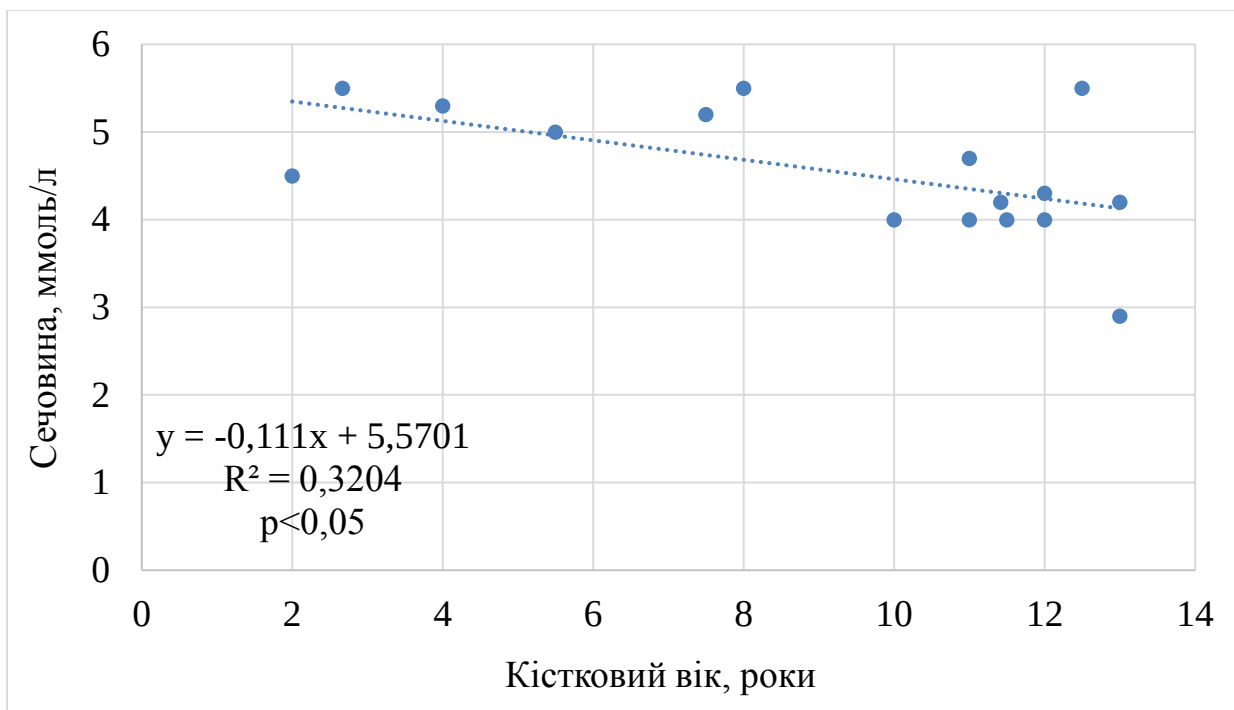


Рис. 3.18. Математична модель залежності кісткового віку від рівня ППЧР-1 у крові

Проведено регресійний аналіз між показниками холестерину та кальцієм іонізованим у крові, отримані результати висвітлені на рис. 3.19.

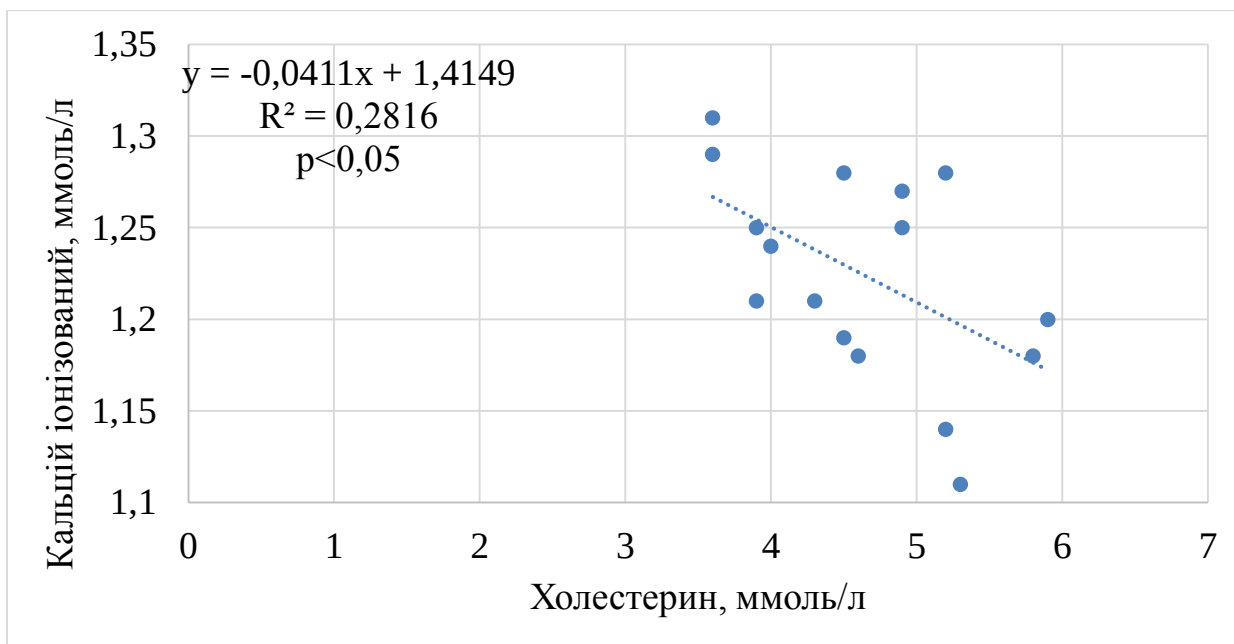


Рис. 3.19. Математична модель залежності рівня кальцію іонізованого від холестерину в крові

Підвищення рівня холестерину супроводжується зниженням рівня іонізованого кальцію в крові у досліджуваних дітей на тлі недостатності віт. D, що відображено рівнянням $y = -0,0411x + 1,4149$ ($p < 0,05$) коефіцієнт детермінації (R^2) = 0,2816 (рис. 3.19).

Таким чином, при проведенні кореляційного аналізу у дітей із дефіцитом ГР на тлі дефіциту віт. D знайдено значимий, зворотний середньої сили зв'язок між рівнем 25(OH)D та стимульованим рівнем ГР, та між рівнем 25(OH)D та ІПЧР-1 – зворотний помірної сили зв'язок. У дітей із ІПН на тлі дефіциту віт. D підвищення рівня 25(OH)D у крові супроводжується підвищенням стимульованого рівня ГР. У дітей із дефіцитом ГР на тлі недостатності віт. D між рівнем ІПЧР-1 та базальним рівнем ГР виявлено значиму, зворотну, середньої сили кореляційну залежність. У дітей з ІПН на тлі недостатності віт. D між рівнем ІПЧР-1 та кістковим віком виявлено високо значимий, прямий сильний зв'язок, а між рівнем 25(OH)D та ІПЧР-1 – прямий, помірної сили зв'язок.

Результати власних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. 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.
2. Большова ОВ, Музь НМ, Кваченюк ДА, Ризничук МО. Рівень вітаміну D у дітей з затримкою внутрішньоутробного розвитку на тлі нормосоматотропінемії. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2020; 2(16): 30-36, DOI:10.22141/2224-0721.16.2.2020.201294.
3. Большова ОВ, Спринчук НА, Кваченюк ДА, Музь НМ, Ризничук МО, Лукашук ІВ, Маліновська ТМ, Самсон ОЯ, Вишневська ОА, Пахомова ВГ. Взаємозв'язок системи гормон росту/інсуліноподібний чинник

росту-1 та вітаміну D у дітей із низькорослістю. Репродуктивна ендокринологія. 2022; 1-2: 35-38.doi: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2022.63.34-38>

4. Ризничук МО. Вітамін D та окремі показники росту у дітей із різними формами низькорослості. Клінічна та експериментальна патологія. 2024; 23(88): 60-5.
5. 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
6. Ризничук МО, Кваченюк ДА, Большова ОВ. Дефіцит гормону росту та вітамін D. Ендокринологія. 2024; 30(2): 155-161. doi: 10.31793/1680-1466.2024.30-2.155
7. 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.
8. 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 в м. Полтава, Україна С, 41-43.
9. Ризничук МО. Обмін вітаміну D за умов ідіопатичної низькорослості у дітей. XXXI Міжнародна науково-практична конференція «Problems of training modern specialist: theory, history, practice», August 05-07, 2024, Sofia, Bulgaria. С. 144-146.
10. 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.

РОЗДІЛ IV

УЧАСТЬ ПОЛІМОРФІЗМІВ ГЕНА *VDR* ТА *COL1A1* У РОЗВИТКУ ДЕФІЦИТУ ГОРМОНУ РОСТУ

Вивчено поліморфізми гена *VDR*, а саме: BsmI (rs1544410), TaqI (rs731236), ApaI (rs7975232), та поліморфізм гена колагену першого типу *COL1A1* +1245 G/T (rs1800012) у 42 дітей із дефіцитом ГР.

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, практично здорових, які не мали порушень зросту.

Для оцінки поліморфізма гена колагену *COL1A1* (rs1800012) проаналізовано 51 дитину від 4 до 13 років, практично здорових, які не мали порушень зросту.

4.1. Аналіз поліморфізму гена *VDR* BsmI (rs1544410) у дітей із дефіцитом ГР та його вплив на ауксологічні, гормональні та біохімічні показники

Для з'ясування ролі поліморфізму гена *VDR* BsmI (rs1544410) в патогенезі дефіциту ГР у досліджуваних дітей насамперед проаналізовано розподіл генотипів у пацієнтів та контрольної групи (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Розподіл генотипів у дітей із дефіцитом ГР та здорової когорти

	Пацієнти з дефіцитом ГР, n (%)	Контроль, n (%)	OR (95% CI)	p
G/G	14 (33,33%)	31 (66,00%)	0,26 (0,11-0,62)	<0,01
G/A	20 (47,62%)	11 (23,40%)	2,98 (1,20-7,37)	<0,05
A/A	4 (19,05%)	5 (10,60%)	1,98 (0,59-6,60)	=0,27
Всього	42 (100%)	47 (100%)	-	-

У пацієнтів із дефіцитом ГР та 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%). У той же час у дітей із дефіцитом ГР кількість гомозигот G/G була у два рази нижчою, порівняно з контролем. Патологічні гомозиготи A/A переважали у групі хворих у 1,79 рази, порівняно із контрольною групою.

Вивчено розподілення частот алелів даного поліморфізму в дітей із дефіцитом ГР (табл. 4.2.)

Таблиця 4.2

Розподіл частот алелів А та G у дітей із дефіцитом ГР

Група	Алелі	Абс. кількість	Частота	OR (95% CI)	p
Пацієнти з дефіцитом ГР	A	36	0,4286	2,61 (1,36-4,99)	<0,01
	G	48	0,5714	0,38 (0,20-0,73)	<0,01
Контроль	A	21	0,2234	-	-
	G	73	0,7766		

При аналізі алелей у пацієнтів із дефіцитом ГР 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 в групі досліджуваних є G ($pG = 0,5714$). Частота мінорного алеля А у пацієнтів ($qA = 0,4286$) в 1,71 рази вища, ніж у групі здорових ($qA = 0,2234$).

Співвідношення частот алелів ($pG = 0,5714$, $qA = 0,4286$) практично не відрізняється від співвідношення 1 : 1, що свідчить про збереження частоти алелів в українській популяції.

Частоти алелів у пацієнтів із недостатністю ГР відрізнялися від контрольної групи, але розподіл генотипів відповідав рівновазі Харді-Вайнберга (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Перевірка виконання закону Харді-Вайнберга у пацієнтів із дефіцитом гормону росту для частот генотипів поліморфізму гена *VDR BsmI* (rs1544410)

Генотип	G/A	G/G	A/A	χ^2
Пацієнти з дефіцитом ГР (наявний генотип)	20 (47,62%)	14 (33,33%)	8 (19,05%)	0,03 (p=0,86)
Пацієнти з дефіцитом ГР (очікуваний генотип)	20,57 (48,98%)	13,71 (32,65%)	7,71 (18,37%)	
Контроль (наявний генотип)	11 (23,40%)	31 (66,00%)	5 (10,60%)	4,98 (p=0,03)
Контроль (очікуваний генотип)	16,31 (34,70%)	28,35 (60,31%)	2,35 (4,99%)	

Вивчено вплив поліморфізму *VDR BsmI* (rs1544410) на показники зросту в дітей із дефіцитом ГР (табл. 4.4).

При аналізі таблиці 4.4. виявлено, що показник Ht-SDS зросту практично не відрізнявся у дітей із різними поліморфними варіантами *BsmI*. Базальний рівень ГР був низьким у всіх досліджуваних, але у дітей із поліморфним варіантом A/A даний показник був у 3,95 разів менший за відповідний показник у дітей із поліморфним варіантом G/G та у 2,32 рази менший показника у обстежуваних із гетерозиготним варіантом G/A. Стимульований рівень ГР був достовірно нижчим у дітей із поліморфізмом A/A порівняно із групою G/G.

Таблиця 4.4

Вплив поліморфізму BsmI (rs1544410) гена VDR на показники зросту в дітей із дефіцитом ГР

Значення	Генотип		
	BsmI (rs1544410), N = 42		
	G/A	G/G	A/A
Ht-SDS зросту	-2,17±0,05	-2,51±0,02	-2,50±0,07
ГР, базальний, нг/мл	0,44±0,04	0,75±0,07	0,19±0,09
Рівень ГР після стимуляційної проби із клонідином, нг/мл	3,95±0,29	5,57±0,27	3,69±0,33*
25(OH)D, нмоль/л	58,89±1,73	47,57±2,05	55,89±2,07
ІПЧР-1, нг/мл	91,95±5,14	90,41±4,34	115,69±4,51
ТТГ, мкОд/мл	2,16±0,11	2,68±0,13	2,39±0,67

Примітка: * – рівень значущості між показниками генотипу BsmI (rs1544410) AA і GG ($p < 0,05$)

У дітей гомозигот G/G виявлено дефіцит віт. D, а в дітей гомозигот A/A та гетерозигот G/A виявлено недостатність віт. D. Рівень ІПЧР-1 у всіх дітей був в межах норми, але у дітей гомозигот G/G та гетерозигот G/A він був у 1,26 та 1,28 рази нижчим порівняно із дітьми із поліморфним варіантом A/A. Рівень ТТГ був у межах норми у всіх дітей та практично не відрізнявся, незалежно від генотипу.

Вивчено вплив поліморфізму BsmI (rs1544410) гена VDR на деякі біохімічні показники крові (табл. 4.5).

Як видно із таблиці 4.5. із досліджувані показники знаходилися в межах норми, але майже всі показники у дітей-гомозигот A/A (крім рівня фосфору) були нижчими за інших досліджуваних, але не достовірно.

Таблиця 4.5

Вплив поліморфізму BsmI (rs1544410) гена VDR на окремі біохімічні показники сироватки крові в дітей із дефіцитом ГР

Значення	Генотип		
	BsmI (rs1544410), N = 42		
	G/A	G/G	A/A
Кальцій загальний, ммоль/л	2,44±0,10	2,47±0,11	2,39±0,12
Кальцій іонізований, ммоль/л	1,19±0,05	1,22±0,06	1,18±0,06
Фосфор, ммоль/л	1,51±0,29	1,48±0,20	1,56±0,24
Креатинін, мкмоль/л	54,75±1,26	53,43±1,27	48,38±±1,05
Сечовина, ммоль/л	4,13±0,98	4,31±0,90	3,91±0,71
Холестерин, ммоль/л	4,81±0,12	4,55±0,54	4,34±0,81

4.2. Поліморфізм гена рецептора віт. D TaqI (rs731236) та його вплив на ауксологічні, гормональні та біохімічні показники дітей із дефіцитом ГР

Насамперед, для з'ясування зв'язку поліморфізму гена VDR TaqI (rs731236) та дефіциту ГР проаналізовано розподіл генотипів у обстежених дітей (табл. 4.6).

У пацієнтів із дефіцитом ГР 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 з дефіцитом ГР переважали гетерозиготи G/A (52,38%), а у контрольній групі – гомозиготи T/T (68,10%). У той же час у дітей із дефіцитом ГР кількість гомозигот T/T була у два рази

нижчою, порівняно з контрольною групою. Патологічні гомозиготи С/С переважали у групі хворих, але незначно.

Таблиця 4.6

Розподіл генотипів у дітей із дефіцитом ГР та практично здорових дітей

	Пацієнти з дефіцитом ГР, n (%)	Контроль, n (%)	OR (95% CI)	p
T/T	14 (33,33%)	32 (68,10%)	0,23 (0,09-0,57)	<0,01
T/C	22 (52,38%)	10 (21,30%)	4,07 (1,61-10,29)	<0,01
C/C	6 (14,29%)	5 (10,60%)	1,40 (0,39-4,97)	=0,60
Всього	42 (100%)	47 (100%)		

Також проаналізовано розподілення частот алелів даного поліморфізму в пацієнтів із дефіцитом ГР та контрольній групі (табл. 4.7.)

Таблиця 4.7

Частоти алелів Т та С у дітей із дефіцитом ГР

Група	Алелі	Абс. кількість	Частота	OR (95% CI)	p
Пацієнти з дефіцитом ГР	T	50	0,5952	0,40 (0,21-0,77)	<0,01
	C	34	0,4048	2,52 (1,30-4,86)	<0,01
Контроль	T	74	0,7872	-	-
	C	20	0,2128		

При аналізі алелей у пацієнтів із дефіцитом ГР отримані наступні дані: 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 в групі досліджуваних є Т ($p_T = 0,5952$). Частота мінорного алеля С у пацієнтів ($q_C = 0,4048$) в 1,90 рази вища, ніж у групі практично здорових дітей ($q_C = 0,2128$).

Співвідношення частот алелів ($p_T = 0,5952$, $q_C = 0,4048$) практично не відрізняється від співвідношення 1 : 1, що свідчить про збереження частоти алелів в українській популяції.

Частоти алелів у пацієнтів із недостатністю ГР відрізнялися від контрольної групи, але розподіл генотипів відповідав рівновазі Харді-Вайнберга (табл. 4.8).

Таблиця 4.8

Перевірка виконання закону Харді-Вайнберга у пацієнтів із дефіцитом гормону росту для частот генотипів поліморфізму гена *VDR* TaqI (rs731236)

Генотип	T/T	T/C	C/C	χ^2
Пацієнти з дефіцитом ГР (наявний генотип)	14 (33,33%)	22 (52,38%)	6 (14,29%)	0,32 ($p=0,57$)
Пацієнти з дефіцитом ГР (очікуваний генотип)	14,88 (35,43%)	20,24 (48,19%)	6,88 (16,38%)	
Контроль (наявний генотип)	32 (68,10%)	10 (21,30%)	5 (4,53%)	6,26 ($p=0,01$)
Контроль (очікуваний генотип)	29,13 (61,97%)	15,74 (33,50%)	5,00 (4,53%)	

Вивчено вплив поліморфізму *VDR* TaqI (rs731236) на показники зросту в дітей із дефіцитом ГР (табл. 4.9).

Таблиця 4.9

Вплив поліморфізму TaqI (rs731236) гена VDR на показники зросту в дітей із дефіцитом ГР

Значення	Генотип		
	TaqI (rs731236), N = 42		
	T/T	T/C	C/C
Ht-SDS зросту	-2,30±0,76	-2,22±0,60	-2,45±0,72
ГР, базальний, нг/мл	0,75±0,07	0,42±0,05	0,22±0,09
Рівень ГР після стимуляційної проби із клонідином, нг/мл	5,57±0,79	4,04±0,06	4,61±0,78
25(OH)D, нмоль/л	46,15±1,80	54,66±1,80	63,77±1,71
ІПЧР-1, нг/мл	94,99±4,95	95,88±5,47	122,83±4,29
ТТГ, мкОд/мл	2,15±0,12	2,30±0,11	2,47±0,07

При аналізі таблиці 4.9 виявлено, що показник Ht-SDS зросту практично не відрізнявся у дітей із різними поліморфними варіантами TaqI.

Базальний рівень ГР був низьким у всіх досліджуваних дітей, але у дітей із поліморфним варіантом C/C даний показник був у 3,41 рази менший за відповідний показник у дітей із поліморфним варіантом T/T та у 1,91 рази менший за обстежуваних із гетерозиготним варіантом T/C. Стимульований рівень ГР був низьким у всіх обстежених дітей та практично не відрізнявся.

У дітей-гомозигот T/T виявлено дефіцит віт. D, а в дітей-гомозигот C/C та гетерозигот T/C виявлено недостатність віт. D.

Рівень ІПЧР-1 у всіх дітей був в межах норми, але у дітей-гомозигот T/T та гетерозигот T/C він був нижчим у 1,29 та 1,28 рази нижчим порівняно із дітьми із поліморфним варіантом C/C. Рівень ТТГ був у межах норми у всіх дітей та практично не відрізнявся, незалежно від генотипу.

Вивчено вплив поліморфізму TaqI (rs731236) гена *VDR* на деякі біохімічні показники крові (табл. 4.10).

Таблиця 4.10

Вплив поліморфізму TaqI (rs731236) гена *VDR* на окремі біохімічні показники сироватки крові в дітей із дефіцитом ГР

Значення	Генотип		
	TaqI (rs731236), N = 42		
	T/T	T/C	C/C
Кальцій загальний, ммоль/л	2,47±0,11	2,45±0,11	2,35±0,08
Кальцій іонізований, ммоль/л	1,22±0,07	1,20±0,05	1,15±0,06
Фосфор, ммоль/л	1,48±0,21	1,52±0,29	1,51±0,23
Креатинін, мкмоль/л	53,43±1,27	54,82±1,21	45,17±1,02
Сечовина, ммоль/л	4,31±0,90	4,06±0,94	4,02±0,79
Холестерин, ммоль/л	4,55±0,54	4,82±1,20	4,17±0,85

Як видно із таблиці 4.10. усі досліджувані показники знаходилися в межах норми, але майже всі показники у дітей-гомозигот C/C (крім рівня фосфору) були нижчими за інших досліджуваних, але не достовірно.

4.3. Вивчення поліморфізму гена *VDR* ApaI (rs7975232), та його вплив на ауксологічні, гормональні та біохімічні показники дітей із дефіцитом ГР

Для з'ясування ролі поліморфізму гена *VDR* ApaI (rs7975232) при дефіциті ГР у досліджуваних дітей вивчено розподіл генотипів у пацієнтів та в осіб контрольної групи (табл. 4.11).

Таблиця 4.11

Розподіл генотипів у дітей із дефіцитом ГР та контрольної групи

	Пацієнти з дефіцитом ГР, n (%)	Контроль, n (%)	OR (95% CI)	p
C/C	3 (7,14%)	8 (17,00%)	0,38 (0,09-1,52)	=0,17
C/A	30 (71,43%)	18 (38,31%)	4,03 (1,65-9,82)	<0,01
A/A	9 (21,43%)	21 (44,70%)	0,34 (0,13-0,86)	<0,05
Всього	42 (100%)	47 (100%)		

У пацієнтів із дефіцитом ГР та 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 у контрольній групі – гомозиготи A/A (44,70%). У той же час у дітей із дефіцитом ГР кількість патологічних гомозигот C/C була у 2,43 рази нижчою, порівняно з контролем. Гомозиготи A/A переважали у групі контролю у 2,09 рази, порівняно із досліджуваною групою.

Далі вивчено розподіл частот алелів даного поліморфізму в дітей із дефіцитом ГР (табл. 4.12).

Таблиця 4.12

Розподіл частот алелів А та С у дітей із дефіцитом ГР

Група	Алелі	Абс. кількість	Частота	OR (95% CI)	p
Пацієнти з дефіцитом ГР	A	48	0,5714	0,76 (0,41-1,38)	=0,36
	C	36	0,4286	1,32 (0,72-2,42)	=0,36
Контроль	A	60	0,6383	-	-
	C	34	0,3617		

При аналізі алелей у пацієнтів із дефіцитом ГР отримані наступні дані: носійство патологічної алелі С поліморфного локусу *ApaI* (rs7975232) гена *VDR* асоціюється з ризиком розвитку дефіциту ГР, але не достовірно $OR=1,32$ (95%CI 0,72-2,42; $p=0,36$).

Головним алелем в групі досліджуваних є алель А ($p_A = 0,5714$). Частота мінорного алеля С у пацієнтів ($q_C = 0,4286$) практично не відрізнялася від практично здорових осіб ($q_C = 0,3617$).

Співвідношення частот алелів ($p_A = 0,5714$, $q_C = 0,4286$) практично не відрізняється від співвідношення 1 : 1, що свідчить про збереження частоти алелів в українській популяції.

Частоти алелів у пацієнтів із недостатністю ГР відрізнялися від контрольної групи, але розподіл генотипів відповідав рівновазі Харді-Вайнберга (табл. 4.13).

Таблиця 4.13

Перевірка виконання закону Харді-Вайнберга у пацієнтів із дефіцитом гормону росту для частот генотипів поліморфізму гена *VDR ApaI* (rs7975232)

Генотип	C/A	C/C	A/A	χ^2
Пацієнти з дефіцитом ГР (наявний генотип)	30 (71,43%)	3 (7,14%)	9 (21,43%)	8,83 ($p<0,01$)
Пацієнти з дефіцитом ГР (очікуваний генотип)	20,57 (48,98%)	7,71 (18,37%)	13,71 (32,65%)	
Контроль (наявний генотип)	18 (38,31%)	8 (17,00%)	21 (44,70%)	1,37 ($p=0,24$)
Контроль (очікуваний генотип)	21,70 (46,17%)	6,15 (13,08%)	19,15 (40,74%)	

Вивчено вплив поліморфізму *VDR* ApaI (rs7975232) на показники зросту в дітей із дефіцитом ГР (табл. 4.14).

Таблиця 4.14

Вплив поліморфізму ApaI (rs7975232) гена *VDR* на показники зросту в дітей із дефіцитом ГР

Значення	Генотип		
	ApaI (rs7975232), N = 42		
	C/C	C/A	A/A
Ht-SDS зросту	-2,18±0,15	-2,32±0,70	-2,50±0,64
ГР, базальний, нг/мл	1,21±0,47	0,52±0,06	0,20±0,09
Рівень ГР після стимуляційної проби із клонідином, нг/мл	4,09±0,43	4,65±0,29	4,73±0,31
25(OH)D, нмоль/л	44,77±4,05	52,72±1,95	57,24±1,98
ІПЧР-1, нг/мл	87,33±9,25	96,02±5,04	114,61±4,24
ТТГ, мкОд/мл	2,60±0,13	2,12±0,10	2,70±0,11

При аналізі таблиці 4.14. виявлено, що показник Ht-SDS зросту практично не відрізнявся у дітей із різними поліморфізмами ApaI.

Базальний рівень ГР був низьким у всіх пацієнтів, але у дітей із поліморфним варіантом A/A даний показник був у шість разів менший за відповідний показник у дітей із поліморфним варіантом C/C та у 2,6 рази менший за показники у обстежуваних із гетерозиготним варіантом C/A.

Стимульований рівень ГР був низьким у всіх досліджуваних, але найнижчим був у дітей-гомозигот C/C.

У дітей із патологічним гомозиготним генотипом C/C виявлено дефіцит віт. D, а в дітей-гомозигот A/A та гетерозигот C/A – недостатність віт. D.

Рівень ППЧР-1 у всіх дітей був в межах норми, але у дітей-гомозигот С/С був найнижчим серед всіх досліджуваних. Рівень ТТГ був у межах норми у всіх дітей та практично не відрізнявся, незалежно від генотипу.

Вивчено вплив поліморфізму *ApaI* (rs7975232) гена *VDR* на деякі біохімічні показники крові (табл. 4.15).

Таблиця 4.15

Вплив поліморфізму *ApaI* (rs7975232) гена *VDR* на окремі біохімічні показники сироватки крові в дітей із дефіцитом ГР

Значення	Генотип		
	<i>ApaI</i> (rs7975232), N = 42		
	C/C	C/A	A/A
Кальцій загальний, ммоль/л	2,47±0,04	2,45±0,11	2,38±0,11
Кальцій іонізований, ммоль/л	1,21±0,06	1,21±0,06	1,17±0,06
Фосфор, ммоль/л	1,55±0,25	1,50±0,26	1,52±0,25
Креатинін, мкмоль/л	51,33±1,10	56,53±1,22	48,33±0,98
Сечовина, ммоль/л	4,03±0,13	4,16±0,98	4,01±0,73
Холестерин, ммоль/л	5,13±0,58	4,69±0,06	4,31±0,76

Як видно із таблиці 4.15 всі досліджувані показники знаходилися в межах норми, але майже всі показники у дітей-гомозигот А/А (крім рівня фосфору) були найнижчими, але не достовірно.

4.4. Поліморфізм гена колагену першого типу *COL1A1* +1245 G/T (rs1800012) при дефіциті ГР: аналіз впливу на ауksологічні, гормональні та біохімічні показники

З метою визначення ролі поліморфізму гена *COL1A1* +1245 G/T (rs1800012) при дефіциті ГР у обстежених дітей насамперед вивчено розподіл генотипів у пацієнтів та контрольної групи (табл. 4.16).

Таблиця 4.16

Розподіл генотипів у дітей із дефіцитом ГР та контрольної групи

	Пацієнти з дефіцитом ГР, n (%)	Контроль, n (%)	OR (95% CI)	p
G/G	26 (61,91%)	39 (76,5%)	0,50 (0,20-1,23)	=0,13
G/T	14 (33,33%)	12 (23,5%)	1,63 (0,65-4,04)	=0,29
T/T	2 (4,76%)	0 (0%)	6,36 (0,29-136,17)	=0,24
Всього	42 (100%)	51 (100%)	-	-

У пацієнтів із дефіцитом ГР 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 дефіциту ГР у нашому дослідженні 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%). У той же час у дітей із дефіцитом ГР кількість патологічних гомозигот T/T була у 4,76 рази вищою, порівняно з контролем. Гетерозиготи G/T переважали у групі пацієнтів у 1,42раза, порівняно із контролем.

Далі вивчено розподіл частот алелів даного поліморфізму в дітей із дефіцитом ГР (табл. 4.17.)

Таблиця 4.17

Частоти алелів Т та G у дітей із дефіцитом ГР

Група	Алелі	Абс. кількість	Частота	OR (95% CI)	p
Пацієнти з дефіцитом ГР	T	18	0,2143	2,05 (0,92-4,54)	=0,08
	G	66	0,7857	0,49 (0,22-1,08)	=0,08
Контроль	T	12	0,1176	-	-
	G	90	0,8824		

При аналізі алелей у пацієнтів із дефіцитом ГР отримані наступні дані: носійство патологічної алелі Т поліморфного локусу +1245 G/T (rs1800012) гена *COL1A1* асоціюється з ризиком розвитку дефіциту ГР, але не достовірно OR=2,05 (95%CI 0,92-4,54; p=0,08).

Головним алелем в групі досліджуваних є алель G (pG = 0,7857). Частота мінорного алеля Т у пацієнтів (qT = 0,2143) була у 1,82 рази вищою порівняно з групою контролю (qT = 0,1176).

Співвідношення частот алелів (pG = 0,7857, qT = 0,1176) різко відрізняється від співвідношення 1 : 1, що свідчить про порушення частоти алелів в українській популяції. Це може бути пов'язане із маленькою вибіркою.

Частоти алелів у пацієнтів із недостатністю ГР відрізнялися від контрольної групи, але розподіл генотипів відповідав рівновазі Харді-Вайнберга (табл. 4.18).

Таблиця 4.18

Перевірка виконання закону Харді-Вайнберга у пацієнтів із дефіцитом гормону росту для частот генотипів поліморфізму гена *COL1A1* +1245 G/T (rs1800012)

Генотип	G/T	G/G	T/T	χ^2
Пацієнти з дефіцитом ГР (наявний генотип)	14 (33,33%)	26 (61,91%)	2 (4,76%)	0,004 (p=0,95)
Пацієнти з дефіцитом ГР (очікуваний генотип)	14,14 (33,67%)	25,93 (61,73%)	1,93 (4,59%)	
Контроль (наявний генотип)	12 (23,50%)	39 (76,50%)	0 (0%)	0,91 (p=0,34)
Контроль (очікуваний генотип)	10,59 (20,76%)	39,71 (77,85%)	0,71 (1,38%)	

Вивчено вплив поліморфізму +1245 G/T (rs1800012) гена *COL1A1* на показники зросту в дітей із дефіцитом ГР (табл. 4.19).

Таблиця 4.19

Вплив поліморфізму +1245 G/T (rs1800012) гена *COL1A1* на показники зросту в дітей із дефіцитом ГР

Значення	Генотип		
	+1245 G/T (rs1800012), N = 42		
	G/G	G/T	T/T
Нt-SDS зросту	-2,37±0,58	-2,15±0,86	-2,83±0,94
ГР, базальний, нг/мл	0,44±0,04	0,61±0,07	0,11±0,01
Рівень ГР після стимуляційної проби із клонідином, нг/мл	4,15±0,29	5,54±0,31	4,54±0,86
25(OH)D, нмоль/л	56,39±1,87	46,48±1,93	57,15±0,76
ІПЧР-1, нг/мл	101,17±5,37	86,56±4,26	166,05±3,25
ТТГ, мкОд/мл	2,26±0,11	2,43±0,11	1,51±0,12

При аналізі таблиці 4.19 виявлено, що показник Нt-SDS зросту практично не відрізнявся у дітей із різними поліморфізмами +1245 G/T (rs1800012).

Базальний рівень ГР був низьким у всіх пацієнтів, але у дітей із поліморфним варіантом Т/Т даний показник був у 5,55 разів менший за відповідний показник у дітей із поліморфним варіантом G/T та у чотири рази менший за обстежуваних із гомозиготним варіантом G/G.

Стимульований рівень ГР був низьким у всіх досліджуваних, але найнижчим він виявився у дітей-гомозигот Т/Т.

У дітей із патологічним гетерозиготним генотипом G/T встановлено наявність дефіциту віт. D, а в дітей гомозигот Т/Т та G/G – недостатності віт. D.

Рівень ППЧР-1 у всіх дітей був в межах норми, але у дітей гетерозигот G/T був найнижчим серед всіх досліджуваних. Рівень ТТГ був у межах норми у всіх дітей та практично не відрізнявся, незалежно від генотипу.

Вивчено вплив поліморфізму +1245 G/T (rs1800012) гена *COL1A1* на деякі біохімічні показники крові (табл. 4.20).

Таблиця 4.20

Вплив поліморфізму +1245 G/T (rs1800012) гена *COL1A1* на окремі біохімічні показники сироватки крові в дітей із дефіцитом ГР

Значення	Генотип		
	+1245 G/T (rs1800012), N = 42		
	G/G	G/T	T/T
Кальцій загальний, ммоль/л	2,43±0,14	2,40±0,10	2,46±0,04
Кальцій іонізований, ммоль/л	1,20±0,05	1,20±0,06	1,17±0,06
Фосфор, ммоль/л	1,48±0,27	1,55±0,22	1,53±0,13
Креатинін, мкмоль/л	53,5±1,32	51,07±1,08	54,50±3,53
Сечовина, ммоль/л	4,17±0,11	4,00±0,58	4,20±0,57
Холестерин, ммоль/л	4,49±0,71	4,72±0,12	6,00±0,17

Як видно із таблиці 4.20. із досліджувані показники знаходилися в межах норми.

4.5. Взаємозв'язки між поєднаннями вивчених поліморфізмів гена *VDR* та *COL1A1* й особливості їх впливу на перебіг захворювання

Спочатку вивчено поєднання трьох поліморфізмів TaqI, BsmI і ApaI гена *VDR* (рис. 4.1).

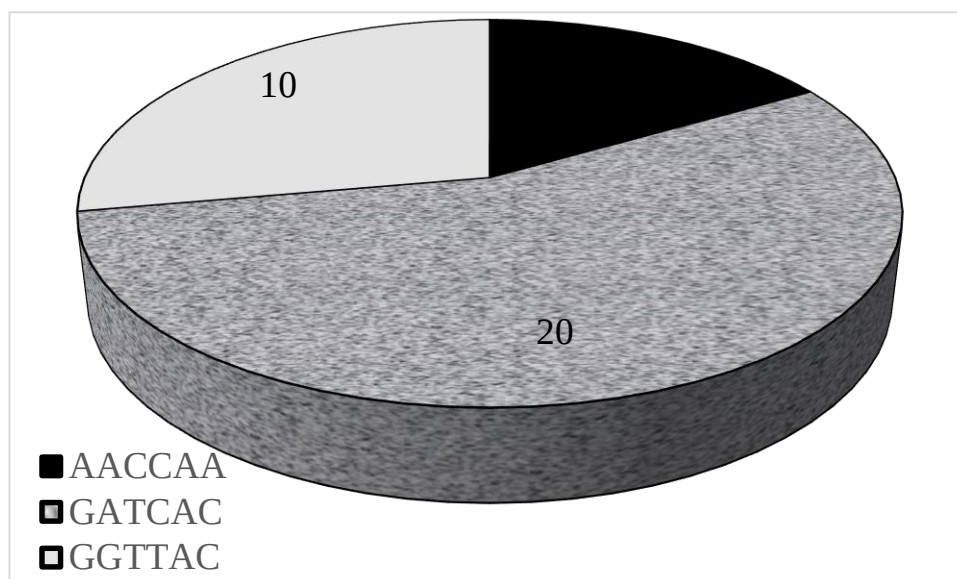


Рис. 4.1. Частота поєднання поліморфізми BsmI, TaqI та ApaI гена VDR у дітей із дефіцитом ГР

Як видно із рисунка 4.1. найбільшу частку дітей становили 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 дітей становили пацієнти із патологічним гомозиготним генотипом по трьох поліморфізмах A/A+C/C+A/A (16,66%).

Вивчено окремі показники росту дітей із дефіцитом ГР залежно від поєднань поліморфізмів BsmI, TaqI та ApaI гена VDR (таблиця 4.21).

Таблиця 4.21

Вплив поєднання поліморфізми BsmI, TaqI та ApaI гена VDR на показники зросту в дітей із дефіцитом ГР

Значення	Генотип (N = 40)		
	G/G+T/T+A/C (N = 10)	G/A+T/C+A/C (N = 20)	A/A+C/C+A/A (N = 6)
Вік, роки	11,02±2,97	11,25±3,29	11,53±3,36

Значення	Генотип (N = 40)		
	G/G+T/T+A/C (N = 10)	G/A+T/C+A/C (N = 20)	A/A+C/C+A/A (N = 6)
Ht-SDS зросту	-2,62±0,84	-2,17±0,59	-2,45±0,72
ГР, базальний, нг/мл	0,68±0,07	0,44±0,05	0,22±0,09
Рівень ГР після стимуляційної проби із клонідином, нг/мл	5,96±0,35	3,99±0,29	4,01±0,28
Рівень ГР після стимуляційної проби із інсуліном, нг/мл	4,39±0,26	4,90±0,24	2,54±0,12
25(OH)D, нмоль/л	44,37±2,02	55,60±1,57	63,77±1,71
ППЧР-1, нг/мл	92,18±4,61	95,95±5,58	122,83±4,29
ТТГ, мкОд/мл	2,65±0,09	2,16±0,11	2,47±0,77

При аналізі табл. 4.20 показник Ht-SDS зросту був приблизно однаковий у всіх досліджуваних. Якщо оцінювати базальний рівень ГР, то даний показник був низьким у всіх обстежених дітей, але найнижчим він був у дітей гомозигот A/A+C/C+A/A- у 3,1 рази менший за відповідний показник у нормальних гомозигот та дітей-гетерозигот (G/G+T/T+A/C). Також стимульований рівень ГР (інсулінова проба) був патологічно низьким у всіх дітей, але найнижчим був у групі гомозигот A/A+C/C+A/A. Рівень віт. D був нижче норми у всіх досліджуваних: у дітей із генотипом G/G+T/T+A/C траплявся його дефіцит, у інших групах – його недостатність. Рівень ППЧР-1 відповідав нормальному рівню у всіх пацієнтів, але найнижчим він був у групі дітей із гомозиготним генотипом G/G+T/T+A/C.

Вивчено вплив поєднань поліморфізмі BsmI, TaqI та ApaI гена VDR на деякі біохімічні показники крові (табл. 4.22).

Таблиця 4.22

Вплив поєднання поліморфізмів BsmI, TaqI та ApaI гена VDR на окремі біохімічні показники сироватки крові в дітей із дефіцитом ГР

Значення	Генотип (N = 40)		
	G/G+T/T+A/C (N = 10)	G/A+T/C+A/C (N = 20)	A/A+C/C+A/A (N = 6)
Кальцій загальний, ммоль/л	2,48±0,06	2,44±0,11	2,35±0,08
Кальцій іонізований, ммоль/л	1,24±0,06	1,19±0,05	1,15±0,06
Фосфор, ммоль/л	1,49±0,20	1,51±0,29	1,48±0,20
Креатинін, мкмоль/л	45,17±1,01	54,50±1,27	53,43±1,27
Сечовина, ммоль/л	4,35±0,87	4,06±0,10	4,31±0,90
Холестерин, ммоль/л	4,42±0,44	4,82±0,13	4,55±0,54

При аналізі табл. 4.22 видно, що всі показники, що вивчалися були в межах норми, незалежно від генотипу.

Вивчено наявність кореляційних зв'язків між окремими показниками у дітей із гомозиготним генотипом A/A+C/C+A/A (поліморфізмів BsmI, TaqI та ApaI) та із дефіцитом ГР (табл. 4.23).

Таблиця 4.23

Кореляційні зв'язки між окремими показниками у дітей із гомозиготним генотипом A/A+C/C+A/A та дефіцитом ГР

Показники	Ht-SDS	ІМТ	Кістко- вий вік	ГР база- льний	ГР (клонід)	ГР (інсулін)
ГР (базальний)	+0,658	+0,577	0	0	0	0
ГР (інсулін-тест)	0	+0,674	+0,306	+0,378	0	0
ІПЧР-1	-0,900	0	+0,501	+0,594	+0,302	0

Показники	Ht-SDS	ІМТ	Кістковий вік	ГР базальний	ГР (клонід)	ГР (інсулін)
25(OH)D	-0,400	-0,905	+0,608	+0,530	0	+0,331
ТТГ	0	0	0	0	-0,623	-0,501

Кореляційний аналіз показав наявність середньої сили прямий кореляційного зв'язку між рівнем віт. D та кістковим віком ($r = +0,608$, $p < 0,1$), а також між віт. D та: стимульованим рівнем ГР (інсулінова проба) – помірний прямий зв'язок ($r = +0,331$, $p < 0,1$); базальним рівнем ГР – прямий середньої сили зв'язок ($r = +0,530$, $p < 0,1$); показником Ht-SDS – зворотний, помірної сили зв'язок ($r = -0,400$, $p < 0,1$); ІМТ – зворотний сильний зв'язок ($r = -0,905$, $p < 0,1$).

Між показником ІПЧР-1 та: кістковим віком існує прямий середньої сили зв'язок ($r = +0,501$, $p < 0,1$); стимульованим рівнем ГР (клонідинова проба) – помірний прямий зв'язок ($r = +0,302$, $p < 0,1$); базальним рівнем ГР – прямий, середньої сили зв'язок ($r = +0,594$, $p < 0,1$); показником Ht-SDS – зворотний сильний зв'язок ($r = -0,900$, $p < 0,1$).

Між стимульованим рівнем ГР (інсулінова проба) та: ІМТ – прямий середньої сили зв'язок ($r = +0,674$, $p < 0,1$); кістковим віком – прямий, помірної сили зв'язок ($r = +0,306$, $p < 0,1$); базальним рівнем ГР – прямий, помірної сили зв'язок ($r = +0,378$, $p < 0,1$); рівнем ТТГ зворотний, середньої сили зв'язок ($r = -0,501$, $p < 0,1$).

Між стимульованим рівнем ГР (клонідинова проба) та: рівнем ТТГ – зворотний, середньої сили зв'язок ($r = -0,623$, $p < 0,1$); рівнем фосфору в крові – прямий, помірної сили зв'язок ($r = +0,320$, $p < 0,1$); рівнем іонізованого кальцію в крові – зворотний, слабкої сили зв'язок ($r = -0,220$, $p < 0,1$); рівнем холестерину в крові – зворотний, помірної сили зв'язок ($r = -0,331$, $p < 0,1$); віком дитини – прямий, помірної сили зв'язок ($r = +0,331$, $p < 0,1$).

Між базальним рівнем ГР та: ІМТ – прямий, середньої сили зв'язок ($r = +0,577$, $p < 0,1$); рівнем сечовини – зворотний, помірної сили зв'язок ($r = -0,451$,

$p < 0,1$); рівнем фосфору в крові – прямий, середньої сили зв'язок ($r = +0,663$, $p < 0,1$); рівнем іонізованого кальцію в крові – прямий, середньої сили зв'язок ($r = +0,501$, $p < 0,1$); Ht-SDS – прямий середньої сили зв'язок ($r = +0,658$, $p < 0,1$).

Далі, 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 (табл. 4.24).

Таблиця 4.24

Кореляційні зв'язки між окремими показниками у дітей із гетерозиготним генотипом G/A+T/C+A/C та дефіцитом ГР

Показники	Ht-SDS	ІМТ	Кістковий вік	ГР базальний	ГР (клонід)	ТТГ
ГР (базальний)	-0,229	-0,309	+0,409	0	+0,373	0
ГР (інсулін проба)	0	0	0	+0,343	0	0
Вік	0	+0,312	+0,931**	-0,427	+0,529*	0
ІПЧР-1	+0,424	+0,247	+0,845**	+0,333	+0,565*	0
Кістковий вік	+0,321	0	0	0	-0,525*	0
25(OH)D	0	0	0	0	0	-0,425

При проведенні кореляційного аналізу видно, що існує помірної сили зворотній кореляційний зв'язок між рівнем віт. D та рівнем ТТГ ($r = -0,425$, $p < 0,1$).

Між рівнем ІПЧР-1 та: ІМТ існує прямий, слабкий кореляційний зв'язок ($r = +0,247$, $p < 0,1$); КВ – прямий, сильний, високо значимий кореляційний зв'язок ($r = +0,845$, $p < 0,01$); стимульованим рівнем ГР (клонідинова проба) – прямий, середньої сили, значимий зв'язок ($r = +0,565$, $p < 0,05$); базальним рівнем ГР у крові – прямий, помірної сили зв'язок ($r = +0,333$, $p < 0,1$); показником Ht-SDS – прямий, помірної сили зв'язок ($r = +0,424$, $p < 0,1$); віком пацієнта – прямий, сильний, високо значимий зв'язок ($r = +0,818$, $p < 0,01$).

Між рівнем стимульованого ГР (інсулінова проба) та базальним рівнем ГР – прямий, помірної сили зв'язок ($r = +0,343$, $p < 0,1$).

Між рівнем стимульованого ГР (клонідинова проба) та: КВ – прямий середньої сили значимий зв'язок ($r = +0,525$, $p < 0,05$); базальним рівнем ГР – прямий помірної сили зв'язок ($r = +0,373$, $p < 0,1$); показником Ht-SDS – прямий, слабкий зв'язок ($r = +0,205$, $p < 0,1$); віком пацієнта – прямий, середньої сили, значимий зв'язок ($r = +0,529$, $p < 0,05$).

Між рівнем базального ГР та: показником ІМТ – помірний зворотний зв'язок ($r = -0,309$, $p < 0,1$); КВ – помірний зворотний зв'язок ($r = -0,409$, $p < 0,1$); показником Ht-SDS – зворотний, слабкий зв'язок ($r = -0,229$, $p < 0,1$); віком пацієнта – зворотний, помірної сили зв'язок ($r = -0,427$, $p < 0,1$).

Існує кореляційний зв'язок між показником Ht-SDS та: кістковим віком – прямий, помірної сили зв'язок ($r = +0,321$, $p < 0,1$).

Виявлено кореляційний зв'язок між віком хворого та: ІМТ – прямий, помірної сили зв'язок ($r = +0,312$, $p < 0,1$); КВ – прямий, сильний, високо значимий зв'язок ($r = +0,931$, $p < 0,01$).

Проведено регресійний аналіз між показниками ІПЧР-1 та кістковим віком у дітей із гетерозиготним генотипом G/A+T/C+A/C та дефіцитом ГР, отримані результати висвітлені на рис. 4.2.

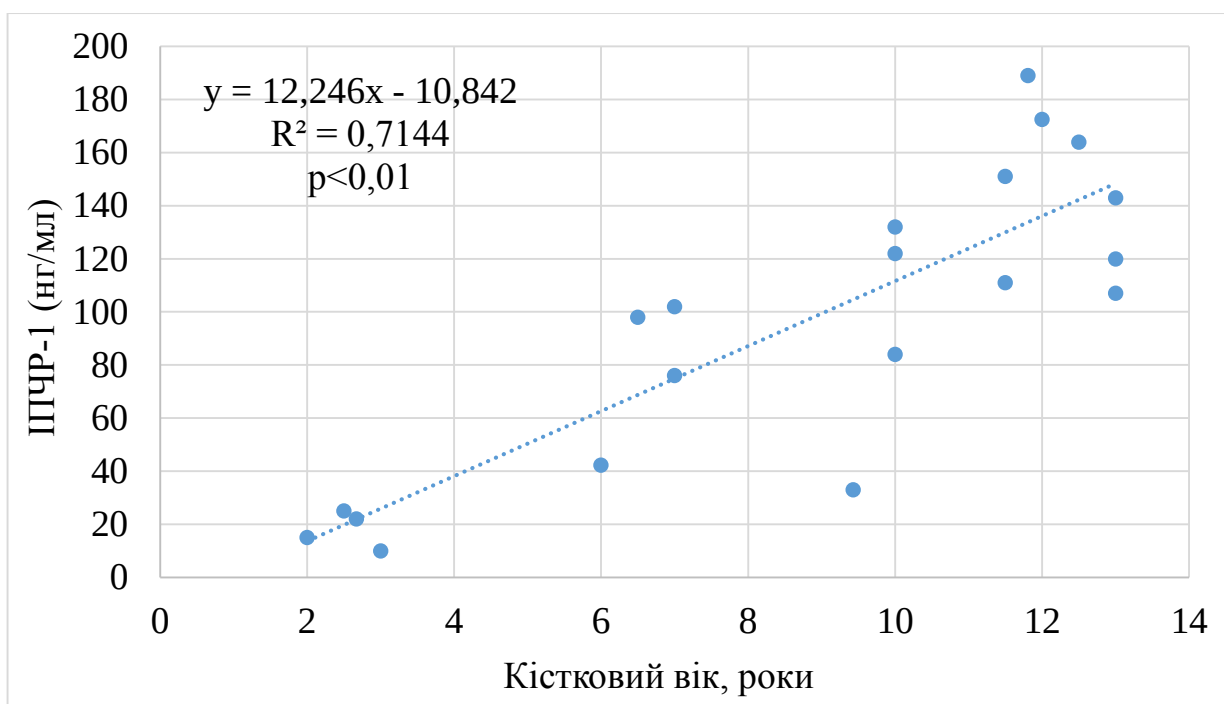


Рис. 4.2. Математична модель залежності рівня ІПЧР-1 від кісткового віку

При аналізі рисунка 4.2 видно, що при зростанні кісткового віку, рівень ППЧР-1 у крові зростає, що відображено рівнянням $y=12,246x-10,842$ ($p<0,01$) коефіцієнт детермінації (R^2) = 0,7144.

Проведено регресійний аналіз між показниками ППЧР-1 та стимульованим рівнем ГР (клонідинова проба), отримані результати висвітлені на рис. 4.3.

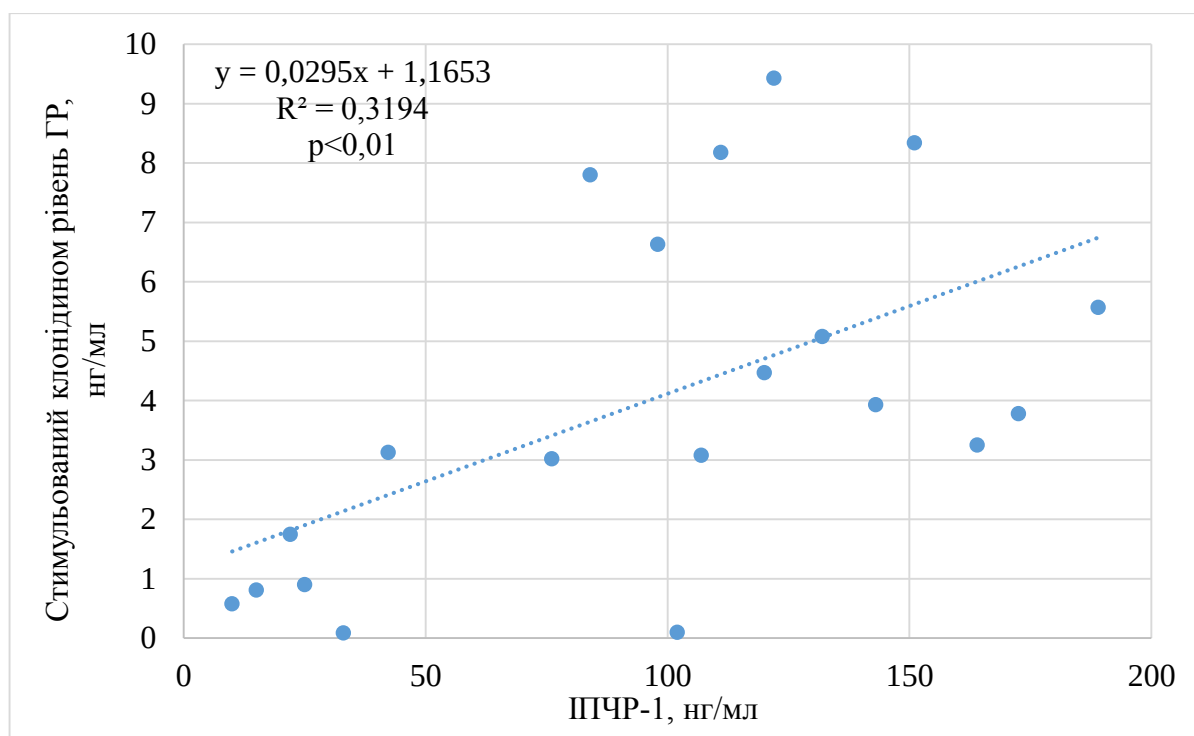


Рис. 4.3. Математична модель залежності рівня стимульованого ГР (клонідинова проба) від рівня ППЧР-1

При аналізі рисунка 4.3 видно, що при зростанні рівня ППЧР-1 рівень стимульованого ГР збільшується, що відображено рівнянням $y=0,0295x+1,1653$ ($p<0,01$) коефіцієнт детермінації (R^2) = 0,3194.

Проведено регресійний аналіз між показниками стимульованого рівня ГР (клонідинова проба) та кістковим віком, отримані результати висвітлені на рис. 4.4.

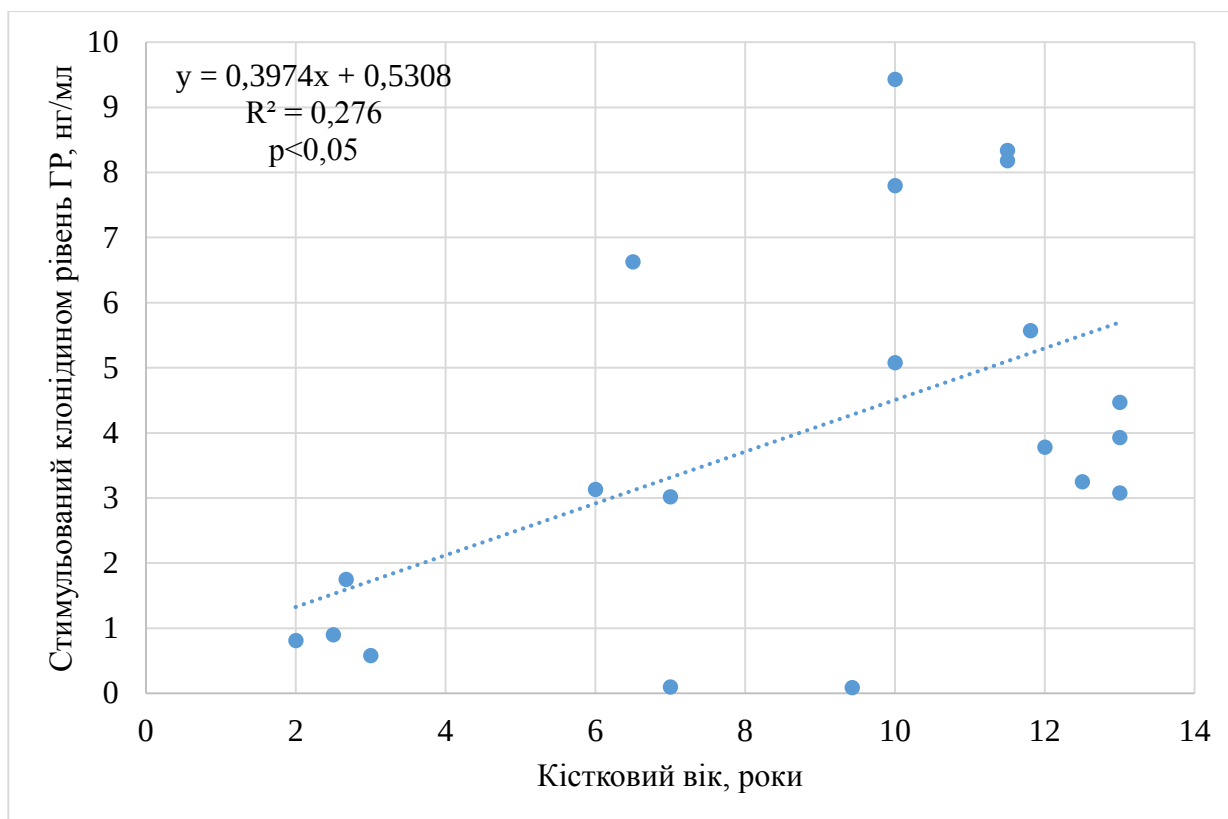


Рис. 4.4. Математична модель залежності рівня стимульованого ГР (клонідинова проба) від кісткового віку

При аналізі рисунка 4.4 видно, що при зростанні кісткового віку рівень стимульованого ГР збільшується, що відображено рівнянням $y = 0,3974x + 0,5308$ ($p < 0,05$) коефіцієнт детермінації (R^2) = 0,276.

Вивчено наявність кореляційних зв'язків між окремими показниками у дітей із поєднанням генотипів G/G+T/T+A/C (поліморфізмів BsmI, TaqI та AраI відповідно) та із дефіцитом ГР (табл. 4.25).

Таблиця 4.25

Кореляційні зв'язки між окремими показниками у дітей із поєднанням генотипів G/G+T/T+A/C та дефіцитом ГР

Показники	25(OH)D	ІМТ	Кістковий вік	ГР базальний	ГР (клонід)	ПТЧР-1
ГР (базальний)	0	+0,398	0	0	+0,309	0
25(OH)D	0	-0,609	+0,550	+0,615	+0,504	+0,576

Показники	25(OH)D	ІМТ	Кістковий вік	ГР базальний	ГР (клонід)	ІПЧР-1
Вік	-0,511	+0,535	+0,927**	+0,237	+0,355	+0,593
ІПЧР-1	0	0	+0,779*	+0,350	+0,486	0
Кістковий вік	0	+0,485	0	+0,365	+0,648	0
ТТГ	+0,376	0	0	-0,405	0	0

При проведенні кореляційного визначено, що існує кореляційний зв'язок між показником ІМТ та: базальним рівнем ГР – прямий помірної сили зв'язок ($r = +0,398$, $p < 0,1$); рівнем віт. D – зворотний, середньої сили, кореляційний зв'язок ($r = -0,609$, $p < 0,1$); віком хворого – прямий, середньої сили кореляційний зв'язок ($r = +0,535$, $p < 0,1$); КВ – прямий, помірної сили кореляційний зв'язок ($r = +0,485$, $p < 0,1$).

Між КВ та: рівнем віт. D – прямий, середньої сили, кореляційний зв'язок ($r = +0,550$, $p < 0,1$); віком хворого – прямий, сильний, високо значимий кореляційний зв'язок ($r = +0,927$, $p < 0,01$); ІПЧР-1 – прямий, сильний значимий кореляційний зв'язок ($r = +0,779$, $p < 0,05$).

Між рівнем базального ГР та: рівнем віт. D – прямий, середньої сили, кореляційний зв'язок ($r = +0,615$, $p < 0,1$); віком хворого – прямий, слабкий кореляційний зв'язок ($r = +0,237$, $p < 0,1$); ІПЧР-1 – прямий, помірної сили кореляційний зв'язок ($r = +0,350$, $p < 0,1$); КВ – помірний прямий зв'язок ($r = +0,365$, $p < 0,1$).

Між рівнем стимульованого ГР (клонідинова проба) та: базальним рівнем ГР – прямий, помірної сили зв'язок ($r = +0,309$, $p < 0,1$); рівнем віт. D – прямий, середньої сили, кореляційний зв'язок ($r = +0,504$, $p < 0,1$); віком хворого – прямий, помірної сили кореляційний зв'язок ($r = +0,355$, $p < 0,1$); ІПЧР-1 – прямий, помірної сили кореляційний зв'язок ($r = +0,486$, $p < 0,1$); кістковим віком – середньої сили прямий зв'язок ($r = +0,648$, $p < 0,1$).

Між рівнем стимульованого ГР (інсулінова проба) та базальним рівнем ГР – прямий, помірної сили зв'язок ($r = +0,651$, $p < 0,1$).

Між рівнем ПЧР-1 та: віком дитини – прямий, середньої сили кореляційний зв'язок ($r = +0,593$, $p < 0,1$); КВ – прямий, сильний, значимий кореляційний зв'язок ($r = +0,779$, $p < 0,05$).

Виявлено кореляційний зв'язок між віт. D та: віком дитини – зворотний, середньої сили кореляційний зв'язок ($r = -0,511$, $p < 0,1$); кістковим віком – зворотний, середньої сили кореляційний зв'язок ($r = -0,550$, $p < 0,1$).

Встановлено кореляційний зв'язок між рівнем ТТГ та: віком дитини – зворотний, слабкий кореляційний зв'язок ($r = -0,251$, $p < 0,1$); базальним рівнем ГР у крові – зворотний, помірної сили зв'язок ($r = -0,405$, $p < 0,1$); рівнем віт. D – прямий, помірної сили, кореляційний зв'язок ($r = +0,376$, $p < 0,1$).

Проведено регресійний аналіз між показниками базального рівня ГР та рівнем віт. D, отримані результати висвітлені на рис. 4.5.

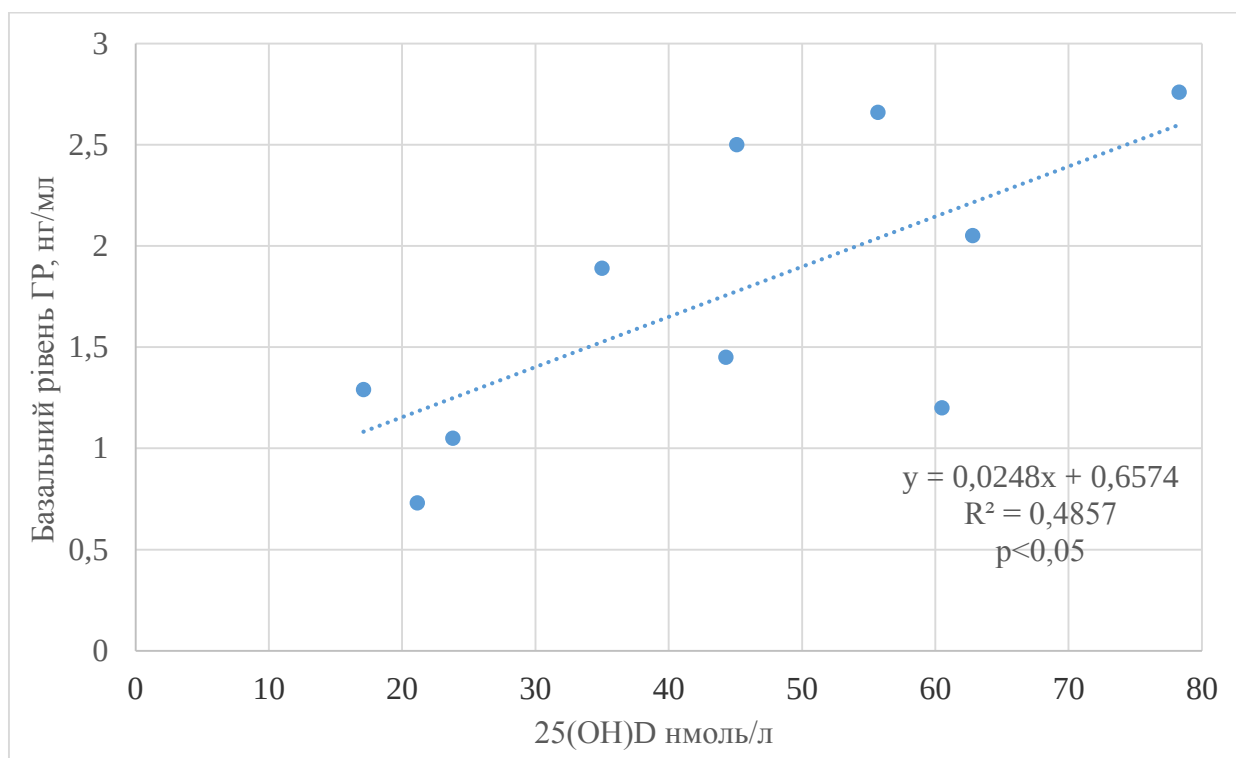


Рис. 4.5. Математична модель залежності базального рівня ГР від вмісту віт. D

При аналізі рисунка 4.5 видно, що при зростанні вмісту віт. D у крові відбувається підвищення базального рівня ГР, що відображено рівнянням $y = 0,0248x + 0,6574$ ($p < 0,05$) коефіцієнт детермінації (R^2) = 0,4857.

Проведено регресійний аналіз між показниками ІПЧР-1 та рівнем віт. D, отримані результати висвітлені на рис. 4.6.

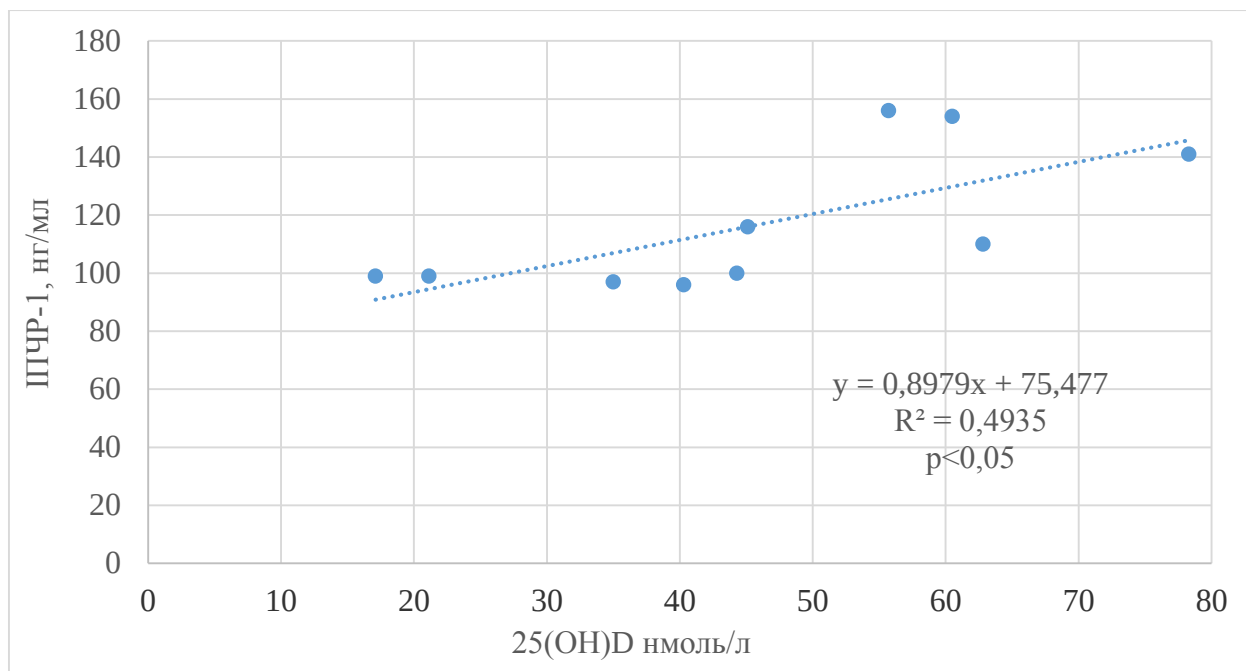


Рис. 4.6. Математична модель залежності ІПЧР-1 від вмісту віт. D

При аналізі рисунка 4.7 видно, що при зростанні кількості віт. D у крові відбувається підвищення ІПЧР-1, що відображено рівнянням $y = 0,8979x + 75,477$ ($p < 0,05$) коефіцієнт детермінації ($R^2 = 0,4935$).

Зіставлено частоту поєднання генотипів по всіх вивчених поліморфних локусах (поліморфізмів BsmI, TaqI та ApaI гена *VDR* та +1245 G/T (rs1800012) гена *COL1A1*) (табл. 4.26).

Таблиця 4.26

Частота генотипів у дітей із дефіцитом ГР по трьом поліморфним локусам гена рецептора віт.D (*VDR*) та поліморфному локусу гена колагену (*COL1A1*)

№ п/п	Генотип	Абс. кількість (%)
1	AACCAATT	1 (2,38%)
2	AACCAAGG	2 (4,76%)

№ п/п	Генотип	Абс. кількість (%)
3	AACCAAGT	3 (7,14%)
4	GATCACTT	1 (2,38%)
5	GATCACGG	16 (38,12%)
6	GATCACGT	3 (7,14%)
7	GGTTCCGT	1 (2,38%)
8	GGTTACGT	5 (11,90%)
9	GGTTAAGT	1 (2,38%)
10	GGTTACGG	5 (11,90%)
11	GGTTCCGG	2 (4,76%)
12	AATCAAGT	1 (2,38%)
13	AATCAAGG	1 (2,38%)
	Всього	42 (100%)

У нашій вибірці виявлено 13 поєднань генотипів із 61 можливого. У дітей із дефіцитом ГР найбільш частим був генотип GATCACGG (38,12%).

Вивчено окремі показники росту дітей із дефіцитом ГР із найчастішим поєднанням чотирьох поліморфізмів, що вивчалися (поєднань поліморфізмів BsmI, TaqI, ApaI гена VDR та +1245 G/T (rs1800012) гена COL1A1–GA+TC+AC+GG відповідно) (табл. 4.27).

Таблиця 4.27

Вплив поєднання поліморфізмів BsmI, TaqI та ApaI гена VDR на показники зросту в дітей із дефіцитом ГР

Значення	G/A+T/C+A/C+G/G (N = 16)
Вік, роки	11,28±3,14
SDS зросту	-2,24±0,64

Значення	G/A+T/C+A/C+G/G (N = 16)
Вік, роки	11,28±3,14
ГР, базальний, нг/мл	0,52±0,05
Рівень ГР після стимуляційної проби із клонідином, нг/мл	4,05±0,27
Рівень ГР після стимуляційної проби із інсуліном, нг/мл	4,73±0,24
25(OH)D, нмоль/л	54,11±1,64
ІПЧР-1, нг/мл	99,93±5,57
ТТГ, мкОд/мл	2,26±0,12

У всіх обстежених дітей базальний рівень ГР був низьким. Стимульований рівень ГР (інсулінова проба) також був патологічно низьким у всіх дітей. Вміст віт. D відповідав ступеню недостатності. Рівень ІПЧР-1 відповідав реферативним значенням у всіх досліджуваних.

Також вивчено окремі біохімічні показники крові дітей із дефіцитом ГР із найчастішим поєднанням чотирьох поліморфізмів, що вивчалися (поєднань поліморфізми BsmI, TaqI, ApaI гена *VDR* та +1245 G/T (rs1800012) гена *COL1A1*– GA+TC+AC+GG відповідно) (табл. 4.28).

Таблиця 4.28

Вплив поєднання GA+TC+AC+GG на окремі біохімічні показники сироватки крові в дітей із дефіцитом ГР

Значення	G/A+T/C+A/C+ G/G (N = 20)
Кальцій загальний, ммоль/л	2,44±0,11

Значення	G/A+T/C+A/C+ G/G (N = 20)
Кальцій іонізований, ммоль/л	1,19±0,05
Фосфор, ммоль/л	1,51±0,31
Креатинін, мкмоль/л	54,50±1,27
Сечовина, ммоль/л	4,10±0,13
Холестерин, ммоль/л	4,49±0,78

При аналізі табл. 4.28 видно, що всі показники, що вивчалися були в межах норми.

Вивчено наявність кореляційних зв'язків між окремими показниками у дітей із гетерозиготним генотипом GA+TC+AC+GG (поліморфізмів BsmI, TaqI та ApaI) та гомозиготним генотипом гена *COL1A1* із дефіцитом ГР (табл. 4.29).

Таблиця 4.29

Кореляційні зв'язки між окремими показниками у дітей із гомозиготним генотипом A/A+C/C+A/A+GG та дефіцитом ГР

Показники	ІМТ	Кістко- вий вік	ГР база- льний	ГР (клонід)	25(OH)D
ГР (базальний)	-0,381	+0,441	0	+0,478	0
ГР (клонідин-тест)	0	+0,597*	0	0	0
ГР (інсулін-тест)	0	0	+0,482	0	0
ІПЧР-1	0	+0,869**	0	0	0
25(OH)D	-0,314	0	0	+0,225	0
ТТГ	0	+0,286	-0,320	+0,328	-0,414
Вік	0	0	-0,487	+0,542*	0

Виявлено кореляційний зв'язок між ІМТ та віт. D – помірний, зворотний зв'язок ($r = -0,314$, $p < 0,1$).

Також виявлено кореляційні зв'язки між кістковим віком та: базальним рівнем ГР – прямий, помірної сили зв'язок ($r = +0,441$, $p < 0,1$); стимульованим рівнем ГР (клонідинова проба) – середньої сили, значимий, прямий зв'язок ($r = +0,591$, $p < 0,05$); ІПЧР-1 – прямий, сильний, високо значимий кореляційний зв'язок ($r = +0,869$, $p < 0,01$); рівнем ТТГ у крові – прямий, слабкий зв'язок ($r = +0,286$, $p < 0,1$).

Між рівнем базального ГР та: стимульованим рівнем ГР (інсулінова проба) – помірний, прямий зв'язок ($r = +0,482$, $p < 0,1$); ІМТ – зворотний, помірної сили кореляційний зв'язок ($r = -0,381$, $p < 0,1$); рівнем ТТГ – зворотний, помірної сили кореляційний зв'язок ($r = -0,320$, $p < 0,1$); віком хворого – зворотний, помірної сили зв'язок ($r = -0,487$, $p < 0,1$).

Між рівнем стимульованого ГР (клонідинова проба) та: базальним рівнем ГР – прямий, помірної сили зв'язок ($r = +0,478$, $p < 0,1$); рівнем віт. D – прямий, слабкий кореляційний зв'язок ($r = +0,225$, $p < 0,1$); рівнем ТТГ – прямий, помірної сили кореляційний зв'язок ($r = +0,328$, $p < 0,1$); віком хворого – прямий, середньої сили, значимий зв'язок ($r = +0,542$, $p < 0,05$).

Між рівнем ТТГ та: рівнем віт. D – зворотний, помірної сили кореляційний зв'язок ($r = -0,414$, $p < 0,1$).

Проведено регресійний аналіз між показниками стимульованого рівня ГР (клонідиновий тест) та кістковим віком, отримані результати висвітлені на рис. 4.7.

При аналізі рисунка 4.7 видно, зростання КВ призводить до підвищення стимульованого рівня ГР, що відображено рівнянням $y = 0,4205x + 0,3839$ ($p < 0,01$), коефіцієнт детермінації (R^2) = 0,3569.

Проведено регресійний аналіз між показником ІПЧР-1 та кістковим віком, отримані результати висвітлені на рис. 4.8.

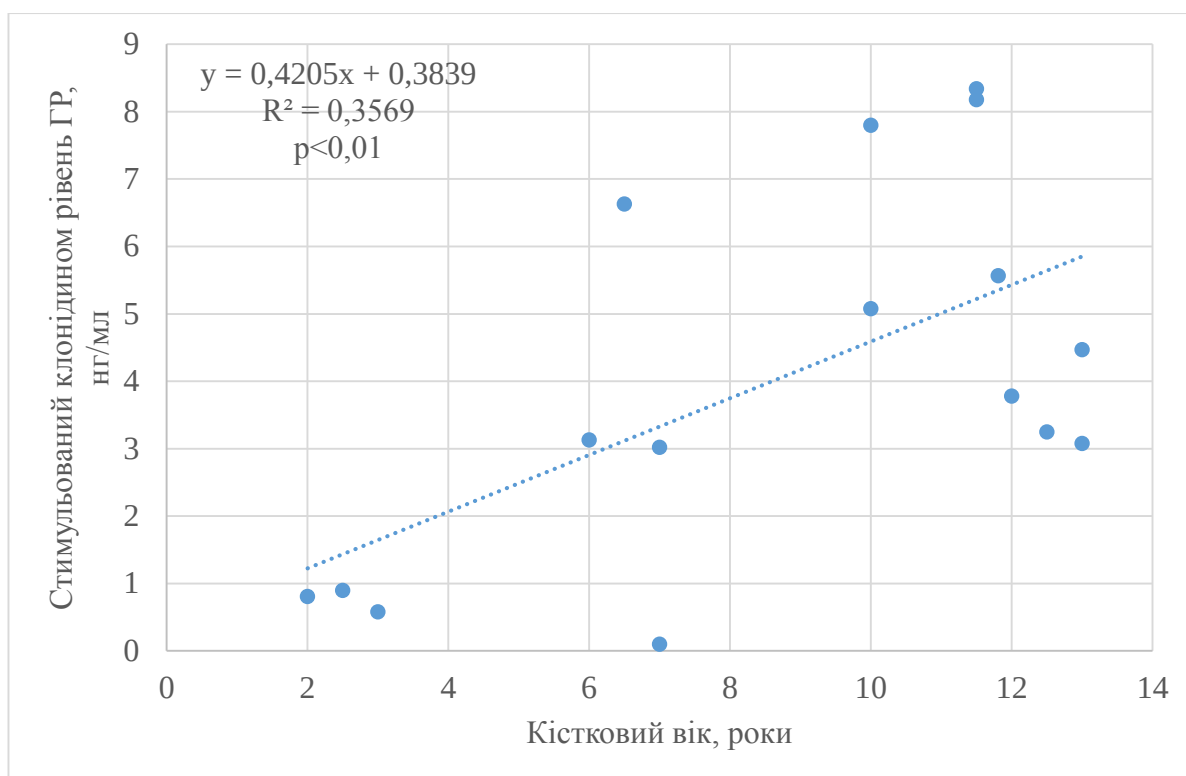


Рис. 4.7. Математична модель залежності стимульованого рівня ГР (клонідиновий тест) від кісткового віку

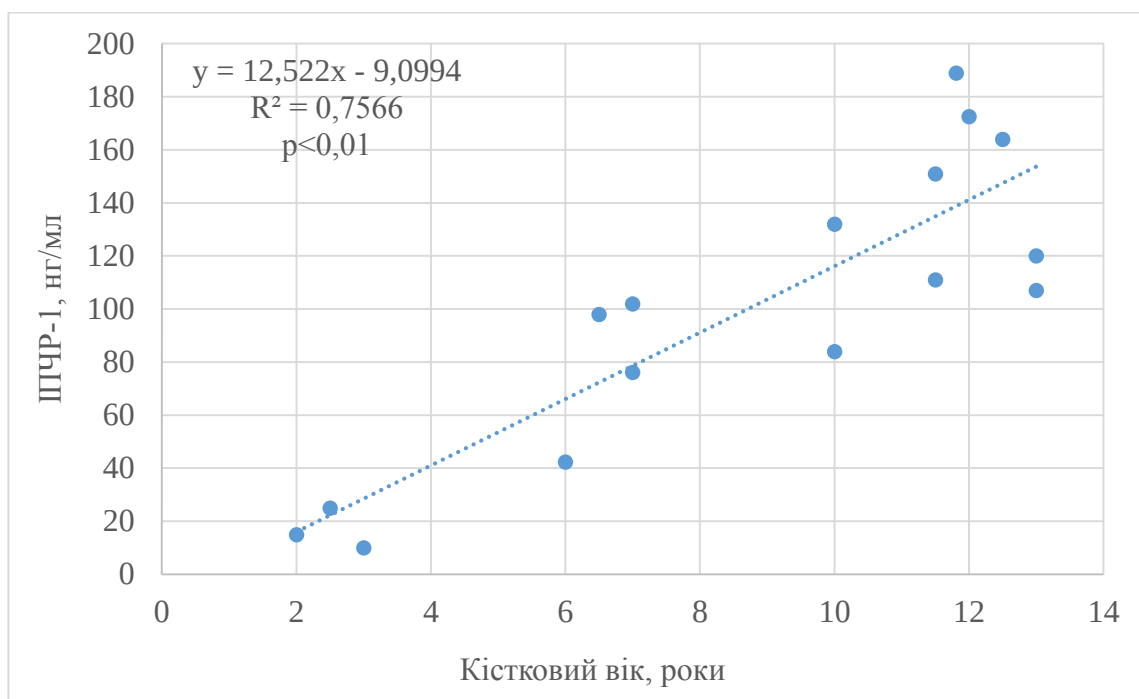


Рис. 4.8. Математична модель залежності ПЧР-1 від кісткового віку

При аналізі рисунка 4.8 видно, зростання КВ призводить до підвищення

рівня ППЧР-1 у крові, що відображено рівнянням $y = 12,552x + 9,0994$ ($p < 0,01$) коефіцієнт детермінації (R^2) = 0,7566.

Проведено регресійний аналіз між показником кальцію іонізованого та базальним рівнем ГР, отримані результати висвітлені на рис. 4.9.

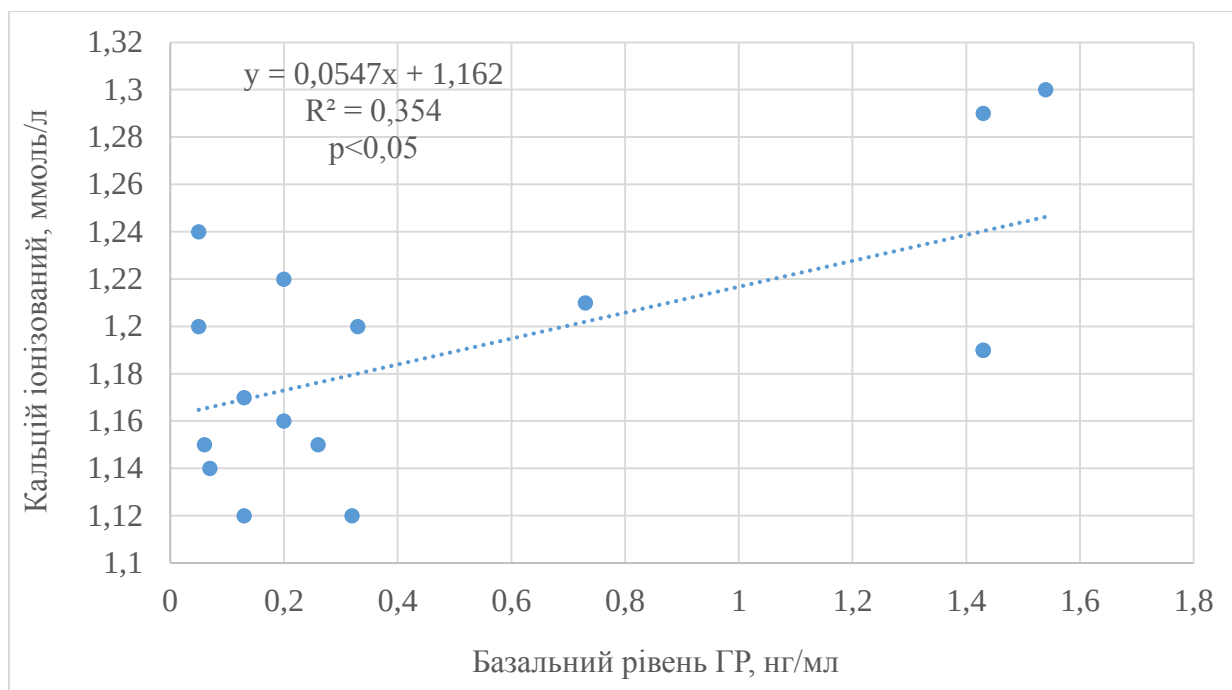


Рис. 4.9. Математична модель залежності показника кальцію іонізованого та базального рівню ГР

При аналізі рисунка 4.9 видно, підвищення базального рівня ГР супроводжується зростанням рівня іонізованого кальцію в крові, що відображено рівнянням $y = 0,0547x + 1,162$ ($p < 0,05$) коефіцієнт детермінації (R^2) = 0,354.

Проведено регресійний аналіз між показником холестерину та базальним рівнем ГР, отримані результати висвітлені на рис. 4.10.

Встановлено, що підвищення базального рівня ГР супроводжується зниженням рівня холестерину в крові, що відображено рівнянням $y = -0,8646x + 4,9399$ ($p < 0,01$) коефіцієнт детермінації (R^2) = 0,4093 (рис. 4.10).

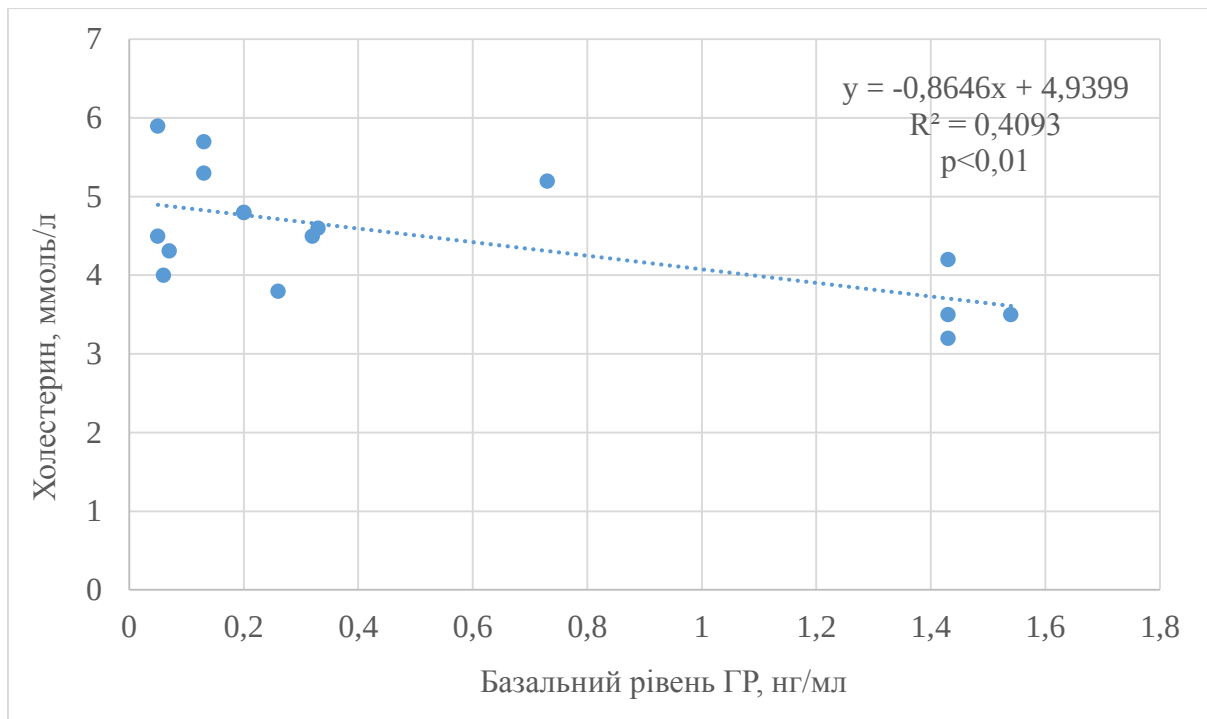


Рис. 4.10. Математична модель залежності рівня холестерину від базального рівня ГР

Таким чином, при вивченні поліморфізму BsmI у пацієнтів із дефіцитом ГР за умов наявності гетерозиготного поліморфізму G/A ризик достовірно високий; при патологічному варіанті A/A – ризик дефіциту ГР зростає, але не достовірно. Носійство патологічної алелі A поліморфного локусу rs1544410 BsmI гена *VDR* достовірно асоціюється з ризиком розвитку дефіциту ГР. У дітей гомозигот G/G виявлено дефіцит віт. D, а в дітей гомозигот A/A та гетерозигот G/A виявлено недостатність віт. D.

При вивченні поліморфізму TagI у пацієнтів із дефіцитом ГР за умов наявності гетерозиготного поліморфізму T/C ризик достовірно високий; при патологічному варіанті C/C – ризик дефіциту ГР зростає, але не достовірно. Носійство патологічної алелі C поліморфного локусу rs731236 TaqI гена *VDR* достовірно асоціюється з ризиком розвитку дефіциту ГР. У дітей гомозигот T/T виявлено дефіцит віт. D, а в дітей гомозигот C/C та гетерозигот T/C виявлено недостатність віт. D.

При вивченні поліморфізму *ApaI* у пацієнтів із дефіцитом ГР за умов наявності гетерозиготного поліморфізму *C/A* ризик достовірно високий. Носійство патологічної алелі *C* поліморфного локусу *ApaI* (rs7975232) гена *VDR* асоціюється з ризиком розвитку дефіциту ГР, але не достовірно. У дітей із патологічним гомозиготним генотипом *C/C* виявлено дефіцит віт. D, а в дітей гомозигот *A/A* та гетерозигот *C/A* – недостатність віт. D.

При вивченні поліморфізму *COL1A1* у пацієнтів із дефіцитом ГР за умов наявності гетерозиготного поліморфізму *G/T* ризик високий, але не достовірно; при патологічному варіанті *T/T* – ризик дефіциту ГР підвищується, але не достовірно. Носійство патологічної алелі *T* поліморфного локусу +1245 *G/T* (rs1800012) гена *COL1A1* асоціюється з ризиком розвитку дефіциту ГР, але не достовірно. У дітей із патологічним гетерозиготним генотипом *G/T* виявлено дефіцит віт. D, а в дітей-гомозигот *T/T* та *G/G* – недостатність віт. D.

Найбільшу частку дітей із дефіцитом ГР становили пацієнти із гетерозиготним поліморфізмом *G/A*(*BsmI*) + *T/C* (*TaqI*) + *A/C*(*ApaI*) – 55,56%.

При зіставленні частоти поєднання генотипів по всіх вивчених поліморфних локусах (поліморфізмів *BsmI*, *TaqI* та *ApaI* гена *VDR* та +1245 *G/T* (rs1800012) гена *COL1A1*) виявлено 13 поєднань генотипів із 61 можливого. У дітей із дефіцитом ГР найбільш частим був генотип *GATCACGG* (38,12%).

При проведенні кореляційного аналізу у дітей із гомозиготним генотипом *A/A*+*C/C*+*A/A* та дефіцитом ГР знайдено кореляційні зв'язки між рівнем віт. D та кістковим віком, ІПЧР-1, стимульованим рівнем ГР, базальним рівнем ГР, рівнем іонізованого кальцію в крові, рівнем загального кальцію в крові.

При проведенні кореляційного аналізу у дітей із гетерозиготним генотипом *G/G*+*T/T*+*A/C* та дефіцитом ГР знайдено кореляційні зв'язки між рівнем віт. D та показником ІМТ, кістковим віком, рівнем базального та стимульованого ГР, рівнем ІПЧР-1, рівнем кальцію іонізованого.

Вивчено наявність кореляційних зв'язків між окремими показниками у дітей із гетерозиготним генотипом GA+TC+AC+GG (поліморфізмів BsmI, TaqI та ApaI) та гомозиготним генотипом гена *COL1A1* із дефіцитом ГР та знайдено кореляційні зв'язки рівнем віт. D та рівнем стимульованого ГР, рівнем загального кальцію, рівнем ТТГ.

Результати власних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Bolshova OV, Ryznychuk MA, Kvachenyuk DA. Analysis of the vitamin D receptor BSMI gene polymorphism in children with growth hormone deficiency. *WiadLek.* 2021;74(3p.I):498-503, DOI: 10.36740/WLek202103121
2. 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>
3. 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>
4. 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
5. 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>
6. Ризничук МО, Кваченюк ДА. Поліморфізм +1245G>T гена COL1A1 у дітей із дефіцитом гормону росту. *Фізіологічний журнал.* 2024; 69 (6): 42-48.

7. Большова ОВ, Ризничук МО, Кваченюк ДА. Аналіз поліморфного локусу rs1544410 *BSMI* гена рецептора вітаміну DVDR 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.

8. 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.

9. 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.

10. 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

11. 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. 43.

12. Ризничук МО. Аналіз поліморфного локусу rs1544410 BsmI гена рецептора вітаміну DVDR 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.

13. Ryznychuk MO. Association of vitamin D receptor Apa l rs7975232 polymorphism with growth hormone deficiency in children. 57TH ESHG conference POSTER ID EP05.014

14. 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](https://doi.org/10.1530/endoabs.99.EP26)

15. 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. С. 234-235.

РОЗДІЛ V

УЧАСТЬ ПОЛІМОРФІЗМІВ ГЕНА *VDR* ТА *COL1A1* У РОЗВИТКУ ІДІОПАТИЧНОЇ НИЗЬКОРОСЛОСТІ

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

5.1. Аналіз поліморфізму гена *VDR* BsmI (rs1544410) у дітей із ідіопатичною низькорослістю та його вплив на гормональні, біохімічні та ауксологічні показники

Для з'ясування ролі поліморфізму гена *VDR* BsmI (rs1544410) при ІПН у досліджуваних дітей спочатку проаналізовано розподіл генотипів у пацієнтів та контрольної групи (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Розподіл генотипів у дітей із ІПН та здорової когорти

	Пацієнти з ІПН, n (%)	Контроль, n (%)	OR (95% CI)	p
G/G	6 (14,63%)	31 (66,00%)	0,09 (0,03-0,25)	<0,01
G/A	21 (51,22%)	11 (23,40%)	3,44 (1,38-8,55)	<0,01
A/A	14 (34,15%)	5 (10,60%)	4,36 (1,41-13,48)	<0,05
Всього	41 (100%)	47 (100%)	-	-

У пацієнтів із ІПН та за наявності генотипу G/G 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 у контрольній групі – гомозиготи G/G (66,00%). У той же час у дітей із ІПН кількість гомозигот G/G була у 4,5 рази нижчою, порівняно з контролем. Патологічні гомозиготи A/A переважали у групі хворих у 3,22 рази, порівняно із контрольною групою.

Далі вивчено розподілення частот алелів даного поліморфізму в дітей із ІПН (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Частоти алелів А та G у дітей із ІПН

Група	Алелі	Абс. кількість	Частота	OR (95% CI)	p
Пацієнти з ІПН	A	49	0,5976	5,16 (2,68-9,95)	<0,01
	G	33	0,4024	0,19 (0,10-0,37)	<0,01
Контроль	A	21	0,2234	-	-
	G	73	0,7766		

При аналізі алелей у пацієнтів із ІПН отримані наступні дані: носійство патологічної алелі А 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 в групі досліджуваних є алель А ($p_A = 0,5976$). Частота мінорного алеля G у пацієнтів ($q_G = 0,4024$) у 2,2 рази нижча, ніж у групі здорових ($q_A = 0,7766$).

Співвідношення частот алелів ($p_G = 0,4024$, $q_A = 0,5976$) практично не відрізняється від співвідношення 1 : 1, що свідчить про збереження частоти алелів в українській популяції.

Частоти алелів у пацієнтів із ІПН відрізнялися від контрольної групи, але розподіл генотипів відповідав рівновазі Харді-Вайнберга (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Перевірка виконання закону Харді-Вайнберга у пацієнтів із ІПН для частот генотипів поліморфізму гена VDR BsmI (rs1544410)

Генотип	G/A	G/G	A/A	
Пацієнти з ІПН (наявний генотип)	21 (51,22%)	6 (14,63%)	14 (34,15%)	$\chi^2=0,17$ $p=0,68$
Пацієнти з ІПН (очікуваний генотип)	19,73 (48,10%)	6,64 (16,20%)	14,64 (35,71%)	
Контроль (наявний генотип)	11 (23,40%)	31 (66,00%)	5 (10,60%)	$\chi^2=4,98$ $p=0,03$
Контроль (очікуваний генотип)	16,31 (34,70%)	28,35 (60,31%)	2,35 (4,99%)	

Вивчено вплив поліморфізму VDR BsmI (rs1544410) на показники зросту в дітей ІПН (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

Вплив поліморфізму BsmI (rs1544410) гена VDR на показники зросту в дітей із ІПН

Значення	Генотип		
	BsmI (rs1544410), N = 41		
	G/A	G/G	A/A
SDS зросту	-1,96±0,48	-2,43±0,28	-2,30±0,67
ГР, базальний, нг/мл	0,51±0,08	0,46±0,05	0,29±0,02
Рівень ГР після стимуляційної проби із клонідином, нг/мл	13,81±0,41	15,22±0,38	15,53±0,56
25(OH)D, нмоль/л	61,84±2,41	46,83±1,76	47,82±1,79

Значення	Генотип		
	BsmI (rs1544410), N = 41		
	G/A	G/G	A/A
ПЧР-1, нг/мл	140,46±6,17	171,16±6,93	159,09±6,26
ТТГ, мкОд/мл	2,17±0,99	2,30±0,11	2,20±0,70

При аналізі таблиці 5.4 виявлено, що показник Ht-SDS зросту практично не відрізнявся у дітей із різними поліморфними варіантами BsmI. Базальний рівень ГР був низьким у всіх досліджуваних, але у дітей із поліморфним варіантом A/A даний показник був у 1,76 рази менший за відповідний показник у дітей із поліморфним варіантом G/A та у 1,59 рази менший ніж у обстежених із гомозиготним варіантом G/G. Стимульований рівень ГР був нормальним у всіх досліджуваних групах, але найнижчим рівень траплявся у гетерозигот G/A.

У дітей-гомозигот G/G та A/A виявлено дефіцит віт. D, а в дітей-гетерозигот G/A виявлено його недостатність. Рівень ПЧР-1 у всіх дітей був в межах норми, але у дітей гомозигот A/A та гетерозигот G/A він був нижчим у 1,08 та 1,22 рази порівняно із дітьми із поліморфним варіантом G/G. Рівень ТТГ був у межах норми у всіх дітей з різними генотипами.

Вивчено вплив поліморфізму BsmI (rs1544410) гена VDR на деякі біохімічні показники крові (табл. 5.5).

Таблиця 5.5

Вплив поліморфізму BsmI (rs1544410) гена VDR на окремі біохімічні показники сироватки крові в дітей із ІПН

Значення	Генотип		
	BsmI (rs1544410), N = 41		
	G/A	G/G	A/A
Кальцій загальний, ммоль/л	2,43±0,07	2,46±0,08	2,46±0,06

Значення	Генотип		
	BsmI (rs1544410), N = 41		
	G/A	G/G	A/A
Кальцій іонізований, ммоль/л	1,23±0,01	1,20±0,01	1,23±0,05
Фосфор, ммоль/л	1,45±0,02	1,59±0,15	1,44±0,02
Креатинін, мкмоль/л	53,86±9,23	52,33±5,92	51,07±1,09
Сечовина, ммоль/л	4,73±0,84	4,53±0,18	4,76±0,87
Холестерин, ммоль/л	4,90±0,79	4,93±0,77	4,63±0,78

Як видно із таблиці 5.5. досліджувані показники знаходилися в межах норми.

5.2. Поліморфізм гена рецептора віт. D TaqI (rs731236) та його вплив на гормональні, біохімічні та ауksологічні показники дітей із ідіопатичною низькорослістю

Для з'ясування ролі поліморфізму гена VDR TaqI (rs731236) за умов ІПН у обстежених дітей проаналізовано розподіл генотипів (табл. 5.6).

Таблиця 5.6

Розподіл генотипів у дітей із ІПН та практично здорових дітей

Генотип	Пацієнти з ІПН, n (%)	Контроль, n (%)	OR (95% CI)	p
T/T	7 (17,07%)	32 (68,10%)	0,10 (0,03-0,27)	<0,01
T/C	26 (63,42%)	10 (21,30%)	6,41 (2,49-16,49)	<0,01
C/C	8 (19,51%)	5 (10,60%)	2,04 (0,61-6,81)	=0,25
Всього	41 (100%)	47 (100%)	-	-

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 Т/С ризик достовірно високий $OR=6,41$ (95%CI 2,49-16,49); $p<0,01$). У групі пацієнтів переважали гетерозиготи Т/С (63,42%), а у контрольній групі – гомозиготи Т/Т (68,10%). У той же час у дітей із ІПН кількість гомозигот Т/Т була у чотири рази нижчою, порівняно з контрольною групою. Патологічні гомозиготи С/С переважали у групі хворих у 1,84 рази.

Також проаналізовано розподілення частот алелів даного поліморфізму в пацієнтів із ІПН та контрольній групі (табл. 5.7).

Таблиця 5.7

Частоти алелів Т та С у дітей із ІПН

Група	Алелі	Абс. кількість	Частота	OR (95% CI)	p
Пацієнти з ІПН	Т	40	0,4878	0,26 (0,13-0,49)	<0,01
	С	42	0,5122	3,89 (2,01-7,49)	<0,01
Контроль	Т	74	0,7872	-	-
	С	20	0,2128		

При аналізі алелей у пацієнтів із ІПН отримані наступні дані: носійство патологічної алелі С 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 в групі досліджуваних є С ($p_C = 0,5122$), що у 2,4 рази вище, ніж у контрольній групі. Частота мінорного алеля Т у пацієнтів ($q_T = 0,4878$) в 1,61 рази нижче, ніж у групі здорових ($q_C = 0,7872$).

Співвідношення частот алелів ($p_T = 0,5122$, $q_C = 0,4878$) практично не відрізняється від співвідношення 1 : 1, що свідчить про збереження частоти алелів в українській популяції.

Частоти алелів у пацієнтів із ІПН відрізнялися від контрольної групи, але розподіл генотипів відповідав рівновазі Харді-Вайнберга (табл. 5.8).

Таблиця 5.8

Перевірка виконання закону Харді-Вайнберга у пацієнтів із ІПН для частот генотипів поліморфізму гена VDR TaqI (rs731236)

Генотип	T/T	T/C	C/C	χ^2
Пацієнти з ІПН (наявний генотип)	7 (17,07%)	26 (63,42%)	8 (19,51%)	2,97 (p=0,08)
Пацієнти з ІПН (очікуваний генотип)	9,76 (23,8%)	20,49 (49,97%)	10,76 (26,23%)	
Контроль (наявний генотип)	32 (68,10%)	10 (21,30%)	5 (4,53%)	6,26 (p=0,01)
Контроль (очікуваний генотип)	29,13 (61,97%)	15,74 (33,50%)	5,00 (4,53%)	

Вивчено вплив поліморфізму VDR TaqI (rs731236) на показники зросту в дітей із ІПН (табл. 5.9).

Таблиця 5.9

Вплив поліморфізму TaqI (rs731236) гена VDR на показники зросту в дітей із ІПН

Значення	Генотип		
	TaqI (rs731236), N = 41		
	T/T	C/C	T/C
SDS зросту	-2,52±0,37	-2,25±0,71	-1,90±0,08
ГР, базальний, нг/мл	0,75±0,08	0,74±0,01	0,47±0,05
Рівень ГР після стимуляційної проби із клонідином, нг/мл	15,35±3,54	13,76±0,73	13,79±4,73
25(OH)D, нмоль/л	45,14±1,67	53,41±1,16	54,67±2,32
ПІЧР-1, нг/мл	166,43±6,46	158,16±5,76	145,14±6,49

Значення	Генотип		
	TaqI (rs731236), N = 41		
	T/T	C/C	T/C
ТТГ, мкОд/мл	2,56±0,12	1,80±0,08	2,20±0,08

При аналізі таблиці 5.9 виявлено, що показник Ht-SDS зросту практично не відрізнявся у дітей із різними поліморфними варіантами TaqI.

Базальний рівень ГР був низьким у всіх досліджуваних дітей, але у дітей із поліморфним варіантом Т/С даний показник був у 1,6 разів менший за відповідний показник у дітей із поліморфним варіантом Т/Т та С/С. Стимульований рівень ГР був нормальним у всіх обстежених дітей та практично не відрізнявся.

У дітей-гомозигот Т/Т виявлено дефіцит віт. D, а в дітей-гомозигот С/С та гетерозигот Т/С виявлено його недостатність.

Рівень ІПЧР-1 у всіх дітей був в межах норми, але у дітей гетерозигот Т/С він був нижчим у 1,15 разів нижчим порівняно із дітьми із поліморфним варіантом Т/Т. Рівень ТТГ був у межах норми у всіх дітей з різними генотипами.

Вивчено вплив поліморфізму TaqI (rs731236) гена VDR на деякі біохімічні показники крові (табл. 5.10).

Таблиця 5.10

Вплив поліморфізму TaqI (rs731236) гена VDR на окремі біохімічні показники сироватки крові в дітей із ІПН

Значення	Генотип		
	TaqI (rs731236), N = 41		
	T/T	T/C	C/C
Кальцій загальний, ммоль/л	2,45±0,07	2,44±0,07	2,44±0,04

Значення	Генотип		
	TaqI (rs731236), N = 41		
	T/T	T/C	C/C
Кальцій іонізований, ммоль/л	1,20±0,02	1,22±0,05	1,20±0,06
Фосфор, ммоль/л	1,59±0,14	1,46±0,19	1,43±0,11
Креатинін, мкмоль/л	50,29±0,76	53,96±0,86	50,75±1,28
Сечовина, ммоль/л	4,47±0,16	4,83±0,83	4,59±0,86
Холестерин, ммоль/л	5,07±0,79	4,70±0,81	4,95±0,62

Як видно із таблиці 5.10 усі досліджувані показники знаходилися в межах норми.

5.3. Вивчення поліморфізму гена *VDR* ApaI (rs7975232), та його вплив на гормональні, біохімічні та ауksологічні показники дітей із ідіопатичною низькорослістю

Для з'ясування ролі поліморфізму гена *VDR* ApaI (rs7975232) при ІПН у досліджуваних дітей вивчено розподіл генотипів у пацієнтів та контрольної групи (табл. 5.11).

Таблиця 5.11

Розподіл генотипів у дітей із ІПН та контрольної групи

	Пацієнти з ІПН, n (%)	Контроль, n (%)	OR (95% CI)	p
C/C	4 (9,76%)	8 (17,00%)	0,53 (0,15-1,89)	=0,32
C/A	24 (58,53%)	18 (38,31%)	2,27 (0,97-5,35)	=0,06
A/A	13 (31,71%)	21 (44,70%)	0,57 (0,24-1,38)	=0,21
Всього	41 (100%)	47 (100%)	-	-

У пацієнтів із ІПН за наявності генотипу А/А ризик розвитку даної патології знижується, але недостовірно, $OR=0,57$ (95%CI 0,24-1,38); $p=0,21$; за умов наявності гетерозиготного поліморфізму С/А ризик високий, але не достовірно $OR=2,27$ (95%CI 0,97-5,35); $p=0,06$; при патологічному варіанті С/С – 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 С/А (58,53%), а у контрольній групі – гомозиготи А/А (44,70%). У той же час у дітей із ІПН кількість патологічних гомозигот С/С була у 1,74 рази нижчою, порівняно з контролем. Гомозиготи А/А переважали у групі контролю у 1,41 рази, порівняно із досліджуваною групою.

Далі вивчено розподілення частот алелів даного поліморфізму в дітей із ІПН (табл. 5.12).

Таблиця 5.12

Частоти алелів А та С у дітей із ІПН

Група	Алелі	Абс. кількість	Частота	OR (95% CI)	p
Пацієнти з ІПН	А	50	0,6098	0,89 (0,48-1,63)	=0,70
	С	32	0,3902	1,13 (0,61-2,08)	=0,70
Контроль	А	60	0,6383	-	-
	С	34	0,3617		

При аналізі алелей у пацієнтів із ІПН отримані наступні дані: носійство патологічної алелі С 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 в групі досліджуваних є А ($p_A = 0,6098$). Частота мінорного алеля С у пацієнтів та здорових осіб ($q_C = 0,3902$) практично не відрізнялася ($q_C = 0,3902$ та $q_C = 0,3617$ відповідно).

Співвідношення частот алелів ($p_A = 0,6098$, $q_C = 0,3902$) практично не відрізняється від співвідношення 1 : 1, що свідчить про збереження частоти алелів в українській популяції.

Частоти алелів у пацієнтів із ІПН відрізнялися від контрольної групи, але розподіл генотипів відповідав рівновазі Харді-Вайнберга (табл. 5.13).

Таблиця 5.13

Перевірка виконання закону Харді-Вайнберга у пацієнтів із ІПН для частот генотипів поліморфізму гена VDR ApaI (rs7975232)

Генотип	C/A	C/C	A/A	χ^2
Пацієнти з ІПН (наявний генотип)	24 (58,53%)	4 (9,76%)	13 (31,71%)	2,168 ($p=0,14$)
Пацієнти з ІПН (очікуваний генотип)	19,51 (47,59%)	6,24 (15,23%)	15,24 (37,18%)	
Контроль (наявний генотип)	18 (38,31%)	8 (17,00%)	21 (44,70%)	1,37 ($p=0,24$)
Контроль (очікуваний генотип)	21,70 (46,17%)	6,15 (13,08%)	19,15 (40,74%)	

Вивчено вплив поліморфізму VDR ApaI (rs7975232) на показники зросту в дітей із ІПН (табл. 5.14).

Таблиця 5.14

Вплив поліморфізму ApaI (rs7975232) гена VDR на показники зросту в дітей із ІПН

Значення	Генотип		
	ApaI (rs7975232), N = 41		
	C/C	C/A	A/A
SDS зросту	-2,32±0,22	-2,08±0,57	-2,21±0,62
ГР, базальний, нг/мл	0,57±0,05	0,80±0,01	0,30±0,02
Рівень ГР після стимуляційної проби із клонідином, нг/мл	14,05±0,19	14,58±0,48	13,08±0,63

Значення	Генотип		
	ApaI (rs7975232), N = 41		
	C/C	C/A	A/A
25(OH)D, нмоль/л	46,54±2,27	57,17±2,16	46,84±1,83
ПЧР-1, нг/мл	190,00±8,01	139,82±5,78	160,64±6,48
ТТГ, мкОд/мл	2,46±0,12	2,15±0,09	1,90±0,09

При аналізі таблиці 5.14 виявлено, що показник SDS зросту практично не відрізнявся у дітей із різними поліморфізмами ApaI.

Базальний рівень ГР низький у всіх пацієнтів, але у дітей із поліморфним варіантом А/А даний показник був у 1,9 разів менший за відповідний показник у дітей із поліморфним варіантом С/С та у 2,67 рази менший ніж у обстежених із гетерозиготним варіантом С/А.

Стимульований рівень ГР був нормальним у всіх досліджуваних, але найнижчим був у дітей-гомозигот А/А.

У дітей із гомозиготними генотипами С/С та А/А виявлено дефіцит віт. D, а в дітей гетерозигот С/А – його недостатність.

Рівень ПЧР-1 у всіх дітей був в межах норми, але у дітей гетерозигот С/А був найнижчим серед всіх досліджуваних. Рівень ТТГ був у межах норми у всіх дітей та практично не відрізнявся, незалежно від генотипу.

Вивчено вплив поліморфізму ApaI (rs7975232) гена VDR на деякі біохімічні показники крові (табл. 5.15).

Таблиця 5.15

Вплив поліморфізму ApaI (rs7975232) гена VDR на окремі біохімічні показники сироватки крові в дітей із ІПН

Значення	Генотип		
	ApaI (rs7975232), N = 41		
	C/C	C/A	A/A
Кальцій загальний, ммоль/л	2,47±0,07	2,43±0,07	2,46±0,07

Значення	Генотип		
	ApaI (rs7975232), N = 41		
	C/C	C/A	A/A
Кальцій іонізований, ммоль/л	1,21±0,02	1,21±0,05	1,23±0,06
Фосфор, ммоль/л	1,57±0,16	1,47±0,18	1,43±0,19
Креатинін, мкмоль/л	52,75±0,75	52,79±0,91	52,08±1,07
Сечовина, ммоль/л	3,88±0,13	4,80±0,99	4,82±0,87
Холестерин, ммоль/л	5,05±0,83	4,87±0,76	4,64±0,81

Як видно із таблиці 5.15 із досліджувани показники знаходилися в межах норми.

5.4. Поліморфізм гена колагену першого типу *COL1A1* +1245 G/T (rs1800012) при ідіопатичній низькорослості: аналіз впливу на гормональні, біохімічні та ауксологічні показники

Для в'яснення ролі поліморфізму гена *COL1A1* +1245 G/T (rs1800012) при ІПН у досліджуваних дітей насамперед вивчено розподіл генотипів у пацієнтів та контрольної групи (табл. 5.16).

Таблиця 5.16

Розподіл генотипів у дітей із ІПН та контрольної групи

	Пацієнти з ІПН, n (%)	Контроль, n (%)	OR (95% CI)	p
G/G	27 (65,85%)	39 (76,50%)	0,59 (0,24-1,48)	=0,26
G/T	13 (31,71%)	12 (23,50%)	1,51 (0,59-3,79)	=0,38
T/T	1 (2,44%)	0 (0%)	3,81 (0,15-96,15)	=0,42
Всього	41 (100%)	51 (100%)	-	-

У пацієнтів із ІПН та за наявності генотипу G/Gризик 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 T/T– 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%). У той же час у дітей із ІПН кількість патологічних гомозигот T/T була у 2,44 рази вищою, порівняно з контролем. Гетерозиготи G/T переважали у групі пацієнтів у 1,35 рази, порівняно з контролем.

Далі вивчено розподілення частот алелів даного поліморфізму в дітей із ІПН (табл. 5.17).

Таблиця 5.17

Частоти алелів Т та G у дітей із ІПН

Група	Алелі	Абс. кількість	Частота	OR (95% CI)	p
Пацієнти з ІПН	T	15	0,1829	1,68 (0,74-3,82)	=0,22
	G	67	0,8171	0,60 (0,26-1,36)	=0,22
Контроль	T	12	0,1176	-	-
	G	90	0,8824		

При аналізі алелей у пацієнтів із ІПН отримані наступні дані: носійство патологічної алелі T 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; $p=0,22$).

Головним алелем в групі досліджуваних є G ($pG = 0,8171$). Частота мінорного алеля T у пацієнтів ($qT = 0,1829$) була у 1,56 рази вищою порівняно з групою контролю ($qT = 0,1176$).

Співвідношення частот алелів ($p_G = 0,8171$, $q_T = 0,1829$) різко відрізняється від співвідношення 1 : 1, що свідчить про порушення частоти алелів в українській популяції. Це може бути пов'язане із маленькою вибіркою.

Частоти алелів у пацієнтів із ПН відрізнялися від контрольної групи, але розподіл генотипів відповідав рівновазі Харді-Вайнберга (табл. 5.18).

Таблиця 5.18

Перевірка виконання закону Харді-Вайнберга у пацієнтів із ПН для частот генотипів поліморфізму гена *COL1A1* +1245 G/T (rs1800012)

Генотип	G/T	G/G	T/T	χ^2
Пацієнти з ПН (наявний генотип)	13 (31,71%)	27 (65,85%)	1 (2,44%)	0,151 ($p=0,70$)
Пацієнти з ПН (очікуваний генотип)	12,26 (29,89%)	27,37 (66,76%)	1,37 (3,35%)	
Контроль (наявний генотип)	12 (23,50%)	39 (76,50%)	0 (0%)	0,91 ($p=0,34$)
Контроль (очікуваний генотип)	10,59 (20,76%)	39,71 (77,85%)	0,71 (1,38%)	

Вивчено вплив поліморфізму +1245 G/T (rs1800012) гена *COL1A1* на показники зросту в дітей із ПН (табл. 5.19).

Таблиця 5.19

Вплив поліморфізму +1245 G/T (rs1800012) гена *COL1A1* на показники зросту в дітей із ПН

Значення	Генотип		
	+1245 G/T (rs1800012), N = 41		
	G/G	G/T	T/T
SDS зросту	-2,25±0,57	-1,92±0,51	-2,15±0,00
ГР, базальний, нг/мл	0,74±0,01	0,56±0,05	0,13±0,00

Значення	Генотип		
	+1245 G/T (rs1800012), N = 41		
	G/G	G/T	T/T
Рівень ГР після стимуляційної проби із клонідином, нг/мл	14,75±0,59	12,80±2,26	10,6±0,00
25(OH)D, нмоль/л	56,09 ±2,15	44,725±1,79	70,3±0,00
ІПЧР-1, нг/мл	144,03±6,32	159,08±5,87	248±0,00
ТТГ, мкОд/мл	2,26±0,96	2,38±0,94	1,55±0,00

При аналізі таблиці 5.19 виявлено, що показник SDS зросту практично не відрізнявся у дітей із різними поліморфізмами +1245 G/T (rs1800012).

Базальний рівень ГР низький у всіх пацієнтів, але у дітей із поліморфним варіантом Т/Т даний показник був у 4,3 рази менший за відповідний показник у дітей із поліморфним варіантом G/T та у 5,7 рази менший за обстежуваних із гомозиготним варіантом G/G.

Стимульований рівень ГР був нормальним у всіх досліджуваних, але найнижчим був у дітей-гомозигот Т/Т.

У дітей із патологічним гетерозиготним генотипом G/T виявлено дефіцит віт. D, а в дітей-гомозигот G/G та Т/Т – недостатність віт. D.

Рівень ІПЧР-1 у всіх дітей був в межах норми, але у дітей гетерозигот G/G був найнижчим серед всіх досліджуваних. Рівень ТТГ був у межах норми у всіх дітей з різними генотипами практично не відрізнявся.

Вивчено вплив поліморфізму +1245 G/T (rs1800012) гена *COL1A1* на деякі біохімічні показники крові (табл. 5.20).

Таблиця 5.20

Вплив поліморфізму +1245 G/T (rs1800012) гена *COL1A1* на окремі біохімічні показники сироватки крові в дітей із ПН

Значення	Генотип		
	+1245 G/T (rs1800012), N = 41		
	G/G	G/T	T/T
Кальцій загальний, ммоль/л	2,44±0,05	2,46±0,09	2,41±0,00

Значення	Генотип		
	+1245 G/T (rs1800012), N = 41		
	G/G	G/T	T/T
Кальцій іонізований, ммоль/л	1,21±0,05	1,22±0,05	1,18±0,00
Фосфор, ммоль/л	1,46±0,17	1,45±0,18	1,88±0,00
Креатинін, мкмоль/л	52,93±0,98	52,00±0,89	56,0±0,00
Сечовина, ммоль/л	4,59±0,09	5,04±0,10	4,0±0,00
Холестерин, ммоль/л	4,82±0,62	4,72±0,09	5,8±0,00

Як видно із таблиці 5.20 із досліджувани показники знаходилися в межах норми.

5.5. Взаємозв'язки між поєднаннями вивчених поліморфізмів гена *VDR* та *COL1A1* й особливості їх впливу на гормональні, біохімічні та ауКСологічні показники

Спочатку вивчено поєднання трьох поліморфізмів *BsmI*, *TaqI* та *ApaI* гена *VDR* та поліморфізму +1245 G/T гена *COL1A1* (рис. 5.1).

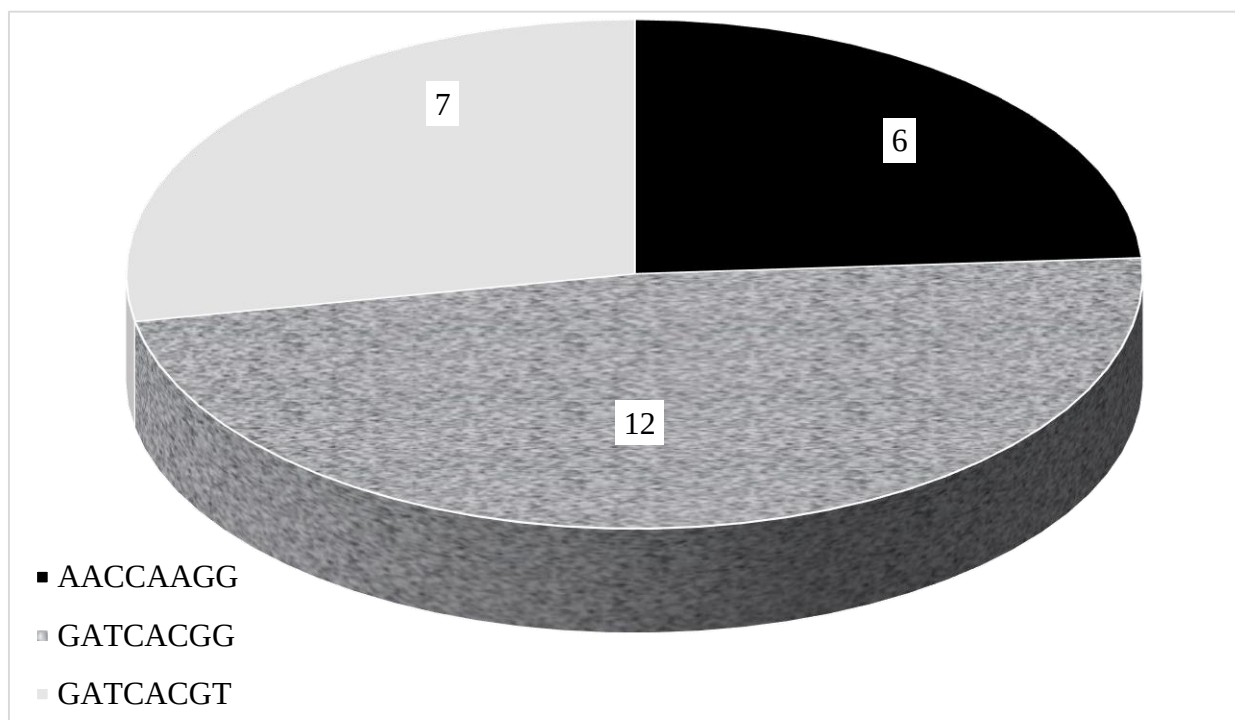


Рис. 5.1. Частота поєднання поліморфізмів *BsmI*, *TaqI*, *ApaI* гена *VDR* та +1245 G/T гена *COL1A1* у дітей із ІПН

Як видно із рисунка 5.1 найбільшу частку дітей становили із поєднанням гетерозиготних поліморфізмів G/A (BsmI) + T/C (TaqI) + A/C (AraI) + та гомозиготного поліморфізму G/G (+1245 G/T) – 48,00%; на другому місці – гетерозиготи по гену VDR (G/A (BsmI) + T/C (TaqI) + A/C (AraI)) та гетерозиготи по гену COL1A1 (G/G) – 28,00%; та третьому місці пацієнти із повністю гомозиготним генотипом по всім поліморфізмам, що вивчалися (A/A (BsmI) + C/C (TaqI) + A/A (AraI) + G/G (COL1A1)) – 24,00%.

Вивчено окремі показники росту дітей із ІПН залежно від поєднань чотирьох поліморфізмів BsmI, TaqI та AraI гена VDR та гена COL1A1 (таблиця 5.21).

Таблиця 5.21

Вплив поєднання поліморфізмів BsmI, TaqI та AraI гена VDR та +1245 G/T гена COL1A1 на показники зросту в дітей із ІПН

Значення	Генотип (N = 25)		
	A/A+C/C+ A/A+G/G (N = 6)	G/A+T/C+A/C+G/G (N = 12)	G/A+T/C+ A/C+G/T (N = 7)
Вік, роки	11,83±3,16	9,37±3,32	12,29±2,32
Ht-SDS	-2,06±0,62	-2,00±0,39	-1,69±0,45
ГР, базальний, нг/мл	0,31±0,02	0,83±0,14	0,60±0,06
Рівень ГР після стимуляційної проби із клонідином, нг/мл	13,74±0,51	14,65±0,51	12,16±0,26
Рівень ГР після стимуляційної проби із інсуліном, нг/мл	12,72±0,27	12,48±0,31	15,21±0,63
25(OH)D, нмоль/л	50,60±1,79	65,11±2,36	49,31±2,17

Значення	Генотип (N = 25)		
	A/A+C/C+ A/A+G/G (N = 6)	G/A+T/C+A/C+G/G (N = 12)	G/A+T/C+ A/C+G/T (N = 7)
Вік, роки	11,83±3,16	9,37±3,32	12,29±2,32
ІПЧР-1, нг/мл	164,22±6,68	127,30±6,49	163,30±6,34
ТТГ, мкОд/мл	2,18±0,09	2,33±0,08	1,86±0,59

Перша колонка табл. 5.21 є поєднанням двох патологічних гомозигот A/A (BsmI) і C/C (TaqI) та двох нормальних гомозигот A/A (ApaI) +G/G (+1245 G/T); друга колонка – це поєднання гетерозиготних поліморфізмів гена *VDR* та нормального поліморфізму гена *COL1A1*; третя колонка – це поєднання чотирьох гетерозиготних поліморфізмів.

При аналізі показників табл. 5.21 виявлено наступне: показник Ht-SDS зросту дещо відрізнявся але не суттєво, найбільше відставання в рості траплялося у дітей, які мали поєднання двох патологічних поліморфізмів (перша колонка). Рівень стимульованого гормону росту був нормальним у всіх випадках. Дефіцит віт. D траплявся у дітей-гетерозигот по всіх чотирьох поліморфізмах. У двох інших досліджуваних групах виявлено його недостатність. Рівень ІПЧР-1 був нормальним у всіх групах, але найнижчий показник спостерігався у гетерозиготних носіїв. Рівень ТТГ знаходився у межах норми у всіх досліджуваних.

Також вивчено показники росту в дітей із поєднанням наступних поліморфізмів A/A (BsmI) +T/C (TaqI)+ A/A (ApaI) гена *VDR* та друге поєднання – G/A (BsmI) +T/C (TaqI)+ A/C (ApaI) гена *VDR* (табл. 5.22).

Діти із поєднанням A/A+T/C+ A/A мали сильніше відставання у зрості, порівняно із показниками другої колонки (чистих гетерозигот). Базальний рівень гормону росту був низьким, але найнижчим у першій колонці. При проведенні стимуляційних проб, рівень ГР зростав до нормальних величин.

Віт. D у крові дітей першої колонки групи вказував на дефіцит даного вітаміну, а в чистих гетерозигот – на його недостатність. Рівні ППЧР-1 та ТТГ були в межах норми.

Таблиця 5.22

Вплив поєднання поліморфізмів BsmI +TaqI+ ApaI гена VDR на показники зросту в дітей із ІПН

Значення	A/A+T/C+ A/A (N = 7)	G/A +T/C+A/C (N = 19)
Вік, роки	11,34±2,60	10,44±3,26
Ht-SDS	-2,34±0,64	-1,88±0,43
ГР, базальний, нг/мл	0,29±0,02	0,74±0,01
Рівень ГР після стимуляційної проби із клонідином, нг/мл	13,94±0,59	13,73±0,44
Рівень ГР після стимуляційної проби із інсуліном, нг/мл	12,21±0,24	13,48±0,49
25(OH)D, нмоль/л	43,61±1,94	58,97±2,36
ППЧР-1, нг/мл	157,57±6,83	140,56±6,50
ТТГ, мкОд/мл	2,34±0,05	2,15±0,09

Вивчено вплив поєднань поліморфізмів BsmI, TaqI та ApaI гена VDR та гена COL1A1 на деякі біохімічні показники крові (табл. 5.23).

При аналізі табл. 5.23 видно, що всі показники, що вивчалися були в межах норми, незалежно від генотипу.

Також окремо вивчено деякі біохімічні показники в дітей із поєднанням наступних поліморфізмів A/A (BsmI) +T/C (TaqI)+ A/A (ApaI) гена VDR A/A

(BsmI) +T/C (TaqI)+ A/A (AraI) гена *VDR* та другим поєднанням – G/A (BsmI) +T/C (TaqI)+ A/C (AraI) гена *VDR* (табл. 5.24).

Таблиця 5.23

Вплив поєднання поліморфізмів BsmI, TaqI та AraI гена *VDR* та +1245 G/T гена *COL1A1* на окремі біохімічні показники сироватки крові в дітей із ІПН

Значення	Генотип (N = 25)		
	A/A+C/C+ A/A+G/G (N = 6)	G/A+T/C+ A/C+G/G (N = 12)	G/A+T/C+ A/C+G/T (N = 7)
Кальцій загальний, ммоль/л	2,44±0,04	2,43±0,06	2,43±0,09
Кальцій іонізований, ммоль/л	1,22±0,05	1,23±0,04	1,20±0,06
Фосфор, ммоль/л	1,38±0,14	1,48±0,21	1,39±0,15
Креатинін, мкмоль/л	53,00±1,39	55,42±0,84	54,14±0,10
Сечовина, ммоль/л	4,75±0,95	4,63±0,09	5,07±0,59
Холестерин, ммоль/л	4,97±0,69	4,71±0,61	5,04±0,11

Таблиця 5.24

Вплив поєднання поліморфізмів BsmI+TaqI+AraI гена *VDR* на окремі біохімічні показники сироватки крові в дітей із ІПН

Значення	A/A+T/C+ A/A (N = 7)	G/A +T/C + A/C (N = 19)
Кальцій загальний, ммоль/л	2,48±0,09	2,43±0,07

Значення	A/A+T/C+ A/A (N = 7)	G/A +T/C + A/C (N = 19)
Кальцій іонізований, ммоль/л	1,23±0,06	1,22±0,04
Фосфор, ммоль/л	1,50±0,24	1,45±0,19
Креатинін, мкмоль/л	50,17±0,85	54,95±0,88
Сечовина, ммоль/л	5,03±0,86	4,79±0,86
Холестерин, ммоль/л	4,48±0,85	4,83±0,79

При вивченні показників табл. 5.24 виявлено, що всі показники знаходилися в межах норми.

Вивчено наявність кореляційних зв'язків між окремими показниками у дітей із гомозиготним генотипом A/A+C/C+ A/A+G/G (поліморфізмів BsmI, TaqI та ApaI гена *VDR* та +1245 G/T гена *COL1A1*) та із ІПН (табл. 5.25).

Таблиця 5.25

Кореляційні зв'язки між окремими показниками у дітей із гомозиготним генотипом A/A+C/C+ A/A+G/G та ІПН

Показники	25(OH)D	ІМТ	Кістковий вік	ГР базальний	ГР (клонід)	ГР (інсулін)
SDS	-0,525	0	+0,682	+0,523	-0,699	0
вік	0	0	+0,891	+0,349	0	0
ГР (базальний)	0	0	+0,590	0	-0,611	0
ГР (інсулін. пр.)	0	0	-0,667	-0,772	+0,886	0
ПІЧР-1	+0,237	+0,830	+0,788	+0,405	0	-
25(OH)D	0	+0,401	0	0	+0,802	+0,637
ТТГ	-0,873	-0,438	0	-0,259	-0,491	-0,238

При проведенні кореляційного аналізу видно, що існують кореляційні зв'язки між рівнем віт. D та: показником Ht-SDS – зворотний, середньої сили зв'язок ($r = -0,525$, $p < 0,1$); ІМТ – прямий помірний зв'язок ($r = +0,401$, $p < 0,1$); стимульованим рівнем ГР (інсулінова проба) – середньої сили прямий зв'язок ($r = +0,637$, $p < 0,1$); стимульованим рівнем ГР (клонідинова проба) – сильний, прямий зв'язок ($r = +0,802$, $p < 0,1$); рівнем ТТГ – сильний, зворотний зв'язок ($r = -0,873$, $p < 0,1$).

Між показником ІПЧР-1 та: ІМТ – сильний, прямий зв'язок ($r = +0,830$, $p < 0,1$); базальним рівнем ГР – прямий, помірної сили зв'язок ($r = +0,405$, $p < 0,1$); кістковим віком – прямий, сильний зв'язок зв'язок ($r = +0,788$, $p < 0,1$); рівнем ТТГ в крові – зворотний помірної сили зв'язок ($r = -0,343$, $p < 0,1$).

Між кістковим віком та: показником Ht-SDS – прямий, середньої сили зв'язок ($r = +0,682$, $p < 0,1$); віком хворого – прямий, сильний зв'язок ($r = +0,891$, $p < 0,1$); базальним рівнем ГР – прямий, середньої сили зв'язок ($r = +0,590$, $p < 0,1$); стимульованим рівнем ГР (інсулінова проба) – середньої сили, зворотний зв'язок ($r = -0,667$, $p < 0,1$).

Між базальним рівнем ГР та: показником Ht-SDS – прямий, середньої сили зв'язок ($r = +0,523$, $p < 0,1$); віком хворого – прямий, помірної сили зв'язок ($r = +0,349$, $p < 0,1$); стимульованим рівнем ГР (інсулінова проба) – сильний, зворотний зв'язок ($r = -0,772$, $p < 0,1$); рівнем ТТГ – зворотний, слабкий зв'язок ($r = -0,259$, $p < 0,1$); стимульованим рівнем ГР (клонідинова проба) – середньої сили зворотний зв'язок ($r = -0,611$, $p < 0,1$).

Між стимульованим рівнем ГР (клонідинова проба) та показником Ht-SDS – зворотний, середньої сили зв'язок ($r = -0,699$, $p < 0,1$).

Між рівнем ТТГ у крові та ІМТ – помірної сили, зворотний зв'язок ($r = -0,438$, $p < 0,1$).

Вивчено наявність кореляційних зв'язків між окремими показниками у дітей із поєднанням гетерозиготних поліморфізмів гена *VDR* G/A+T/C+A/C (поліморфізмів *BsmI*, *TaqI* та *ApaI*), та нормального поліморфізму гена *COL1A1* (G/G) із наявністю ІПН (табл. 5.26).

Таблиця 5.26

**Кореляційні зв'язки між окремими показниками у дітей із
гетерозиготним генотипом G/A+T/C+A/C+G/G та ІПН**

Показники	ІПЧР-1	ІМТ	Кістко- вий вік	ГР база- льний	ГР (інсулін)
вік	+0,693*	0	+0,976**	-0,623	0
25(ОН)D	+0,504	0	-0,308	+0,300	0
ГР (базальний)	0	0	-0,633*	0	+0,214
ІПЧР-1	0	+0,520	0	+0,354	0
Кістковий вік	+0,728*	+0,749		0	0

При проведенні кореляційного аналізу видно, що існують кореляційні зв'язки між рівнем віт. D та: кістковим віком – зворотний, помірної сили зв'язок ($r = -0,308$, $p < 0,1$); базальним рівнем ГР у крові – прямий, помірної сили зв'язок ($r = +0,300$, $p < 0,1$); ІПЧР-1 – прямий, середньої сили зв'язок ($r = +0,504$, $p < 0,1$).

Між показником ІПЧР-1 та: віком хворого – прямий, середньої сили, значимий зв'язок ($r = +0,693$, $p < 0,05$); кістковим віком – прямий, сильний, значимий зв'язок зв'язок ($r = +0,728$, $p < 0,05$); базальним рівнем ГР у крові – зворотний, помірної сили зв'язок ($r = +0,354$, $p < 0,1$); ІМТ – прямий, середньої сили зв'язок ($r = +0,520$, $p < 0,1$).

Між кістковим віком та ІМТ – прямий, сильний, значимий зв'язок ($r = +0,749$, $p < 0,05$).

Між рівнем базального ГР та: віком пацієнта – зворотний, середньої сили, зв'язок ($r = -0,623$, $p < 0,1$); рівнем стимульованого ГР (інсулінова проба) – прямий, слабкий зв'язок ($r = +0,214$, $p < 0,1$).

Проведено регресійний аналіз між показниками ІПЧР-1 та кістковим віком, отримані результати висвітлені на рис. 5.2.

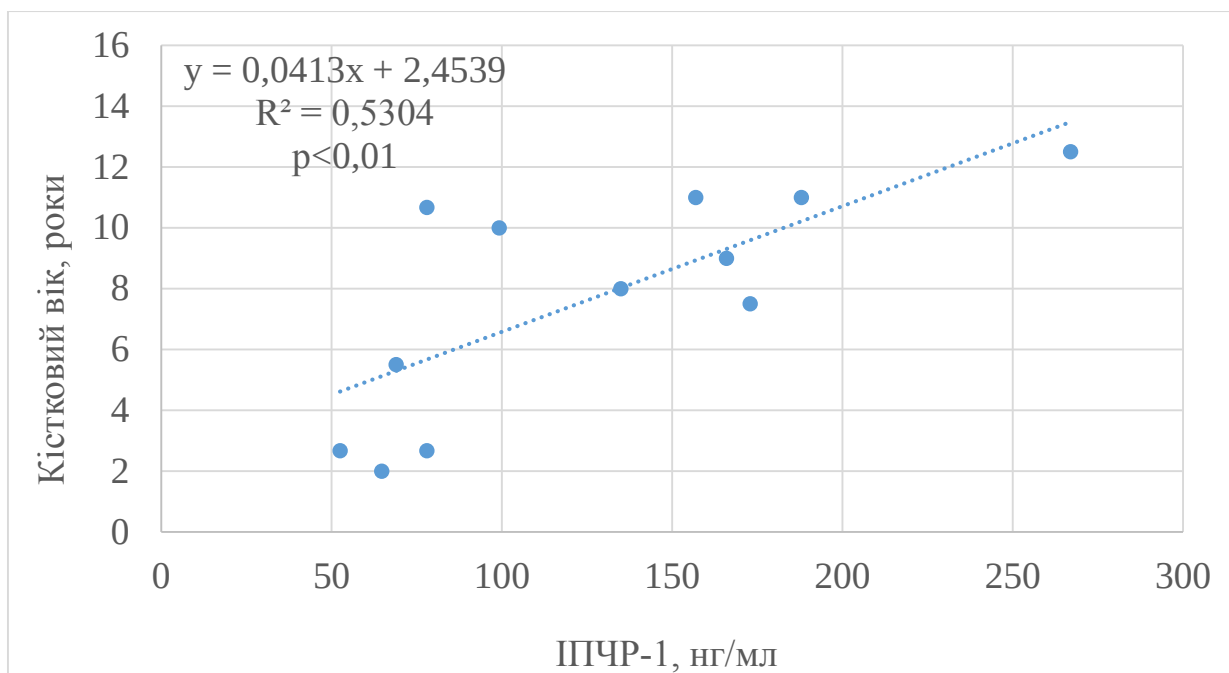


Рис. 5.2. Математична модель залежності рівня ПЧР-1 від кісткового віку

При аналізі рисунка 5.2 видно, що при зростанні ПЧР-1, кістковий вік зростає, що відображено рівнянням $y = 0,0413x + 2,4539$ ($p < 0,01$) коефіцієнт детермінації (R^2) = 0,5304.

Проведено регресійний аналіз між показниками базального рівня ГР та кістковим віком, отримані результати висвітлені на рис. 5.3.

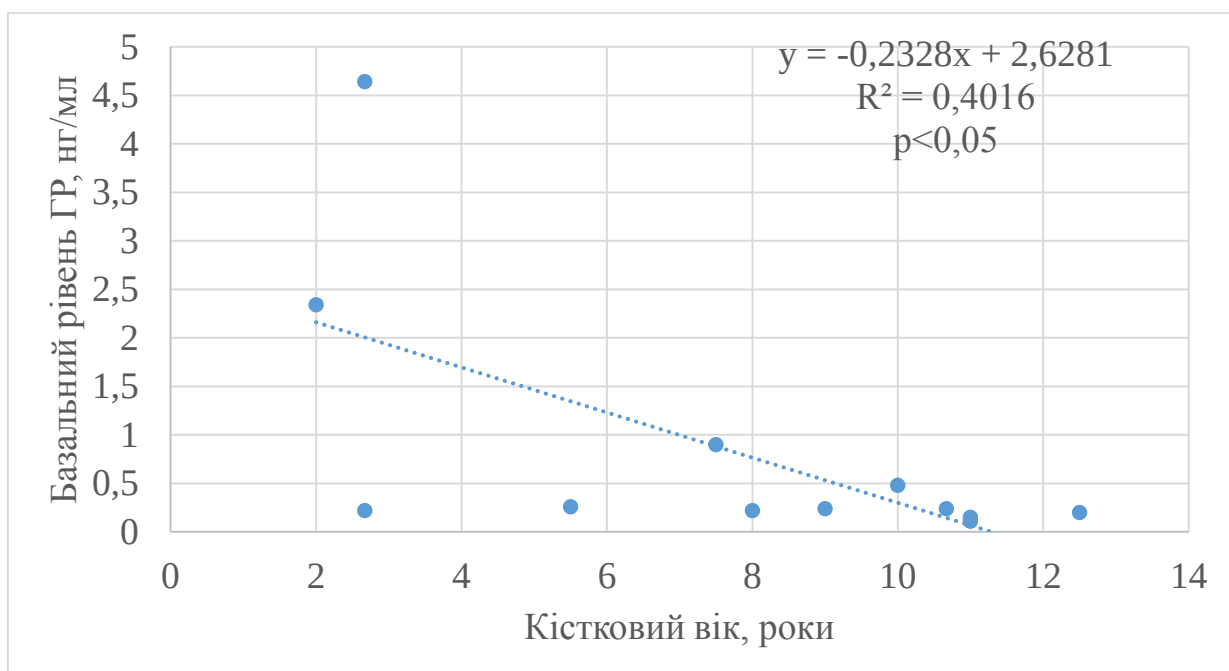


Рис. 5.3. Математична модель залежності базального рівня ГР від кісткового віку

При аналізі рисунка 5.3 видно, що при зростанні КВ базальний рівень ГР зменшується, що відображено рівнянням $y = -0,2328x + 2,6281$ ($p < 0,05$) коефіцієнт детермінації (R^2) = 0,4016.

Проведено регресійний аналіз між показником ІМТ та КВ, отримані результати висвітлені на рис. 5.4.

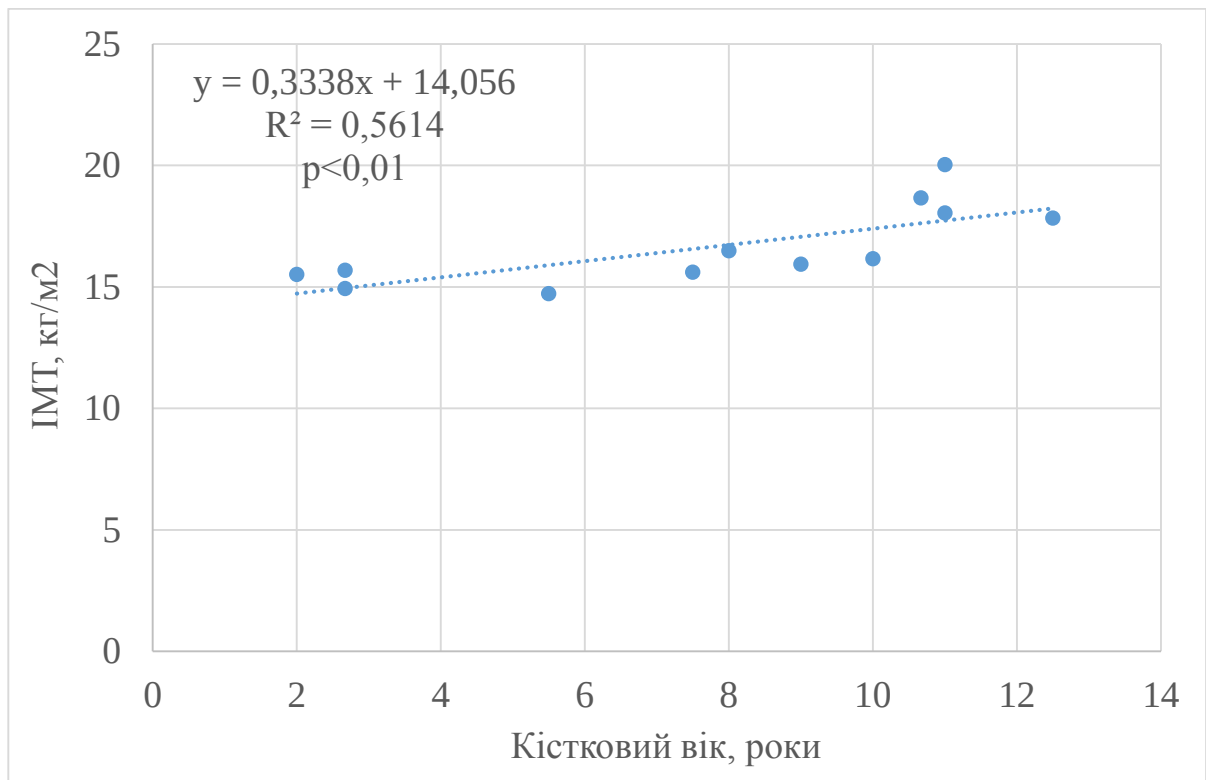


Рис. 5.4. Математична модель залежності ІМТ від кісткового віку

При аналізі рисунка 5.4 видно, що при зростанні кісткового віку показник ІМТ підвищується, що відображено рівнянням $y = 0,3338x + 14,056$ ($p < 0,01$) коефіцієнт детермінації (R^2) = 0,5614.

Проведено регресійний аналіз між показниками Ht-SDS та рівнем фосфору в крові, отримані результати висвітлені на рис. 5.5.

При аналізі рисунка 5.5 видно, що при зростанні рівня фосфору в крові, показник Ht-SDS знижується, що відображено рівнянням $y = -1,1816x - 0,2508$ ($p = 0,05$) коефіцієнт детермінації (R^2) = 0,4145.

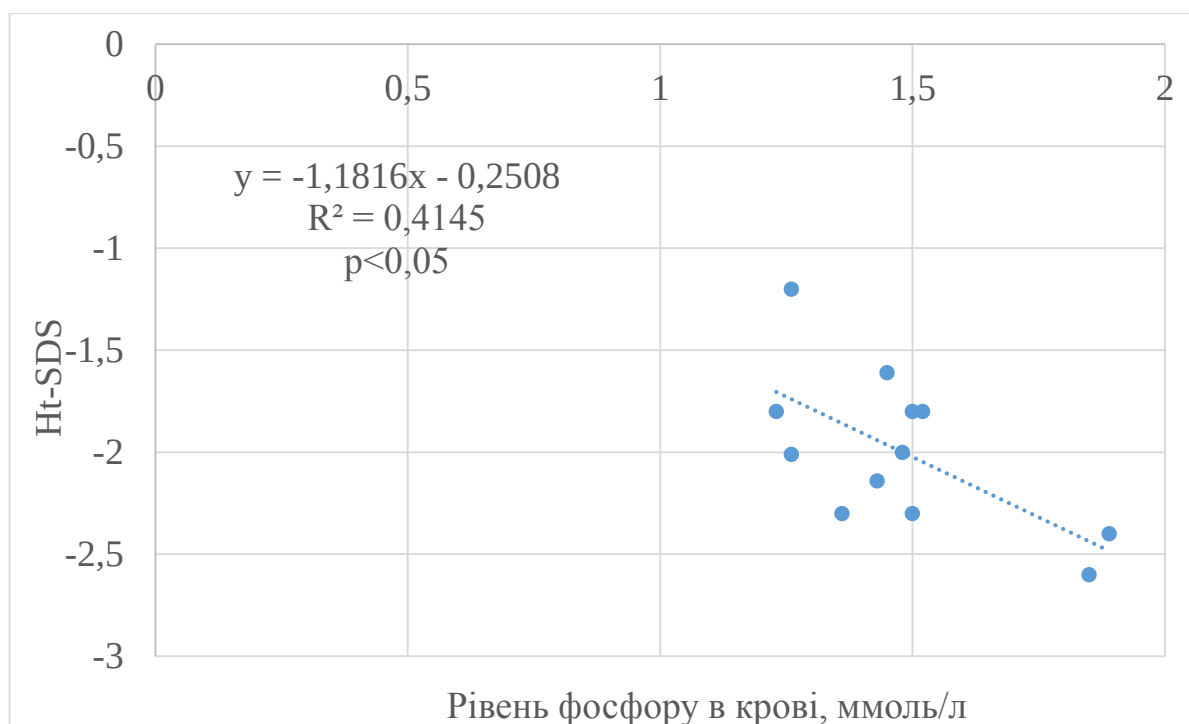


Рис. 5.5. Математична модель залежності Ht-SDS від рівня фосфору

Проведено регресійний аналіз між показниками рівня загального кальцію в крові та рівнем ТТГ у крові, отримані результати висвітлені на рис. 5.6.

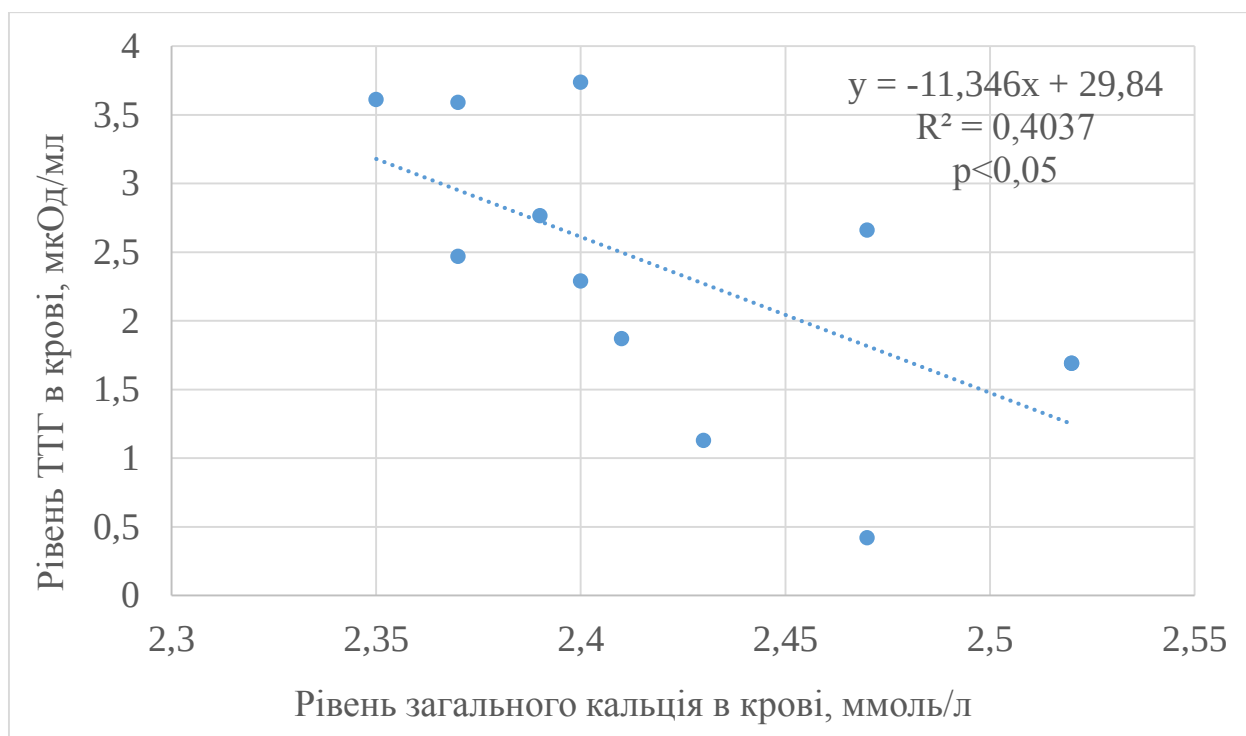


Рис. 5.6. Математична модель залежності рівня ТТГ у крові від рівня загального кальцію

При аналізі рисунка 5.6 видно, що при зростанні рівня загального кальцію в крові відбувається зниження рівня ТТГ крові, що відображено рівнянням $y = -11,346 + 29,84x$ ($p < 0,05$) коефіцієнт детермінації (R^2) = 0,4037.

Вивчено наявність кореляційних зв'язків між окремими показниками у дітей із поєднанням генотипів G/A+T/C+A/C (поліморфізмів BsmI, TaqI та AраI відповідно) та генотипом G/T (поліморфізму+1245 G/T гена COL1A1) із ІПН (табл. 5.27).

Таблиця 5.27

Кореляційні зв'язки між окремими показниками у дітей із гетерозиготним генотипом G/A+T/C+A/C+G/T та ІПН

Показники	SDS	ІПЧР-1	Кістковий вік	ГР базальний	ГР (клонідин)	ГР (інсулін)
Ht-SDS	0	-0,275	+0,413	-0,742	+0,275	-0,595
вік	+0,211	+0,656	+0,896*	-0,304	-0,470	0
ГР (базальний)	0	0	-0,654	0	0	+0,587
ГР (інсулін пр.)	0	0	0	0	-0,447	0
ГР (клонідин пр.)	0	0	-0,537	0	0	0
ІПЧР-1	0	0	+0,591	0	+0,280	+0,300
25(OH)D	-0,631	+0,330	-0,281	+0,237	0	+0,201
ТТГ	-0,206	0	0	-0,310	-0,394	-0,302

При проведенні кореляційного аналізу видно, що існує кореляційний зв'язок між рівнем віт. D та: показником Ht-SDS – зворотний, середньої сили зв'язок ($r = -0,631$, $p < 0,1$); кістковим віком – зворотний, слабкий зв'язок ($r = -0,281$, $p < 0,1$); базальним рівнем ГР – прямий, слабкий зв'язок ($r = +0,237$, $p < 0,1$); стимульованим рівнем ГР (інсулінова проба) – прямий, слабкий зв'язок ($r = +0,201$, $p < 0,1$); рівнем ІПЧР-1 – прямий, помірної сили зв'язок ($r = +0,330$, $p < 0,1$).

Між рівнем ІПЧР-1 та: віком хворого – прямий, середньої сили зв'язок ($r = +0,656$, $p < 0,1$); показником Ht-SDS – зворотний, слабкий зв'язок ($r = -0,275$, $p < 0,1$); КВ – прямий, середньої сили зв'язок ($r = +0,591$, $p < 0,1$); рівнем

стимульованого ГР (клонідинова проба) – прямий, слабкий зв'язок ($r = +0,280$, $p < 0,1$); рівнем стимульованого ГР (інсулінова проба) – прямий, помірної сили зв'язок ($r = +0,300$, $p < 0,1$).

Між показником Ht-SDS та: віком хворого – прямий, слабкий зв'язок ($r = +0,211$, $p < 0,1$); рівнем ТТГ у крові – зворотний, слабкий зв'язок ($r = -0,206$, $p < 0,1$); рівнем стимульованого ГР (інсулінова проба) – зворотний, середньої сили зв'язок ($r = -0,595$, $p < 0,1$).

Між кістковим віком та: Ht-SDS – прямий, помірної сили зв'язок ($r = +0,413$, $p < 0,1$); віком хворого – прямий, високо значимий, сильний зв'язок ($r = +0,869$, $p < 0,01$); базальним рівнем ГР – зворотний, середньої сили зв'язок ($r = -0,654$, $p < 0,1$).

Між рівнем базального ГР та: показником Ht-SDS – зворотний, сильний зв'язок ($r = -0,742$, $p < 0,1$); віком хворого – зворотний, помірної сили зв'язок ($r = -0,304$, $p < 0,1$); рівнем ТТГ в крові – зворотний, помірної сили зв'язок ($r = -0,310$, $p < 0,1$); рівнем стимульованого ГР (інсулінова проба) – прямий, середньої сили зв'язок ($r = +0,587$, $p < 0,1$).

Між рівнем стимульованого ГР (клонідинова проба) та: показником Ht-SDS – прямий, слабкий зв'язок ($r = +0,275$, $p < 0,1$); віком хворого – зворотний, помірної сили зв'язок ($r = -0,470$, $p < 0,1$); рівнем стимульованого ГР (інсулінова проба) – зворотний, помірної сили зв'язок ($r = -0,447$, $p < 0,1$); КВ – зворотний, середньої сили зв'язок ($r = -0,537$, $p < 0,1$); рівнем ТТГ у крові – зворотний, помірної сили зв'язок ($r = -0,394$, $p < 0,1$).

Між рівнем ТТГ та: рівнем стимульованого ГР (інсулінова проба) – зворотний, помірної сили зв'язок ($r = -0,302$, $p < 0,1$).

Проведено регресійний аналіз між показниками базального рівня ГР та Ht-SDS, отримані результати висвітлені на рис. 5.7.

При аналізі рисунка 5.7 видно, що при підвищенні рівня базального ГР показник Ht-SDS зменшується, що відображено рівнянням $y = -0,5543x + 1,3596$ ($p < 0,05$) коефіцієнт детермінації (R^2) = 0,5506.

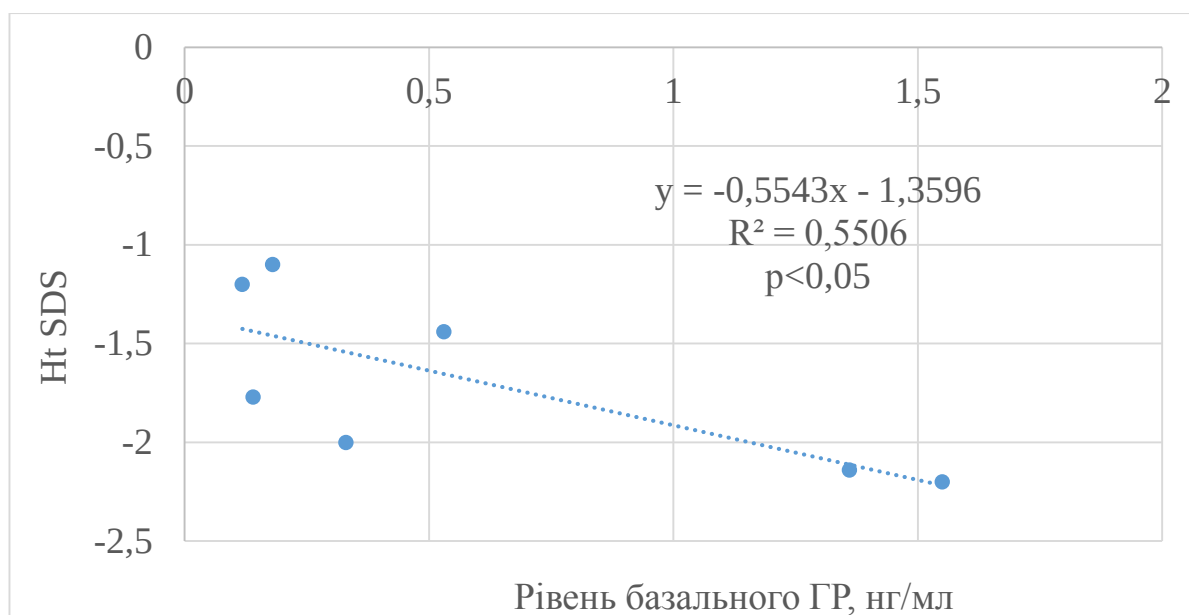


Рис. 5.7. Математична модель залежності показника Ht-SDS від рівня базального ГР

Проведено регресійний аналіз між показником стимульованого ГР (клонідинова проба) та рівнем креатиніну в крові, отримані результати висвітлені на рис. 5.8.

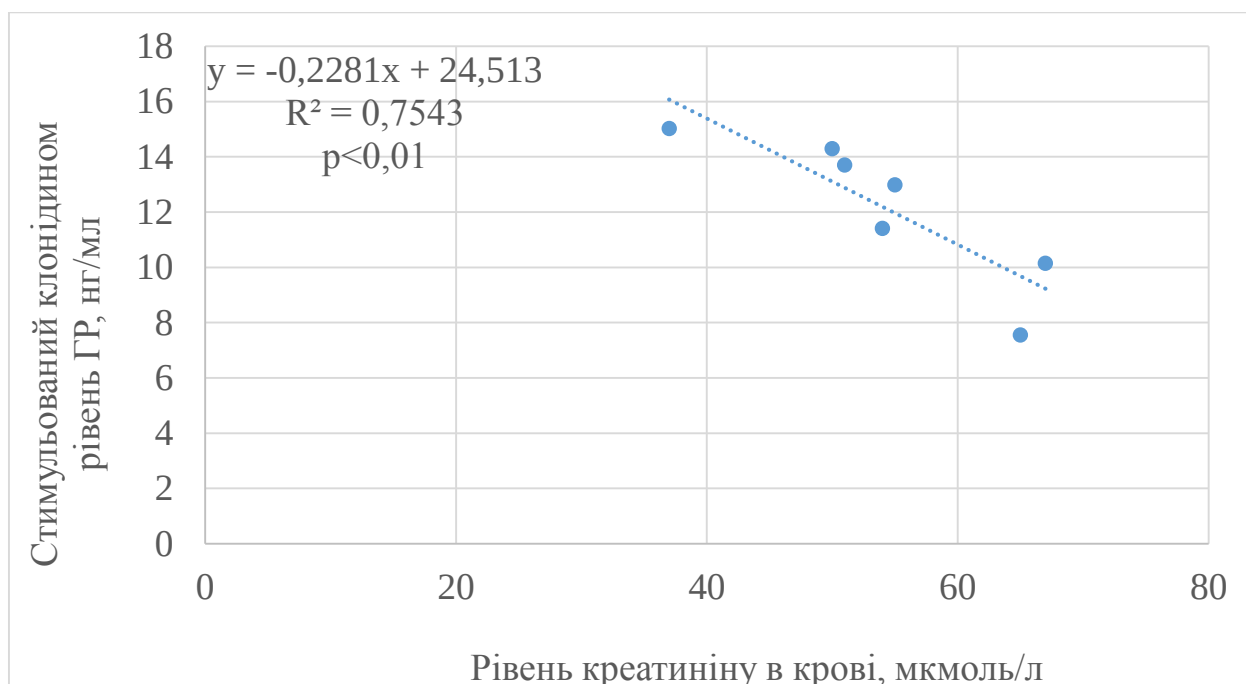


Рис. 5.8. Математична модель залежності стимульованого рівня ГР від рівня креатиніну в крові

При аналізі рисунка 5.8 видно, що при зростанні рівня креатиніну у крові відбувається зниження рівня стимульованого ГР, що відображено рівнянням $y = -0,2281x + 24,513$ ($p < 0,01$) коефіцієнт детермінації (R^2) = 0,7543.

Вивчено наявність кореляційних зв'язків між окремими показниками у дітей із генотипом A/A+T/C+A/A (поліморфізмів BsmI, TaqI та ApaI гена VDR) та із ІПН (табл. 5.28).

Таблиця 5.28

Кореляційні зв'язки між окремими показниками у дітей із гомозиготним генотипом A/A+T/C+ A/A та ІПН

Показники	SDS	ІМТ	Кістковий вік	ГР базальний	ГР (клонідин)	ГР (інсулін)
Ht-SDS	0	0	0	0	-0,480	-0,438
вік	-0,262	0	+0,841	-0,455	+0,376	+0,388
ГР (базальний)	0	0	-0,725	0	+0,579	+0,547
ГР (інсулін пр.)	0	-0,533	0	0	+0,989**	0
ІПЧР-1	0	0	+0,337	+0,371	+0,638	+0,718
25(OH)D	+0,521	+0,689	+0,236	+0,232	0	0
ІМТ	0	0	+0,560	0	0	-0,533
ТТГ	0	-0,375		+0,331	0	0

При проведенні кореляційного аналізу видно, що існують кореляційні зв'язки між рівнем віт. D та: показником Ht-SDS – прямий, середньої сили зв'язок ($r = +0,521$, $p < 0,1$); ІМТ – прямий середньої сили зв'язок ($r = +0,689$, $p < 0,1$); КВ – прямий слабкий зв'язок ($r = +0,236$, $p < 0,1$); базальним рівнем ГР – прямий, слабкий зв'язок ($r = +0,232$, $p < 0,1$).

Між показником Ht-SDS та: віком хворого – зворотний слабкий зв'язок ($r = -0,262$, $p < 0,1$); стимульованим рівнем ГР (клонідинова проба) – зворотний, помірної сили зв'язок ($r = -0,480$, $p < 0,1$); стимульованим рівнем ГР (інсулінова проба) – зворотний, помірної сили зв'язок ($r = -0,438$, $p < 0,1$).

Між показником ІПЧР-1 та: кістковим віком – прямий помірної сили зв'язок ($r = +0,337$, $p < 0,1$); базальним рівнем ГР – прямий, помірної сили зв'язок ($r = +0,371$, $p < 0,1$); стимульованим рівнем ГР (клонідинова проба) –

прямий, середньої сили зв'язок ($r = +0,638$, $p < 0,1$); стимульованим рівнем ГР (інсулінова проба) – зворотний, сильний зв'язок ($r = +0,718$, $p < 0,1$).

Між кістковим віком та: ІМТ – прямий, середньої сили зв'язок ($r = +0,560$, $p < 0,1$); базальним рівнем ГР – зворотний, сильний зв'язок ($r = -0,725$, $p < 0,1$).

Між базальним рівнем ГР та: віком хворого – зворотний, помірної сили зв'язок ($r = -0,455$, $p < 0,1$); рівнем ТТГ – помірної сили, прямий зв'язок ($r = +0,331$, $p < 0,1$); стимульованим рівнем ГР (клонідинова проба) – прямий, середньої сили зв'язок ($r = +0,579$, $p < 0,1$); стимульованим рівнем ГР (інсулінова проба) – прямий, середньої сили зв'язок ($r = +0,547$, $p < 0,1$).

Між стимульованим рівнем ГР (клонідинова проба) та: віком хворого – прямий, помірної сили зв'язок ($r = +0,376$, $p < 0,1$); стимульованим рівнем ГР (інсулінова проба) – високо значимий, прямий, сильний зв'язок ($r = +0,989$, $p < 0,01$).

Між стимульованим рівнем ГР (інсулінова проба) та: віком хворого – прямий, помірної сили зв'язок ($r = +0,388$, $p < 0,1$); ІМТ – зворотний, середньої сили зв'язок ($r = -0,533$, $p < 0,1$).

Проведено регресійний аналіз між рівнем ТТГ та рівнем холестерину в крові, отримані результати висвітлені на рис. 5.9.

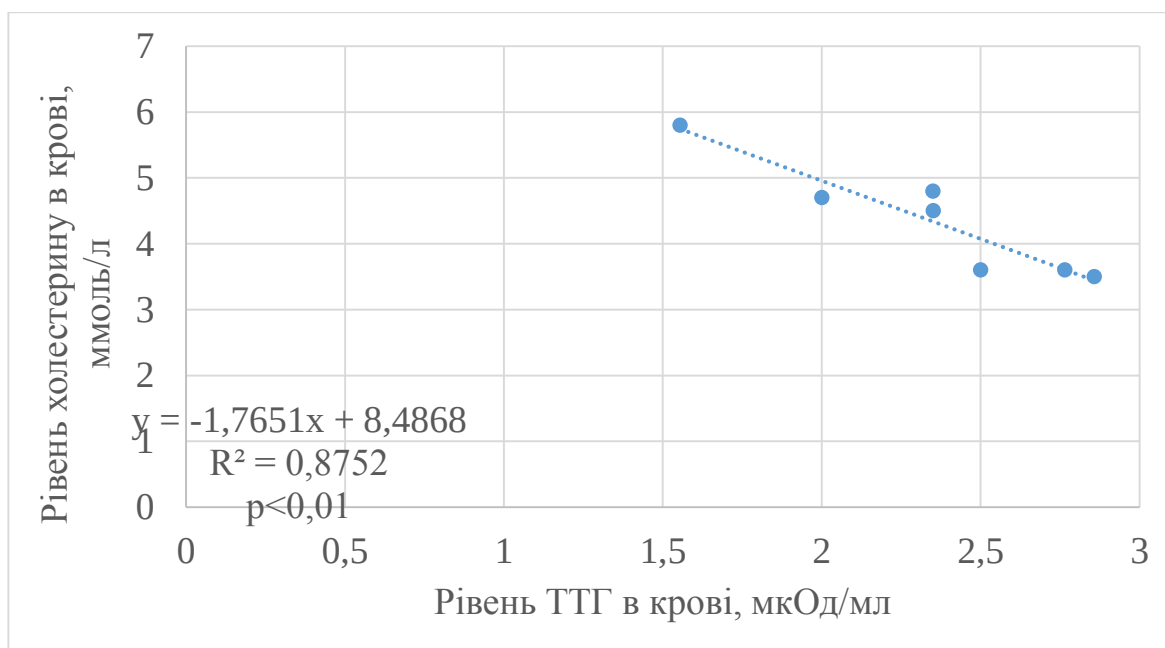


Рис. 5.9. Математична модель залежності рівня холестерину в крові від рівня ТТГ у крові

При аналізі рисунка 5.9 видно, що при підвищенні рівня ТТГ, рівень холестерину в крові знижується, що відображено рівнянням $y = -1,7651x + 8,4868$ ($p < 0,01$) коефіцієнт детермінації (R^2) = 0,8752.

Проведено регресійний аналіз між рівнем іонізованого кальцію в крові та рівнем холестерину, отримані результати висвітлені на рис. 5.10.

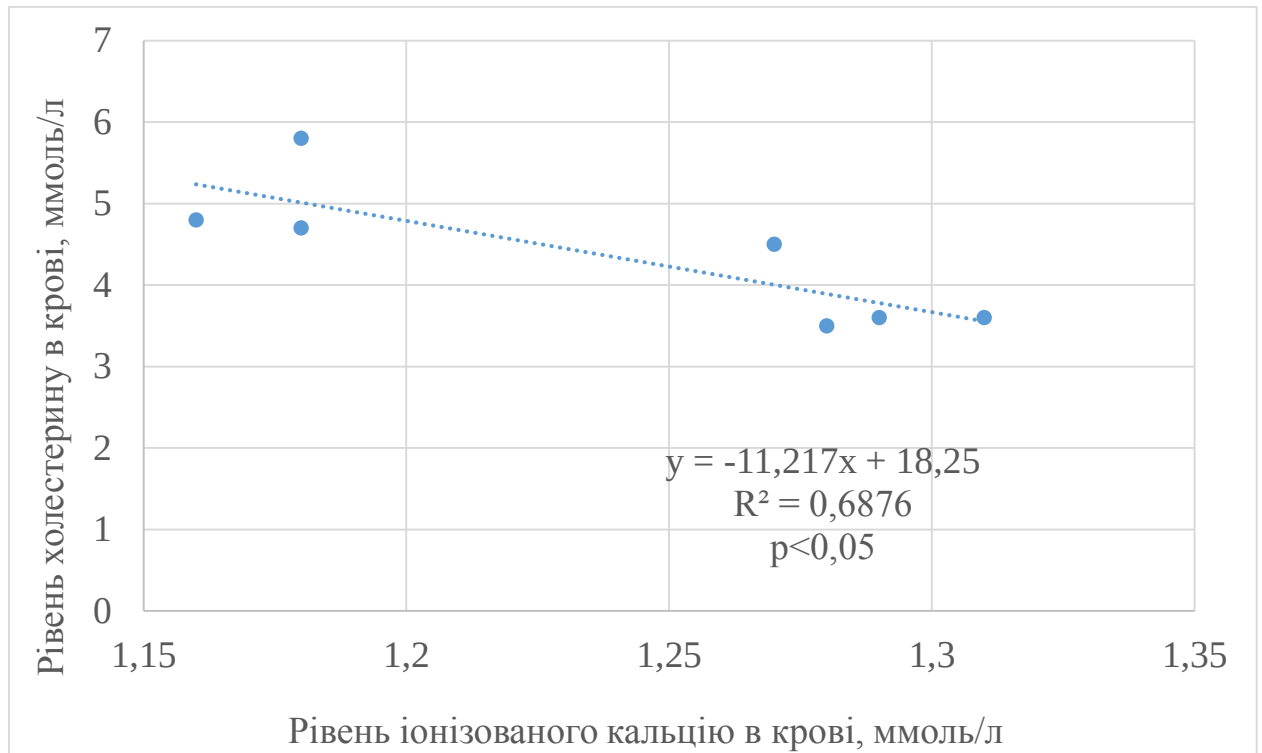


Рис. 5.10. Математична модель залежності рівня холестерину в крові від рівня іонізованого кальцію у крові

При аналізі рисунка 5.10 видно, що при підвищенні рівня іонізованого кальцію в крові, рівень холестерину знижується, що відображено рівнянням $y = -11,217x + 18,25$ ($p < 0,05$) коефіцієнт детермінації (R^2) = 0,6876.

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 (табл. 5.29).

При проведенні кореляційного аналізу видно, що існують кореляційні зв'язки між рівнем віт. D та: показником Ht-SDS – зворотний, помірної сили зв'язок ($r = -0,416$, $p < 0,1$); KB – зворотний, помірної сили зв'язок ($r = -0,403$,

$p < 0,1$); базальним рівнем ГР – прямий, помірної сили зв’язок ($r = +0,301$, $p < 0,1$); віком хворого – зворотний, помірної сили зв’язок ($r = -0,365$, $p < 0,1$).

Таблиця 5.29

**Кореляційні зв’язки між окремими показниками у дітей із
гетерозиготним генотипом G/A+T/C+A/C та ІПН**

Показники	SDS	ІПЧР-1	Кістко- вий вік	ГР база- льний	25(OH)D	ГР (інсулін)
Ht-SDS	0	0	+0,360	-0,286	0	0
Вік	+0,249	+0,703**	+0,962**	-0,553*	-0,365	0
ГР (базальний)	0	0	-0,604**	0	0	0
ІПЧР-1	0	0	0	+0,314	0	+0,254
25(OH)D	-0,416	+0,295	-0,403	+0,301	0	0
ІМТ	0	0	+0,614**	0	0	0
ТТГ	+0,277	0	0	0	+0,284	-0,209

Між ІПЧР-1 та: базальним рівнем ГР – прямий, помірної сили зв’язок ($r = +0,314$, $p < 0,1$); стимульованим рівнем ГР (інсулінова проба) – прямий, слабкий зв’язок ($r = +0,254$, $p < 0,1$); віком хворого – прямий, високо значимий, сильний кореляційний зв’язок ($r = +0,703$, $p < 0,01$).

Між кістковим віком та: Ht-SDS – прямий, помірної сили зв’язок ($r = +0,360$, $p < 0,1$); віком хворого – прямий, високо значимий, сильний кореляційний зв’язок ($r = +0,962$, $p < 0,01$); базальним рівнем ГР – зворотний, середньої сили, високо значимий зв’язок ($r = -0,604$, $p < 0,01$); ІМТ – прямий, середньої сили, високо значимий зв’язок ($r = +0,614$, $p < 0,01$).

Показником Ht-SDS та: віком хворого – прямий, слабкий зв’язок ($r = +0,249$, $p < 0,1$); рівнем ТТГ – прямий, слабкий зв’язок ($r = +0,277$, $p < 0,1$); базальним рівнем ГР – зворотний, слабкий зв’язок ($r = -0,286$, $p < 0,1$).

Між віком хворого та: базальним рівнем ГР – зворотний, середньої сили, значимий зв’язок ($r = -0,553$, $p < 0,05$); стимульованим рівнем ГР (клонідинова проба) – зворотний, слабкий зв’язок ($r = -0,245$, $p < 0,1$).

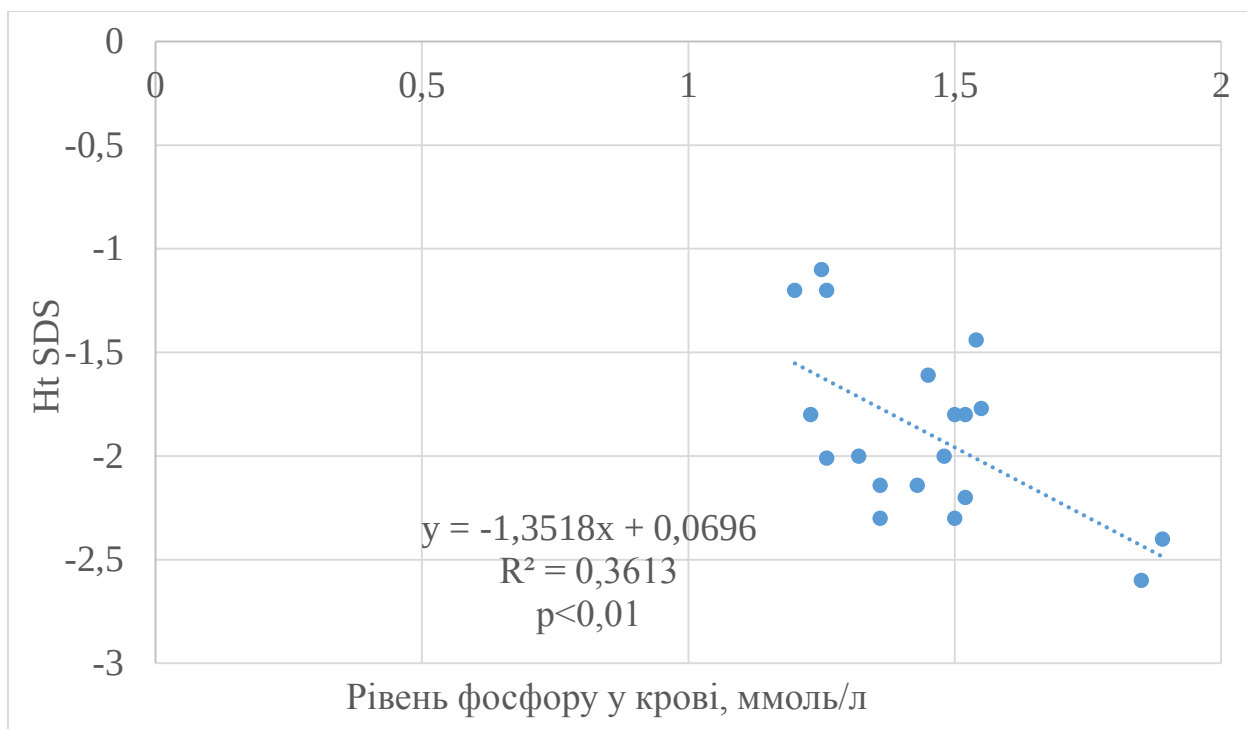


Рис. 5.12. Математична модель залежності показника Ht-SDS від рівня фосфору в крові

При аналізі рисунка 5.13 видно, що підвищення ІМТ супроводжується зростанням кісткового віку, що відображено рівнянням $y = 1,1144x - 10,471$ ($p < 0,01$) коефіцієнт детермінації (R^2) = 0,3775.

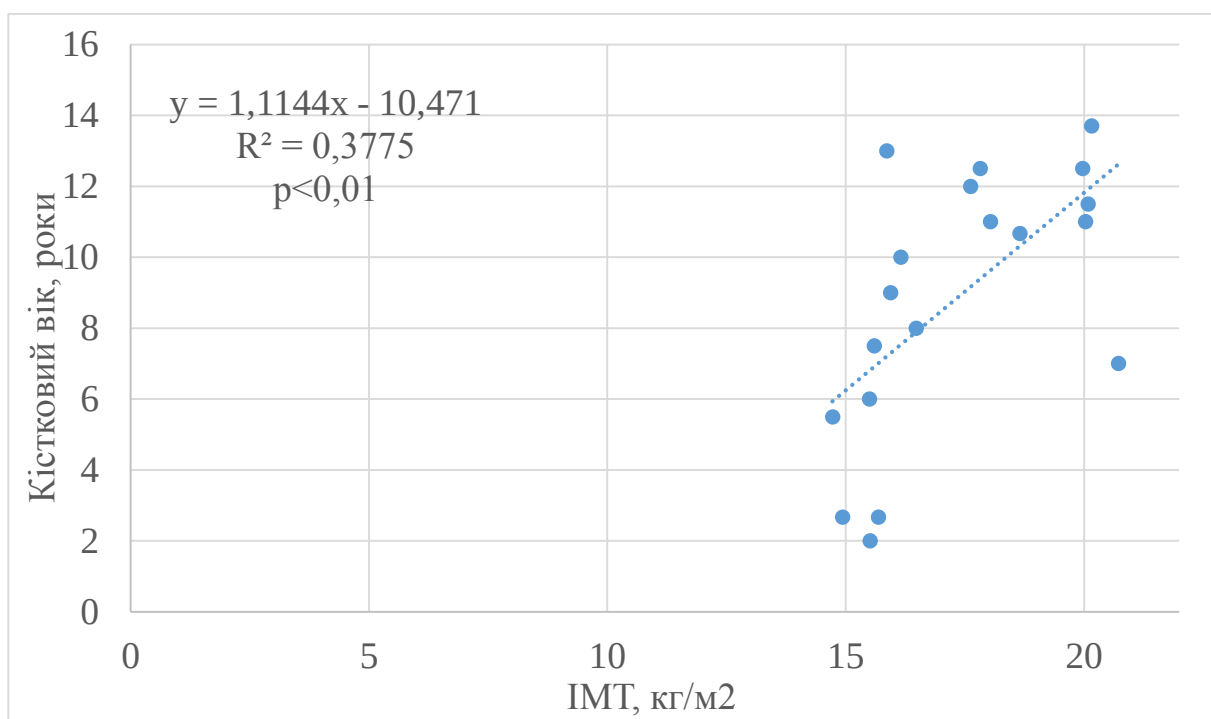


Рис. 5.13. Математична модель залежності кісткового віку від ІМТ

Проведено регресійний аналіз між рівнем креатиніну та показником стимульованого рівня ГР (інсулінова проба) у крові, отримані результати відображені на рис. 5.14.

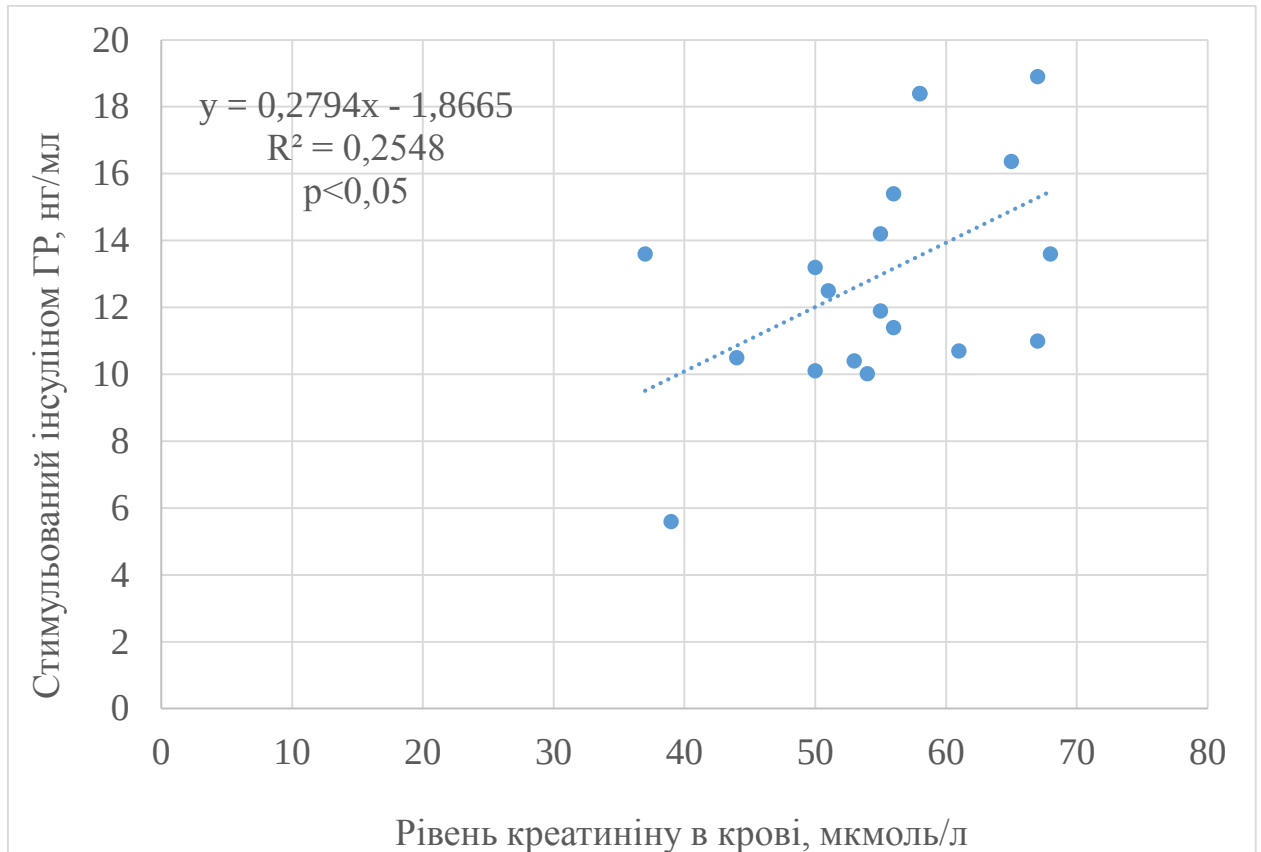


Рис. 5.14. Математична модель залежності стимульованого рівня ГР (інсулінова проба) від рівня креатиніну в крові

При аналізі рисунка 5.14 видно, що підвищення рівня креатиніну в крові супроводжується зростанням стимульованого рівня ГР, що відповідає рівнянню $y = 0,2794x - 1,8665$ ($p < 0,05$) коефіцієнт детермінації (R^2) = 0,2548.

Проведено регресійний аналіз між рівнем віт. D та рівнем холестерину в крові, отримані результати висвітлені на рис. 5.15.

При аналізі рисунка 5.15 видно, що підвищення рівня віт. D у крові супроводжується зниженням вмісту холестерину, що відображено рівнянням $y = -0,019x + 5,9272$ ($p < 0,05$) коефіцієнт детермінації (R^2) = 0,3225.

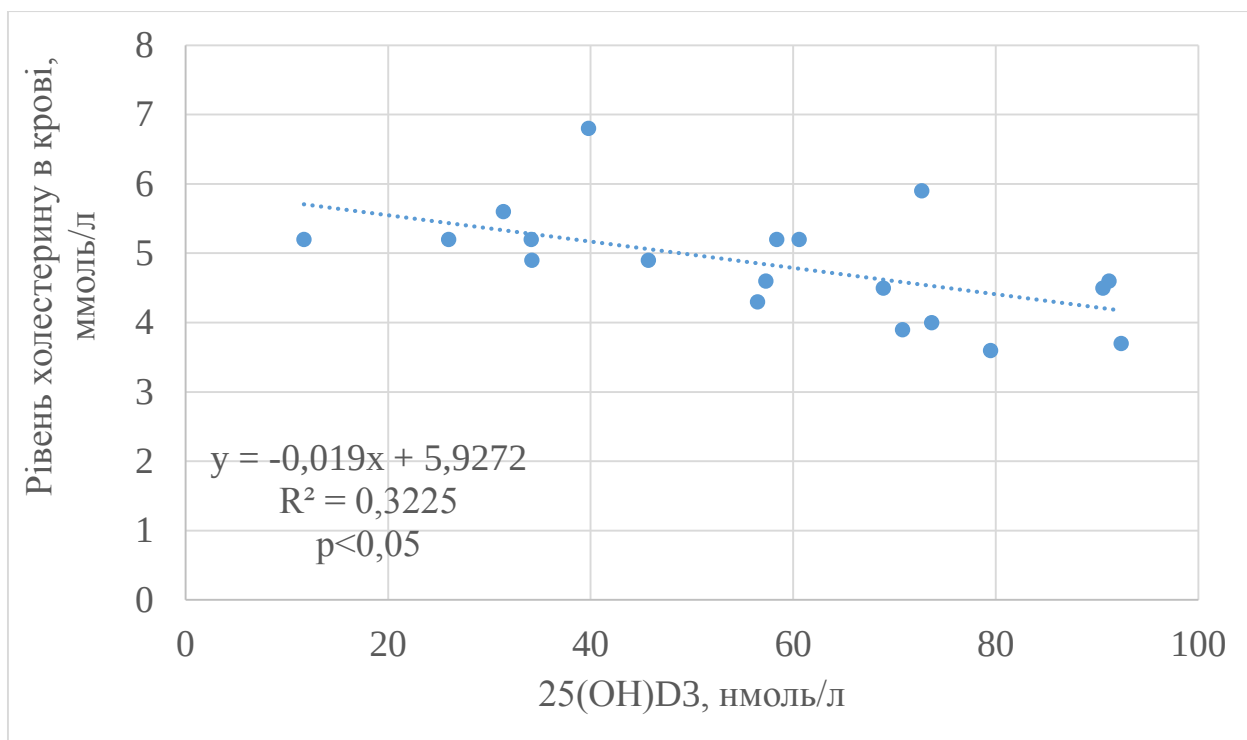


Рис. 5.15. Математична модель залежності рівня холестерину від віт. D у крові

Проведено регресійний аналіз між рівнем ПЧР-1 та кістковим віком, отримані результати висвітлені на рис. 5.16.

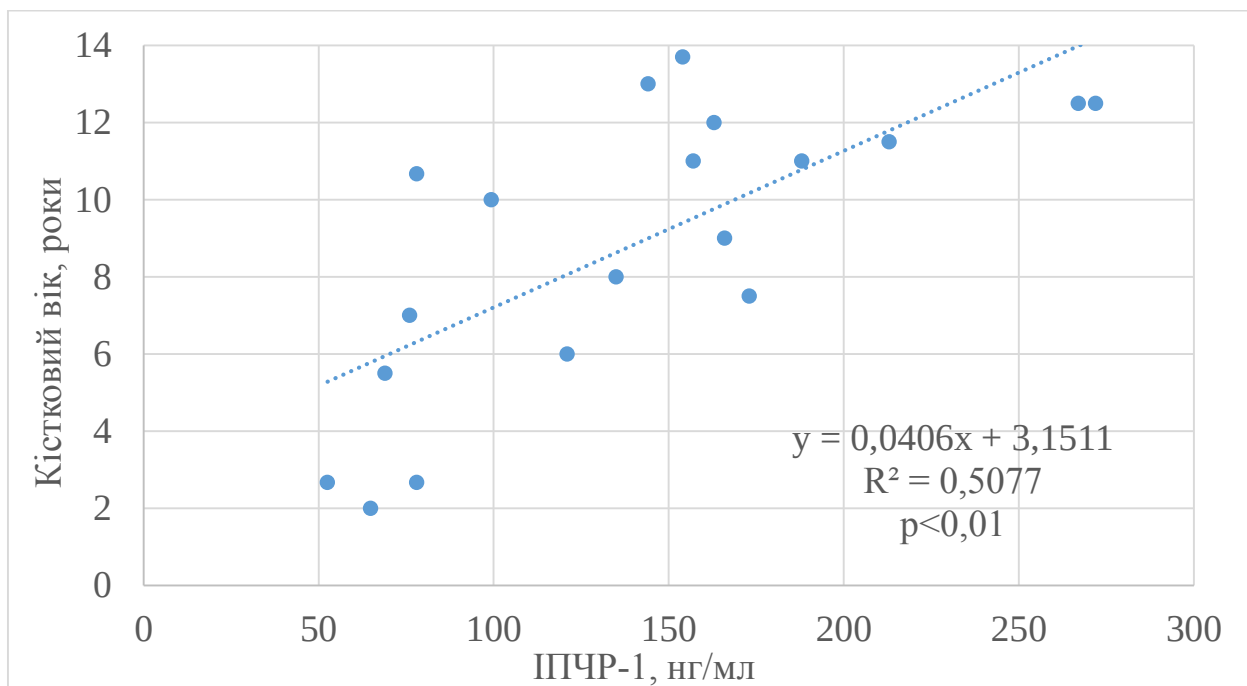


Рис. 5.16. Математична модель залежності кісткового віку від рівня ПЧР-1 у крові

При аналізі рисунка 5.16 видно, що підвищення рівня ПЧР-1 у крові супроводжується зростанням кісткового віку, що відображено рівнянням $y = 0,0406x + 3,1511$ ($p < 0,01$) коефіцієнт детермінації (R^2) = 0,5077.

Проведено регресійний аналіз між рівнем ТТГ та рівнем сироваткового кальцію в крові, отримані результати висвітлені на рис. 5.17.

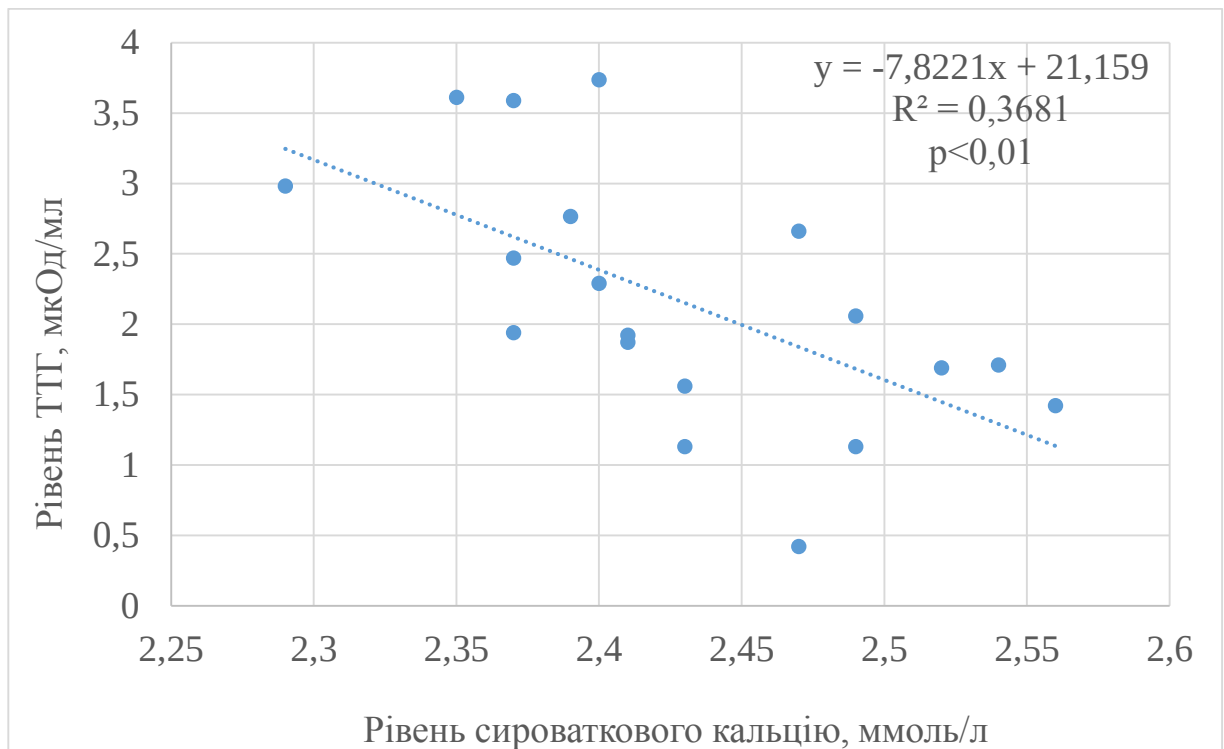


Рис. 5.17. Математична модель залежності рівня ТТГ від рівня сироваткового кальцію у крові

При аналізі рисунка 5.17 видно, що підвищення рівня сироваткового кальцію у крові супроводжується зниженням вмісту ТТГ, що відображено рівнянням $y = -7,8221x + 21,159$ ($p < 0,01$) коефіцієнт детермінації (R^2) = 0,3681.

Зіставлена частота поєднання генотипів по всіх вивчених поліморфних локусах (поліморфізмів BsmI, TaqI та ApaI гена *VDR* та +1245 G/T (rs1800012) гена *COL1A1*) (табл. 5.30).

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)).

Таблиця 5.30

Частота генотипів у дітей із ІПН по трьом поліморфним локусам гена рецептора віт. D (VDR) та поліморфному локусу гена колагену (COL1A1)

№	Генотип	Абс. кількість (%)
1	GGTTCCGT	2 (4,88%)
2	GGTTCCGG	2 (4,88%)
3	GGTTACGT	1 (2,44%)
4	GGTTACGG	1 (2,44%)
5	GATCACGG	12 (29,26%)
6	AACCAAGG	6 (14,63%)
7	AATCAAGG	3 (7,32%)
8	GATCACGT	7 (17,07%)
9	AATCAATT	1 (2,44%)
10	AATCAAGT	3 (7,32%)
11	GATTACGG	1 (2,44%)
12	AACCACGG	1 (2,44%)
13	GACCACGG	1 (2,44%)
	Всього	41 (100%)

Таким чином, при вивченні поліморфізму BsmI у пацієнтів із ідіопатичною низькорослістю та 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%). Патологічні гомозиготи A/A переважали у групі хворих у 3,22 рази, порівняно

із контрольною групою. Носійство патологічної алелі А поліморфного локусу rs1544410 BsmI гена *VDR* достовірно асоціюється з ризиком розвитку ІПН OR=2,5,16 (95%CI 2,68-9,95; $p<0,01$). У дітей-гомозигот А/А виявлено дефіцит віт. D, а в дітей-гетерозигот G/A виявлено його недостатність.

У пацієнтів із ІПН та за наявності гетерозиготного поліморфізму T/C ризик достовірно високий OR=6,41 (95%CI 2,49-16,49); $p<0,01$; при патологічному варіанті C/C – ризик ІПН зростає, але не достовірно OR=2,04 (95%CI 0,61-6,81; $p=0,25$). У групі пацієнтів переважали гетерозиготи T/C (63,42%). Носійство патологічної алелі С поліморфного локусу rs731236 TaqI гена *VDR* достовірно асоціюється з ризиком розвитку ІПН OR=3,89 (95%CI 2,01-7,49; $p<0,01$). У дітей-гомозигот T/T виявлено дефіцит віт. D, а в дітей-гомозигот C/C та гетерозигот T/C виявлено його недостатність.

У пацієнтів із ІПН та за 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%). Носійство патологічної алелі С поліморфного локусу ApaI (rs7975232) гена *VDR* асоціюється з ризиком розвитку ІПН, але не достовірно OR=1,13 (95%CI 0,61-2,08; $p=0,70$). У дітей із гомозиготними генотипом C/C виявлено дефіцит віт. D, а в дітей-гетерозигот C/A – його недостатність.

У пацієнтів із ІПН та за наявності гетерозиготного поліморфізму G/T гена COL1A1 ризик високий, але не достовірний OR=1,51 (95%CI 0,59-3,79; $p=0,38$); при патологічному варіанті T/T – 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 нормальні гомозиготи G/G (65,85%). 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; $p=0,22$). У дітей із патологічним гетерозиготним генотипом G/T виявлено дефіцит віт. D, а в дітей-гомозигот G/G та T/T – недостатність віт. D.

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)).

При проведенні кореляційного у дітей із поєднанням A/A(BsmI) +C/C (TaqI) + A/A (ApaI) гена VDR +G/G (ген COL1A1) та ІПН виявлено кореляційні зв'язки між рівнем віт. D та показниками Ht-SDS, стимульованим рівнем ГР та ІПЧР-1; між показником ІПЧР-1 та базальним рівнем ГР, кістковим віком, стимульованим рівнем ГР.

При проведенні кореляційного у дітей із поєднанням G/A (BsmI) + T/C (TaqI) + A/ C (ApaI) гена VDR + G/G (ген COL1A1) та ІПН виявлено кореляційні зв'язки між рівнем віт. D та кістковим віком, рівнем кальцію іонізованого в крові, базальним рівнем ГР у крові, ІПЧР-1; між показником ІПЧР-1 та кістковим віком, базальним рівнем ГР у крові.

Вивчено наявність кореляційних зв'язків між окремими показниками у дітей із поєднанням генотипів G/A+T/C+A/C (поліморфізмів BsmI, TaqI та ApaI відповідно) та генотипом G/T (поліморфізму +1245 G/T гена COL1A1) із ІПН. Існує кореляційний зв'язок між рівнем віт. D та показником Ht-SDS, кістковим віком, базальним та стимульованим рівнем ГР, рівнем ІПЧР-1; між рівнем ІПЧР-1 та показником Ht-SDS, кістковим віком, рівнем стимульованого ГР.

Результати власних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Ризничук МО. Поліморфізм +1245G>T гена COL1A1 у дітей із ідіопатичною низькорослістю. Вісник проблем біології і медицини. 2024. Вип. 3 (174). 367-374.
2. 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>
3. 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>
 4. Ryznychuk M, Bolshova O, Kvachenjuk D, Sprinchuk N, Malinovska T. Genetic features of children with idiopathic short stature. WiadLek. 2023; 76(2): 320-325. doi: 10.36740/Wied.Lek202302111
 5. 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.
 6. Ризничук М, Большова О. Показники росту та вміст вітаміну D у дітей з ідіопатичним 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>
 7. 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
 8. 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.
 9. 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.

10. 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.
11. 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 66-68.
12. Ризничук МО. Обмін вітаміну Д 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.

РОЗДІЛ VI

УЧАСТЬ ПОЛІМОРФІЗМІВ ГЕНА *VDR* ТА *COL1A1* У РОЗВИТКУ СИНДРОМА БІОЛОГІЧНО НЕАКТИВНОГО ГОРМОНА РОСТУ

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).

6.1. Аналіз поліморфізму гена *VDR* BsmI (rs1544410) у дітей із СБНГР та його вплив на гормональні, біохімічні та ауksологічні показники

Для з'ясування ролі поліморфізму гена *VDR* BsmI (rs1544410) при СБНГР у досліджуваних дітей проаналізовано розподіл генотипів у пацієнтів та контрольної групи (табл. 6.1.).

Таблиця 6.1

Розподіл генотипів у дітей із СБНГР та здорової когорти

	Пацієнти з СБНГР, n (%)	Контроль, n (%)	OR (95% CI)	p
G/G	4 (23,53%)	31 (66,00%)	0,16 (0,04-0,57)	<0,01
G/A	7 (41,18%)	11 (23,40%)	2,29 (0,71-7,44)	=0,17
A/A	6 (35,29%)	5 (10,60%)	4,58 (1,18-17,85)	<0,05
Всього	17 (100%)	47 (100%)	-	-

У пацієнтів із СБНГР та 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%). У той же час у дітей із СБНГР кількість гомозигот G/G була у 2,8 рази нижчою, порівняно з контролем. Патологічні гомозиготи A/A переважали у групі хворих у 3,3 рази, порівняно із контрольною групою.

Також вивчено розподілення частот алелів даного поліморфізму в дітей із СБНГР (табл. 6.2).

Таблиця 6.2

Частоти алелів А та G у дітей із СБНГР

Група	Алелі	Абс. кількість	Частота	OR (95% CI)	p
Пацієнти з СБНГР	A	19	0,5588	4,40 (1,19-10,13)	<0,01
	G	15	0,4412	0,23 (0,09-0,52)	<0,01
Контроль	A	21	0,2234	-	-
	G	73	0,7766		

При аналізі алелей у пацієнтів із СБНГР отримані наступні дані: носійство патологічної алелі А 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 А (pA = 0,5588). Частота мінорного алеля G у пацієнтів (qG = 0,4412) в 1,76 рази нижча, ніж у групі здорових (qG = 0,7766).

Співвідношення частот алелів (pG = 0,4412, qA = 0,5588) практично не відрізняється від співвідношення 1 : 1, що свідчить про збереження частоти алелів в українській популяції.

Частоти алелів у пацієнтів із СБНГР відрізнялися від контрольної групи, але розподіл генотипів відповідав рівновазі Харді-Вайнберга (табл. 6.3).

Таблиця 6.3

Перевірка виконання закону Харді-Вайнберга у пацієнтів із СБНГР для частот генотипів поліморфізму гена *VDR BsmI* (rs1544410)

Генотип	G/A, n (%)	G/G, n (%)	A/A, n (%)	χ^2
Пацієнти з СБНГР (наявний генотип)	7 (41,18%)	4 (23,53%)	6 (35,29%)	0,46 (p=0,50)
Пацієнти з СБНГР (очікуваний генотип)	8,38 (49,31%)	3,31 (19,46%)	5,31 (31,23%)	
Контроль (наявний генотип)	11 (23,40%)	31 (66,00%)	5 (10,60%)	4,98 (p=0,03)
Контроль (очіку- ваний генотип)	16,31 (34,70%)	28,35 (60,31%)	2,35 (4,99%)	

Вивчено вплив поліморфізму *VDR BsmI* (rs1544410) на показники зросту в дітей СБНГР (табл. 6.4).

Таблиця 6.4

Вплив поліморфізму *BsmI* (rs1544410) гена *VDR* на показники зросту в дітей із СБНГР

Значення	Генотип		
	<i>BsmI</i> (rs1544410), N = 17		
	G/A	G/G	A/A
Ht-SDS зросту	-1,94±0,63	-2,39±0,64	-2,75±0,54
ГР, базальний, нг/мл	1,49±0,20	0,78±0,01	0,21±0,01
Рівень ГР після стимуляційної проби із клонідином, нг/мл	16,80±0,64	16,72±0,73	15,46±0,66

Значення	Генотип		
	BsmI (rs1544410), N = 17		
	G/A	G/G	A/A
25(OH)D, нмоль/л	49,54±1,66	48,15±1,93	51,61±2,02
ПЧР-1, нг/мл	61,01±2,30	71,7±1,42	80,33±3,08
ТТГ, мкОд/мл	2,73±0,42	2,09±0,06	1,84±0,08

При аналізі таблиці 6.4 виявлено, що показник Ht-SDS зросту практично не відрізнявся у дітей із різними поліморфними варіантами BsmI. Базальний рівень ГР був нормальним у всіх досліджуваних. Стимульований рівень ГР був нормальним у всіх досліджуваних групах, але найнижчим рівень траплявся у патологічних гомозигот A/A.

У дітей гетерозигот G/A та гомозигот G/G виявлено дефіцит віт. D, а в дітей гомозигот A/A – його недостатність. Рівень ПЧР-1 у всіх дітей низьким, але у дітей гетерозигот G/A він був найнижчим. Рівень ТТГ був у межах норми у всіх дітей та практично не відрізнявся, незалежно від генотипу.

Вивчено вплив поліморфізму BsmI (rs1544410) гена VDR на деякі біохімічні показники крові (табл. 6.5).

Таблиця 6.5

Вплив поліморфізму BsmI (rs1544410) гена VDR на окремі біохімічні показники сироватки крові в дітей із СБНГР

Значення	Генотип		
	BsmI (rs1544410), N = 17		
	G/A	G/G	A/A
Кальцій загальний, ммоль/л	2,44±0,01	2,48±0,11	2,43±0,07

Значення	Генотип		
	BsmI (rs1544410), N = 17		
	G/A	G/G	A/A
Кальцій іонізований, ммоль/л	1,20±0,05	1,25±0,08	1,66±0,07
Фосфор, ммоль/л	1,56±0,02	1,47±0,03	1,56±0,03
Креатинін, мкмоль/л	52,71±1,38	48,00±1,48	42,46±1,78
Сечовина, ммоль/л	4,24±0,66	3,43±0,13	3,07±0,13
Холестерин, ммоль/л	4,27±0,66	4,20±0,12	3,69±0,15

Як видно із таблиці 6.5 із досліджувани показники знаходилися в межах норми.

6.2. Поліморфізм гена рецептора віт. D TaqI (rs731236) та його вплив на гормональні, біохімічні та ауksологічні показники у дітей із СБНГР

Для вияснення ролі поліморфізму гена VDR TaqI (rs731236) за умов СБНГР у обстежених дітей проаналізовано розподіл генотипів (табл. 6.6).

Таблиця 6.6

Розподіл генотипів у дітей із СБНГР та практично здорових дітей

Генотип	Пацієнти з СБНГР, n (%)	Контроль, n (%)	OR (95% CI)	p
T/T	4 (23,53%)	32 (68,10%)	0,14 (0,04-0,52)	<0,01
T/C	7 (41,18%)	10 (21,30%)	2,59 (0,78-8,53)	=0,12
C/C	6 (35,29%)	5 (10,60%)	4,58 (1,18-17,85)	<0,05
Всього	17 (100%)	47 (100%)	-	-

У пацієнтів із СБНГР та за наявності генотипу Т/Т ризик розвитку даної патології достовірно знижується, $OR=0,14$ (95%CI 0,04-0,52); $p<0,01$); при патологічному варіанті С/С – ризик СБНГР достовірно зростає $OR=4,58$ (95%CI 1,18-17,85; $p<0,05$). У групі пацієнтів переважали гетерозиготи Т/С (41,18%), а у контрольній групі – гомозиготи Т/Т (68,10%). У той же час у дітей із СБНГР кількість гомозигот Т/Т була у 2,89 рази нижчою, порівняно з контрольною групою. Патологічні гомозиготи С/С переважали у групі хворих у 3,33 рази.

Також проаналізовано розподілення частот алелів даного поліморфізму в пацієнтів із СБНГР та контрольній групі (табл. 6.7).

Таблиця 6.7

Частоти алелів Т та С у дітей із СБНГР

Група	Алелі	Абс. кількість	Частота	OR (95% CI)	p
Пацієнти з СБНГР	Т	15	0,4412	0,21 (0,09-0,49)	<0,01
	С	19	0,5588	4,69 (2,03-10,84)	<0,01
Контроль	Т	74	0,7872	-	-
	С	20	0,2128		

При аналізі алелей у пацієнтів із СБНГР отримані наступні дані: носійство патологічної алелі С 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 в групі досліджуваних є алель С ($pC = 0,5588$), що у 2,6 рази вище, ніж у контрольній групі. Частота мінорного алеля Т у пацієнтів ($qT = 0,4412$) в 1,78 рази нижче, ніж у групі здорових ($qC = 0,7872$).

Співвідношення частот алелів ($pT = 0,4412$, $qC = 0,5588$) практично не відрізняється від співвідношення 1 : 1, що свідчить про збереження частоти алелів в українській популяції.

Частоти алелів у пацієнтів із СБНГР відрізнялися від контрольної групи, але розподіл генотипів відповідав рівновазі Харді-Вайнберга (табл. 6.8).

Таблиця 6.8

Перевірка виконання закону Харді-Вайнберга у пацієнтів із СБНГР для частот генотипів поліморфізму гена VDR TaqI (rs731236)

Генотип	T/T, n (%)	T/C, n (%)	C/C, n (%)	χ^2
Пацієнти з СБНГР (наявний генотип)	4 (23,53%)	7 (41,18%)	6 (35,29%)	0,46 (p=0,50)
Пацієнти з СБНГР (очікуваний генотип)	3,31 (19,46%)	8,38 (49,31%)	5,31 (31,23%)	
Контроль (наявний генотип)	32 (68,10%)	10 (21,30%)	5 (4,53%)	6,26 (p=0,01)
Контроль (очіку- ваний генотип)	29,13 (61,97%)	15,74 (33,50%)	5,00 (4,53%)	

Вивчено вплив поліморфізму VDR TaqI (rs731236) на показники зросту в дітей із СБНГР (табл. 6.9).

Таблиця 6.9

Вплив поліморфізму TaqI (rs731236) гена VDR на показники зросту в дітей із СБНГР

Значення	Генотип		
	TaqI (rs731236), N = 17		
	T/T	C/C	T/C
SDS зросту	-2,39±0,63	-2,85±0,45	-1,85±0,55
ГР, базальний, нг/мл	0,78±0,01	0,32±0,02	1,40±0,02
Рівень ГР після стимуляційної проби із клонідином, нг/мл	16,72±0,73	16,50±0,67	15,91±0,64

Значення	Генотип		
	TaqI (rs731236), N = 17		
	T/T	C/C	T/C
25(OH)D, нмоль/л	48,15±1,93	42,62±1,68	57,24±1,64
ПЧР-1, нг/мл	71,70±1,42	75,83±2,49	64,87±3,07
ТТГ, мкОд/мл	2,09±0,06	1,83±0,11	2,61±0,05

При аналізі таблиці 6.9 виявлено, що показник Ht-SDS зросту практично не відрізнявся у дітей із різними поліморфними варіантами TaqI.

Базальний рівень ГР був нормальним у всіх досліджуваних дітей. Стимульований рівень ГР був нормальним у всіх обстежених дітей та практично не відрізнявся.

У дітей гомозигот T/T та C/C виявлено дефіцит віт. D, а в дітей гетерозигот T/C – його недостатність.

Рівень ПЧР-1 у всіх дітей був низьким, але у дітей-гетерозигот T/C він був найнижчим. Рівень ТТГ був у межах норми у всіх дітей та практично не відрізнявся, незалежно від генотипу.

Вивчено вплив поліморфізму TaqI (rs731236) гена VDR на деякі біохімічні показники крові (табл. 6.10).

Таблиця 6.10

Вплив поліморфізму TaqI (rs731236) гена VDR на окремі біохімічні показники сироватки крові в дітей із СБНГР

Значення	Генотип		
	TaqI (rs731236), N = 17		
	T/T	T/C	C/C
Кальцій загальний, ммоль/л	2,48±0,11	2,44±0,01	2,43±0,09
Кальцій іонізований, ммоль/л	1,25±0,08	1,18±0,05	1,20±0,07

Значення	Генотип		
	TaqI (rs731236), N = 17		
	T/T	T/C	C/C
Фосфор, ммоль/л	1,47±0,03	1,52±0,13	1,55±0,03
Креатинін, мкмоль/л	48,00±1,48	54,43±1,47	48,50±1,56
Сечовина, ммоль/л	3,43±0,13	4,06±0,46	4,43±0,87
Холестерин, ммоль/л	4,20±0,12	4,43±0,66	4,23±0,67

Як видно із таблиці 6.10. усі досліджувані показники знаходилися в межах норми.

6.3. Вивчення поліморфізму гена VDR ApaI (rs7975232) та його впливу на гормональні, біохімічні та ауksологічні показники у дітей із СБНГР

Для вияснення ролі поліморфізму гена VDR ApaI (rs7975232) при СБНГР у досліджуваних дітей вивчено розподіл генотипів у пацієнтів та контрольної групи (табл. 6.11).

Таблиця 6.11

Розподіл генотипів у дітей із СБНГР та контрольної групи

	Пацієнти з ІПН, n (%)	Контроль, n (%)	OR (95% CI)	p
C/C	3 (17,65%)	8 (17,00%)	1,05 (0,24-4,50)	=0,95
C/A	10 (58,82%)	18 (38,31%)	2,30 (0,74-7,13)	=0,15
A/A	4 (23,53%)	21 (44,70%)	0,38 (0,11-1,34)	=0,13
Всього	17 (100%)	47 (100%)	-	-

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 ризик підвищується, але не достовірно $OR=2,30$ (95%CI 0,74-7,13); $p=0,15$; при патологічному варіанті С/С– ризик розвитку СБНГР у нашому дослідженні підвищується, але не достовірно $OR=1,05$ (95%CI 0,24-4,50; $p=0,95$).

У групі пацієнтів переважали гетерозиготи С/А (58,82%), а в контрольній групі – гомозиготи А/А (44,70%). У той же час у дітей із СБНГР кількість патологічних гомозигот С/С практично не відрізнялася від контрольної групи. Гомозиготи А/А переважали у групі контролю у 1,90 рази, порівняно із досліджуваною групою.

Далі вивчено розподілення частот алелів даного поліморфізму в дітей із СБНГР (табл. 6.12.)

Таблиця 6.12

Частоти алелів А та С у дітей із СБНГР

Група	Алелі	Абс. кількість	Частота	OR (95% CI)	Р
Пацієнти з СБНГР	А	18	0,5294	0,64 (0,29-1,41)	=0,27
	С	16	0,4706	1,57 (0,71-3,47)	=0,27
Контроль	А	60	0,6383	-	-
	С	34	0,3617		

При аналізі алелей у пацієнтів із СБНГР отримані наступні дані: носійство патологічної алелі С поліморфного локусу *ApaI* (rs7975232) гена *VDR* асоціюється з ризиком розвитку СБНГР, але не достовірно $OR=1,57$ (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 ($q_C = 0,3617$).

Співвідношення частот алелів ($p_A = 0,5294$, $q_C = 0,4706$) практично не відрізняється від співвідношення 1 : 1, що свідчить про збереження частоти алелів в українській популяції.

Частоти алелів у пацієнтів із СБНГР відрізнялися від контрольної групи, але розподіл генотипів відповідав рівновазі Харді-Вайнберга (табл. 6.13).

Таблиця 6.13

Перевірка виконання закону Харді-Вайнберга у пацієнтів із СБНГР для частот генотипів поліморфізму гена *VDR* *ApaI* (rs7975232)

Генотип	C/A, n (%)	C/C, n (%)	A/A, n (%)	Хі- квадрат
Пацієнти з СБНГР (наявний генотип)	10 (58,82%)	3 (17,65%)	4 (23,53%)	$\chi^2=0,55$ $p=0,46$
Пацієнти з СБНГР (очікуваний генотип)	8,47 (49,83%)	3,76 (22,15%)	4,76 (28,03%)	
Контроль (наявний генотип)	18 (38,31%)	8 (17,00%)	21 (44,70%)	$\chi^2=1,37$ $p=0,24$
Контроль (очіку- ваний генотип)	21,70 (46,17%)	6,15 (13,08%)	19,15 (40,74%)	

Вивчено вплив поліморфізму *VDR* *ApaI* (rs7975232) на показники зросту в дітей із СБНГР (табл. 6.14).

Таблиця 6.14

Вплив поліморфізму *ApaI* (rs7975232) гена *VDR* на показники зросту в дітей із СБНГР

Значення	Генотип		
	<i>ApaI</i> (rs7975232), N = 17		
	C/C	C/A	A/A
SDS зросту	-2,50±0,37	-2,04±0,63	-2,93±0,59

Значення	Генотип		
	ApaI (rs7975232), N = 17		
	C/C	C/A	A/A
ГР, базальний, нг/мл	0,13±0,03	0,78±0,07	0,16±0,05
Рівень ГР після стимуляційної проби із клонідином, нг/мл	11,75±0,34	17,13±0,65	17,67±0,72
25(OH)D, нмоль/л	32,10±2,69	54,19±1,61	52,69±2,11
ПЧР-1, нг/мл	83,17±5,62	59,26±2,13	88,58±3,03
ТТГ, мкОд/мл	1,76±0,09	2,48±0,06	1,85±0,11

При аналізі таблиці 6.14. виявлено, що показник Ht-SDS зросту практично не відрізнявся у дітей із різними поліморфізмами ApaI.

Базальний рівень ГР був межах норми у всіх пацієнтів.

Стимульований рівень ГР був нормальним у всіх досліджуваних, але найнижчим був у дітей-гомозигот C/C.

У дітей із гомозиготним генотипом C/C виявлено дефіцит віт.D, а в дітей гетерозигот C/Ата гомозигот А/А – його недостатність.

Рівень ПЧР-1 у всіх дітей був низьким, але у дітей гетерозигот C/A був найнижчим серед всіх досліджуваних. Рівень ТТГ був у межах норми у всіх дітей та практично не відрізнявся, незалежно від генотипу.

Вивчено вплив поліморфізму ApaI (rs7975232)гена VDR на деякі біохімічні показники крові (табл. 6.15).

Таблиця 6.15

Вплив поліморфізму ApaI (rs7975232) гена VDR на окремі біохімічні показники сироватки крові в дітей із СБНГР

Значення	Генотип		
	ApaI (rs7975232), N = 17		
	C/C	C/A	A/A
Кальцій загальний, ммоль/л	2,46±0,15	2,44±0,12	2,44±0,07

Значення	Генотип		
	ApaI (rs7975232), N = 17		
	C/C	C/A	A/A
Кальцій іонізований, ммоль/л	1,22±0,01	1,22±0,05	1,15±0,05
Фосфор, ммоль/л	1,53±0,03	1,50±0,23	1,65±0,19
Креатинін, мкмоль/л	47,33±0,97	50,10±0,43	56,05±1,92
Сечовина, ммоль/л	4,27±0,12	4,08±0,10	3,78±0,39
Холестерин, ммоль/л	4,63±0,65	4,10±0,82	4,58±0,69

Як видно із таблиці 6.15. всі досліджувані показники знаходилися в межах норми.

6.4. Аналіз впливу поліморфізму гена колагену першого типу *COL1A1* +1245 G/T (rs1800012) та його впливу на гормональні, біохімічні та ауksологічні показники у дітей із СБНГР

Для визначення ролі поліморфізму гена *COL1A1* +1245 G/T (rs1800012) при СБНГР у досліджуваних дітей вивчено розподіл генотипів у пацієнтів та контрольної групи (табл. 6.16).

Таблиця 6.16

Розподіл генотипів у дітей із СБНГР та контрольної групи

	Пацієнти з СБНГР, n (%)	Контроль, n (%)	OR (95% CI)	p
G/G	11 (64,71%)	39 (76,50%)	0,56 (0,17-1,85)	=0,34
G/T	6 (35,29%)	12 (23,50%)	1,77 (0,54-5,81)	=0,34
T/T	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Всього	17 (100%)	51 (100%)	-	-

У пацієнтів із СБНГР та 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%). У той же час у дітей із СБНГР та в контролі гомозигот T/T не виявлено. Гетерозиготи G/T переважали у групі пацієнтів у 1,5 рази, порівняно із контролем.

Далі вивчено розподілення частот алелів даного поліморфізму в дітей із СБНГР (табл. 6.17).

Таблиця 6.17

Частоти алелів Т та G у дітей із СБНГР

Група	Алелі	Абс. кількість	Частота	OR (95% CI)	p
Пацієнти з СБНГР	T	6	0,1765	1,61 (0,55-4,68)	=0,38
	G	28	0,8235	0,62 (0,21-1,81)	=0,38
Контроль	T	12	0,1176	-	-
	G	90	0,8824		

При аналізі алелей у пацієнтів із СБНГР отримані наступні дані: носійство патологічної алелі T 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 ($pG = 0,8235$). Частота мінорного алеля T у пацієнтів ($qT = 0,1765$) не відрізнялася від групи контролю ($qT = 0,1176$).

Співвідношення частот алелів ($pG = 0,8235$, $qT = 0,1765$) різко відрізняється від співвідношення 1 : 1, що свідчить про порушення частоти алелів в українській популяції. Це може бути пов'язане із маленькою

вибіркою, рідкістю захворювання та особливостями його етіопатогенезу (виражена генетична патологія).

Частоти алелів у пацієнтів із СБНГР відрізнялися від контрольної групи, але розподіл генотипів відповідав рівновазі Харді-Вайнберга (табл. 6.18).

Таблиця 6.18

Перевірка виконання закону Харді-Вайнберга у пацієнтів із СБНГР для частот генотипів поліморфізму гена *COL1A1* +1245 G/T (rs1800012)

Генотип	G/T, n (%)	G/G, n (%)	T/T, n (%)	Хі- квадрат
Пацієнти з СБНГР (наявний генотип)	6 (35,29%)	11 (64,71%)	0 (0%)	$\chi^2=0,781$ $p=0,38$
Пацієнти з СБНГР (очікуваний генотип)	4,94 (29,07%)	11,53 (67,82%)	0,53 (3,11%)	
Контроль (наявний генотип)	12 (23,50%)	39 (76,50%)	0 (0%)	$\chi^2=0,91$ $p=0,34$
Контроль (очіку- ваний генотип)	10,59 (20,76%)	39,71 (77,85%)	0,71 (1,38%)	

Вивчено вплив поліморфізму +1245 G/T (rs1800012) гена *COL1A1* на показники зросту в дітей із СБНГР (табл. 6.19).

Таблиця 6.19

Вплив поліморфізму +1245 G/T (rs1800012) гена *COL1A1* на показники зросту в дітей із СБНГР

Значення	Генотип		
	+1245 G/T (rs1800012), N = 17		
	G/G	G/T	T/T
SDS зросту	-2,45±0,59	-2,03±0,74	0±0,00
ГР, базальний, нг/мл	0,97±0,08	0,69±0,05	0±0,00

Значення	Генотип		
	+1245 G/T (rs1800012), N = 17		
	G/G	G/T	T/T
Рівень ГР після стимуляційної проби із клонідином, нг/мл	17,51±0,72	14,11±0,36	0±0,00
25ОН віт. D, нмоль/л	54,99 ±1,76	40,85±1,43	0±0,00
ІПЧР-1, нг/мл	64,62±2,84	80,85±1,29	0±0,00
ТТГ, мкОд/мл	1,94±0,98	2,54±0,42	0±0,00

При аналізі таблиці 6.19 виявлено, що показник Ht-SDS зросту практично не відрізнявся у дітей із різними поліморфізмами +1245 G/T (rs1800012).

Базальний рівень ГР знаходився в межах норми у всіх пацієнтів.

Стимульований рівень ГР був нормальним у всіх досліджуваних.

У дітей із патологічним гетерозиготним генотипом G/T виявлено дефіцит віт.D, а в дітей гомозигот G/G— недостатність віт. D.

Рівень ІПЧР-1 у всіх дітей був низьким, але у дітей гомозигот G/G був найнижчим. Рівень ТТГ був у межах норми у всіх дітей та практично не відрізнявся, незалежно від генотипу.

Вивчено вплив поліморфізму +1245 G/T (rs1800012) гена *COL1A1* на деякі біохімічні показники крові (табл. 6.20).

Таблиця 6.20

Вплив поліморфізму +1245 G/T (rs1800012) гена *COL1A1* на окремі біохімічні показники сироватки крові в дітей із СБНГР

Значення	Генотип		
	+1245 G/T (rs1800012), N = 17		
	G/G	G/T	T/T
Кальцій загальний, ммоль/л	2,42±0,09	2,49±0,01	0±0,00

Значення	Генотип		
	+1245 G/T (rs1800012), N = 17		
	G/G	G/T	T/T
Кальцій іонізований, ммоль/л	1,18±0,06	1,24±0,08	0±0,00
Фосфор, ммоль/л	1,56±0,20	1,53±0,23	0±0,00
Креатинін, мкмоль/л	47,27±1,60	57,83±0,75	0±0,00
Сечовина, ммоль/л	3,93±0,09	4,25±0,07	0±0,00
Холестерин, ммоль/л	4,25±0,79	4,40±0,08	0±0,00

Як видно із таблиці 6.20. із досліджувани показники знаходилися в межах норми.

Проведено регресійний аналіз між показниками базального рівня ГР та рівнем віт. D у крові, отримані результати висвітлені на рис. 6.1.

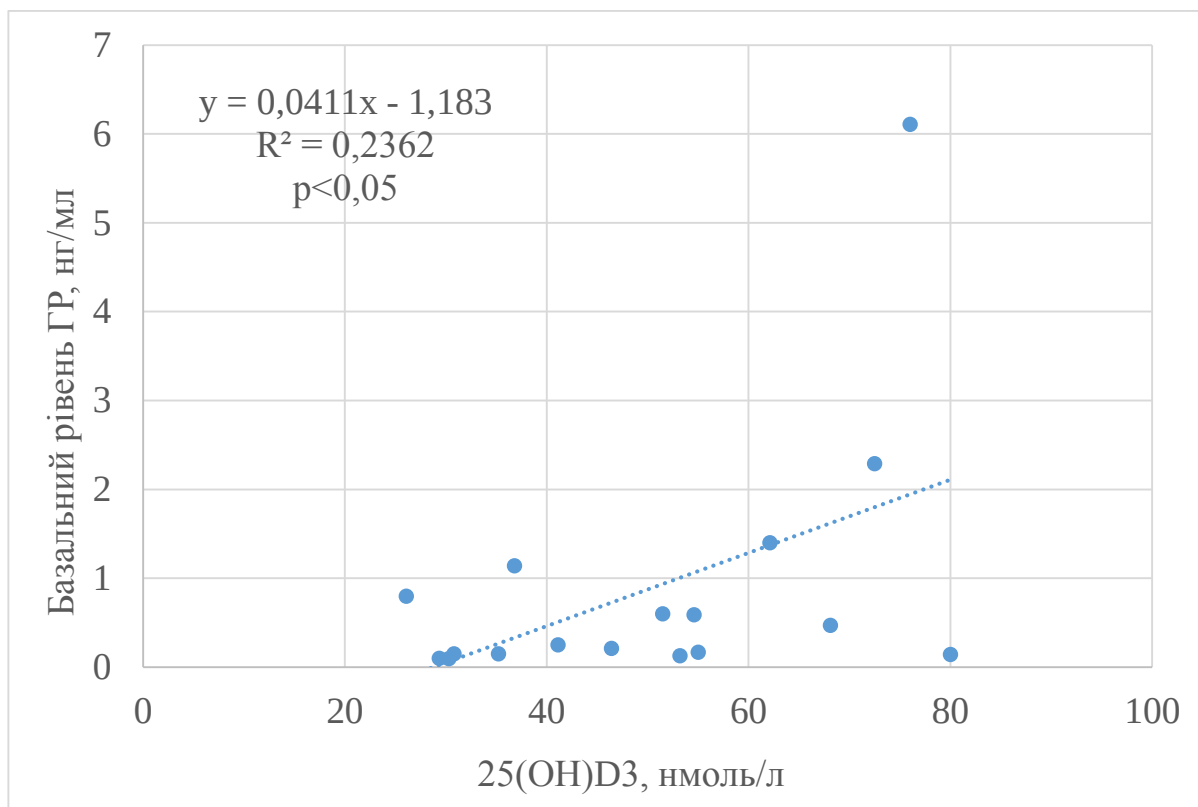


Рис. 6.1. Математична модель залежності базального рівня ГР від рівня віт. D у крові

При аналізі рисунка 6.1 видно, що при збільшенні рівня 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.

Проведено регресійний аналіз між показником ІПЧР-1 та кістковим віком, отримані результати висвітлені на рис. 6.2.

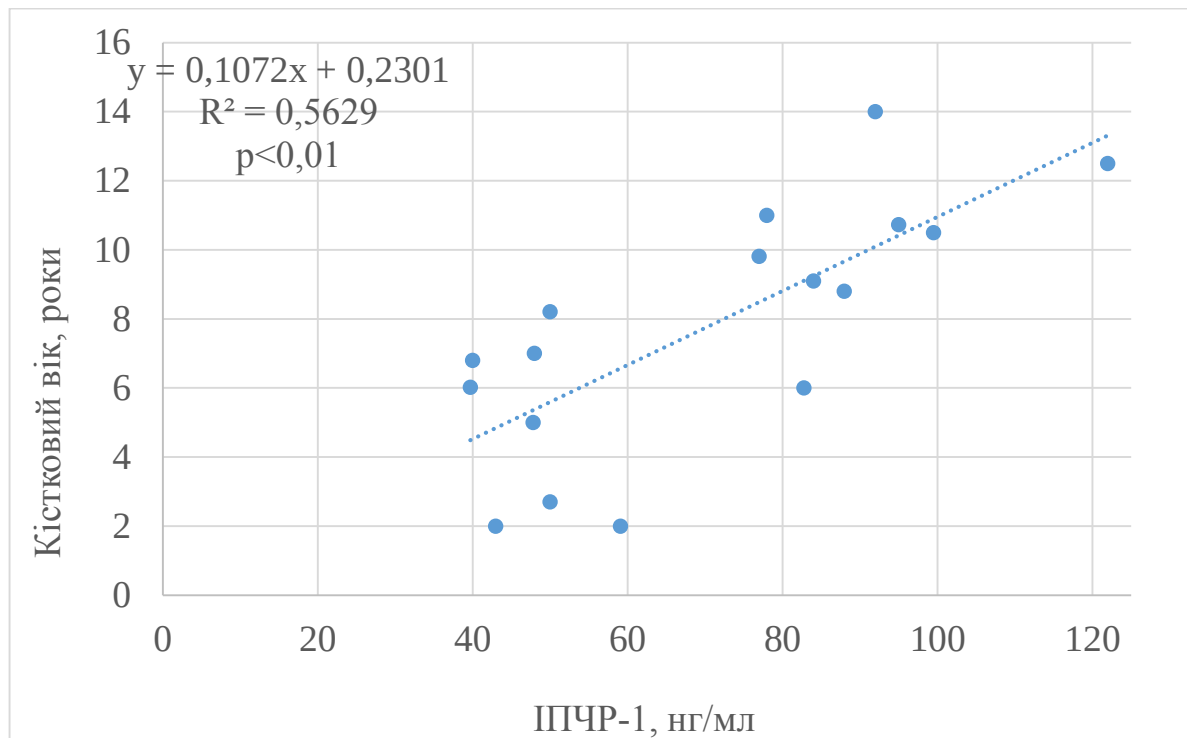


Рис. 6.2. Математична модель залежності кісткового віку від рівня ІПЧР-1 у крові

При аналізі рисунка 6.2 видно, що при підвищенні рівня ІПЧР-1 відбувається зростання кісткового віку, що відображено рівнянням $y = 0,1072x + 0,2301$ ($p < 0,01$) коефіцієнт детермінації (R^2) = 0,5629.

6.5. Взаємозв'язки між поєднаннями вивчених поліморфізмів гена VDR й особливості їх впливу на перебіг СБНГР

Вивчено поєднання двох поліморфізмів BsmI та TaqI гена VDR у дітей із СБНГР (рис.6.3).

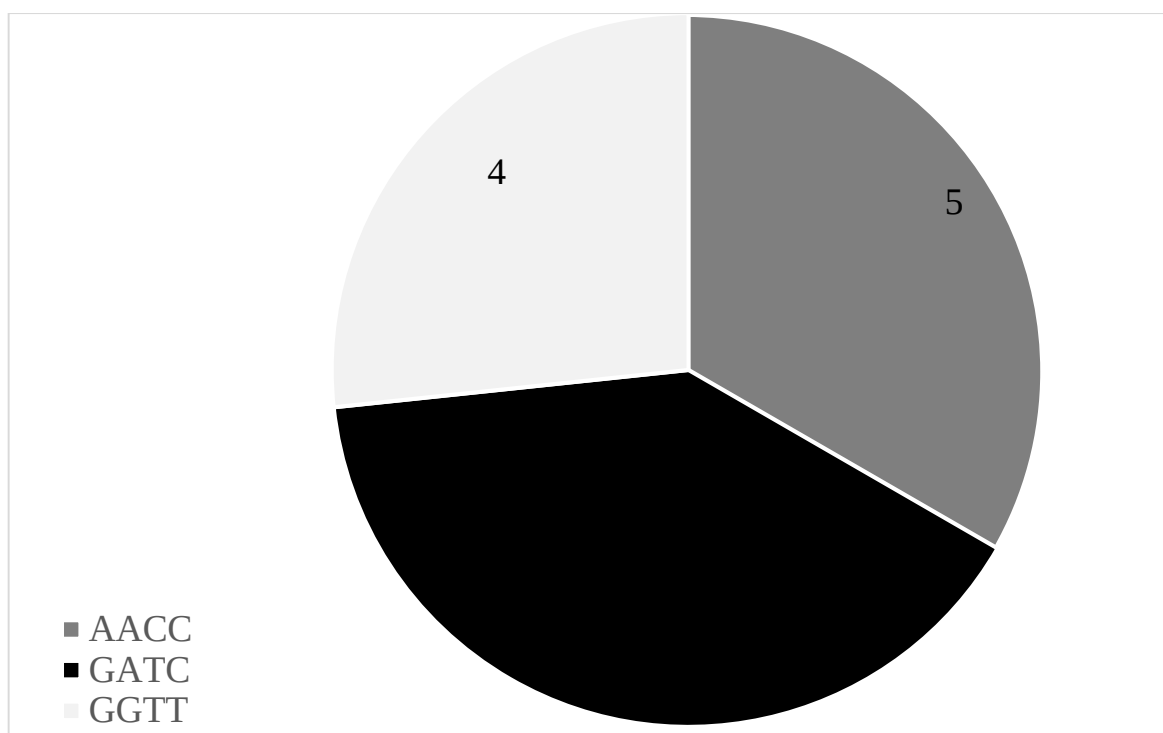


Рис. 6.3. Частота поєднання поліморфізмів BsmI та TaqI гена VDR у дітей із СБНГР

Як видно із рисунка 6.3 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%.

Вивчено окремі показники росту дітей із СБНГР залежно від поєднань двох поліморфізмів BsmI, TaqI гена VDR (таблиця 6.21).

Таблиця 6.21

Вплив поєднання поліморфізмів BsmI, TaqI гена VDR та на показники зросту в дітей із СБНГР

Значення	Генотип (n = 15)		
	A/A+C/C (n = 5)	G/A+T/C (n = 6)	G/G+T/T (n = 4)
Вік, роки	9,04±3,19	9,59±3,65	11,04±2,07
SDS зросту	-2,87±0,50	-1,81±0,59	-2,39±0,64

Значення	Генотип (n = 15)		
	A/A+C/C (n = 5)	G/A+T/C (n = 6)	G/G+T/T (n = 4)
Вік, роки	9,04±3,19	9,59±3,65	11,04±2,07
ІМТ, кг/м ²	15,44±1,59	14,79±1,06	11,04±1,07
ГР, базальний, нг/мл	0,22±0,02	1,61±0,22	0,78±0,01
Рівень ГР після стимуляційної проби із клонідином, нг/мл	15,86±0,73	16,32±0,69	16,72±0,73
25(OH)D, нмоль/л	45,93±1,64	53,45±1,43	48,15±1,93
ІПЧР-1, нг/мл	72,00±2,58	55,35±1,91	71,70±1,62
ТТГ, мкОд/мл	1,59±0,11	2,68±0,04	2,09±0,06

Перша колонка табл. 5.21. є поєднанням двох патологічних гомозигот A/A (BsmI) і C/C (TaqI); друга колонка – це поєднання гетерозиготних поліморфізмів гена VDR (BsmI) і (TaqI); третя колонка – це поєднання двох гомозиготних нормальних поліморфізмів G/G (BsmI) і T/T (TaqI).

При аналізі показників табл. 6.21 виявлено наступне: показник SDS росту дещо відрізнявся але не суттєво, найбільше відставання в рості траплялося у дітей, які мали поєднання двох патологічних поліморфізмів (перша колонка). Також стимульований рівень ГР знаходився в межах норми у всіх досліджуваних. Рівень стимульованого гормону росту був нормальним у всіх випадках. Дефіцит віт. D траплявся у дітей-гомозигот по патологічним генотипам та по нормальним генотипам. У групі дітей-гетерозигот виявлено його недостатність. Рівень ІПЧР-1 був низьким у всіх групах, але найнижчий показник траплявся у гетерозиготних носіїв. Рівень ТТГ знаходився у межах норми у всіх досліджуваних.

Вивчено вплив поєднань поліморфізмів BsmI, TaqI гена VDR на деякі біохімічні показники крові (табл. 6.22).

Таблиця 6.22

Вплив поєднання поліморфізмів BsmI, TaqI гена VDR на окремі біохімічні показники сироватки крові в дітей із СБНГР

Значення	Генотип (n = 15)		
	A/A+C/C (n = 5)	G/A+T/C (n = 6)	G/G+T/T (n = 4)
Кальцій загальний, ммоль/л	2,41±0,07	2,43±0,14	2,48±0,11
Кальцій іонізований, ммоль/л	1,18±0,06	1,19±0,04	1,27±0,08
Фосфор, ммоль/л	1,54±0,03	1,56±0,02	1,47±0,03
Креатинін, мкмоль/л	47,4±1,72	52,5±1,51	48,75±1,45
Сечовина, ммоль/л	4,26±0,08	4,07±0,05	3,43±0,13
Холестерин, ммоль/л	4,32±0,70	4,35±0,69	4,20±0,12

При аналізі табл. 6.22 видно, що всі показники, які вивчалися були в межах норми, незалежно від генотипу.

Вивчено наявність кореляційних зв'язків між окремими показниками у дітей із СБНГР та гомозиготним генотипом A/A+C/C (поліморфізмів BsmI, TaqI гена VDR) (табл. 6.23).

Таблиця 6.23

Кореляційні зв'язки між окремими показниками у дітей із гомозиготним генотипом A/A+C/C та СБНГР

Показники	SDS	ІМТ	Кістковий вік	ГР (базальний)	ГР (клонід)	25(OH)D
Ht-SDS	0	0	-0,236	+0,796	-0,469	0
вік	0	0	+0,965*	-0,409	+0,209	-0,706
ГР (базальний)	0	0	-0,402	0	+0,347	0
ІПЧР-1	+0,685	0	+0,780	+0,856	0	+0,784
25(OH)D	+0,461	+0,255	-0,601	+0,853	+0,432	0
ТТГ	0	0	-0,370	+0,243	0	0

При проведенні кореляційного аналізу видно, що існують кореляційні зв'язки між рівнем віт. D та: віком хворого – зворотний, сильний зв'язок ($r = -0,706$, $p < 0,1$); рівнем стимульованого ГР (клонідинова проба) – прямий, помірної сили зв'язок ($r = +0,432$, $p < 0,1$); показником Ht-SDS – прямий, помірної сили зв'язок ($r = +0,461$, $p < 0,1$); ІМТ – прямий, слабкий зв'язок ($r = +0,255$, $p < 0,1$); кістковим віком – зворотний, середньої сили зв'язок ($r = -0,601$, $p < 0,1$); базальним рівнем ГР в крові – прямий, сильний зв'язок ($r = +0,853$, $p < 0,1$); ІПЧР-1 – прямий, сильний зв'язок ($r = +0,784$, $p < 0,1$).

Між показником ІПЧР-1 та: показником Ht-SDS – прямий, середньої сили зв'язок ($r = +0,685$, $p < 0,1$); кістковим віком – прямий, сильний зв'язок ($r = +0,780$, $p < 0,1$); базальним рівнем ГР в крові – прямий, сильний зв'язок ($r = +0,856$, $p < 0,1$).

Між кістковим віком та: показником Ht-SDS – зворотний, слабкий зв'язок ($r = -0,236$, $p < 0,1$); віком хворого – прямий, сильний значимий зв'язок ($r = +0,965$, $p < 0,1$); базальним рівнем ГР у крові – зворотний, помірної сили зв'язок ($r = -0,402$, $p < 0,1$); рівнем ТТГ у крові – зворотний, помірної сили зв'язок ($r = -0,370$, $p < 0,1$).

Між базальним рівнем ГР у крові та: показником Ht-SDS – прямий, сильний зв'язок ($r = +0,796$, $p < 0,1$); віком хворого – зворотний, помірної сили зв'язок ($r = -0,409$, $p < 0,1$); рівнем ТТГ у крові – прямий, слабкий зв'язок ($r = +0,243$, $p < 0,1$).

Між рівнем стимульованого ГР (клонідинова проба) та: показником Ht-SDS – зворотний, помірної сили зв'язок ($r = -0,469$, $p < 0,1$); віком хворого – прямий, слабкий зв'язок ($r = +0,209$, $p < 0,1$); базальним рівнем ГР у крові – прямий, помірної зв'язок ($r = +0,347$, $p < 0,1$); рівнем ТТГ у крові – прямий, сильний зв'язок ($r = +0,775$, $p < 0,1$).

Проведено регресійний аналіз між показниками стимульованого рівня ГР та креатиніном, отримані результати висвітлені на рис. 6.4.

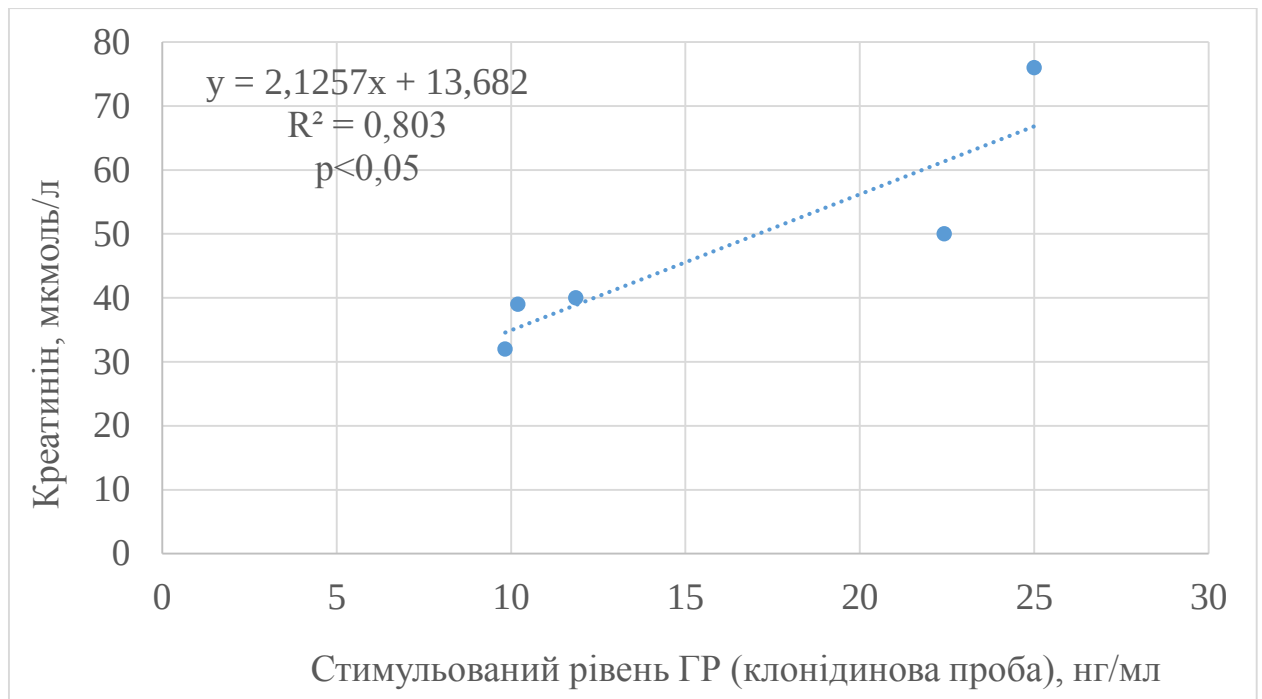


Рис. 6.4. Математична модель залежності рівня креатиніну від стимульованого рівня ГР у крові

При аналізі рисунка 6.4 видно, що при зростанні стимульованого рівня ГР рівень креатиніну в крові зростає, що відображено рівнянням $y = 2,1257x + 13,682$ ($p < 0,05$) коефіцієнт детермінації (R^2) = 0,803.

Вивчено наявність кореляційних зв'язків між окремими показниками у дітей із поєднанням гетерозиготних поліморфізмів гена *VDR* G/A+T/C (поліморфізмів *BsmI*, *TaqI*) із наявністю СБНГР (табл. 6.24).

Таблиця 6.24

Кореляційні зв'язки між окремими показниками у дітей із гетерозиготним генотипом G/A+T/C та СБНГР

Показники	Ht-SDS	ІМТ	Кістковий вік	ГР (базальний)	ГР (клонід)	ПТЧР-1
вік	+0,722	+0,638	+0,974*	-0,434	-0,594	+0,725
Кістковий вік	+0,815	+0,616	0	0	0	
25(OH)D	-0,827	-0,472	-0,862	+0,785	+0,729	+0,551
ГР (базальний)	-0,345	0	-0,508	0	+0,912	

Показники	Ht-SDS	ІМТ	Кістковий вік	ГР (базальний)	ГР (клонід)	ІПЧР-1
ГР (клонід)	-0,397	-0,296	-0,589	0	0	+0,435
ІПЧР-1	+0,823	+0,981*	+0,693	0	0	

При проведенні кореляційного аналізу видно, що існують кореляційні зв'язки між рівнем віт. D та: ІМТ – зворотний, помірної сили зв'язок ($r = -0,472$, $p < 0,1$); кістковим віком – зворотний, сильний зв'язок ($r = -0,862$, $p < 0,1$); базальним рівнем ГР в крові – прямий, сильний зв'язок ($r = +0,785$, $p < 0,1$); ІПЧР-1 – прямий, середньої сили зв'язок ($r = +0,551$, $p < 0,1$); Ht-SDS – зворотний, сильний зв'язок ($r = -0,827$, $p < 0,1$); стимульованим рівнем ГР в крові – прямий, сильний зв'язок ($r = +0,729$, $p < 0,1$).

Між показником ІПЧР-1 та: Ht-SDS – прямий, сильний зв'язок ($r = +0,823$, $p < 0,1$); ІМТ – прямий, сильний, значимий зв'язок ($r = +0,981$, $p < 0,05$); кістковим віком – прямий, середньої сили, зв'язок ($r = +0,693$, $p < 0,1$); стимульованим рівнем ГР в крові – прямий, помірної сили зв'язок ($r = +0,435$, $p < 0,1$).

Між кістковим віком та: віком хворого – прямий, сильний, значимий зв'язок ($r = +0,974$, $p < 0,05$); базальним рівнем ГР у крові – зворотний, середньої сили зв'язок ($r = -0,508$, $p < 0,1$); стимульованим рівнем ГР у крові – зворотний, середньої сили зв'язок ($r = -0,589$, $p < 0,1$); ІМТ – прямий середньої сили зв'язок ($r = +0,616$, $p < 0,1$).

Між базальним рівнем ГР та віком хворого – прямий, середньої сили зв'язок ($r = +0,434$, $p < 0,1$).

Між стимульованим рівнем ГР (клонідинова проба) та: віком хворого – зворотний, середньої сили зв'язок ($r = -0,594$, $p < 0,1$); базальним рівнем ГР у крові – прямий, сильний зв'язок ($r = +0,912$, $p < 0,1$); ІМТ – зворотний, слабкий зв'язок ($r = -0,296$, $p < 0,1$).

Між показником Ht-SDS та: віком хворого – прямий, сильний зв'язок ($r = +0,722$, $p < 0,1$); кістковим віком – прямий, сильний, зв'язок ($r = +0,815$, $p < 0,1$);

базальним рівнем ГР у крові – зворотний, помірної сили зв'язок ($r = -0,345$, $p < 0,1$); стимульованим рівнем ГР у крові – зворотний, помірної сили зв'язок ($r = -0,397$, $p < 0,1$); ІМТ – прямий, сильний зв'язок ($r = +0,801$, $p < 0,1$); рівнем сечовини в крові – прямий, середньої сили зв'язок ($r = +0,580$, $p < 0,1$).

Між віком хворого та ІМТ – прямий, середньої сили зв'язок ($r = +0,638$, $p < 0,1$).

Проведено регресійний аналіз між показниками віт. D та кістковим віком, отримані результати висвітлені на рис. 6.5.

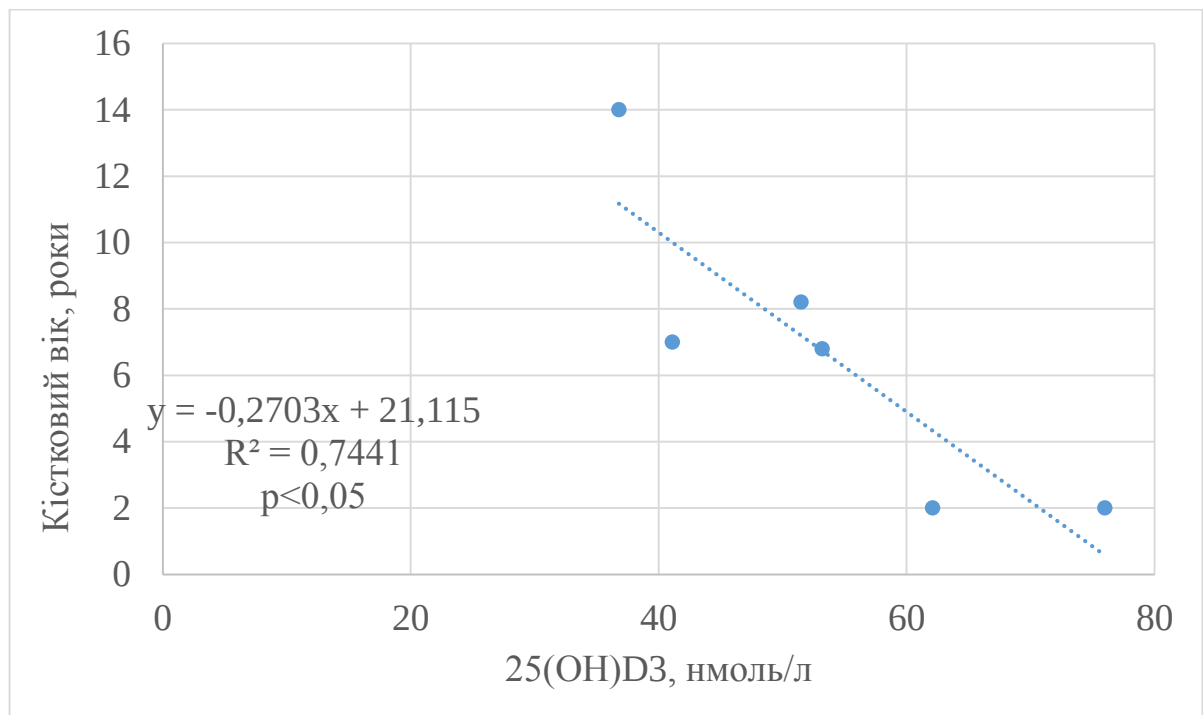


Рис. 6.5. Математична модель залежності кісткового віку від рівня віт. D у крові

При аналізі рисунка 6.5 видно, що зростання рівня віт. D супроводжується зниженням кісткового віку, що відображено рівнянням $y = -0,2703x + 21,115$ ($p < 0,05$) коефіцієнт детермінації (R^2) = 0,7441.

Проведено регресійний аналіз між показниками Ht-SDS та рівнем віт. D у крові, отримані результати висвітлені на рис. 6.6.

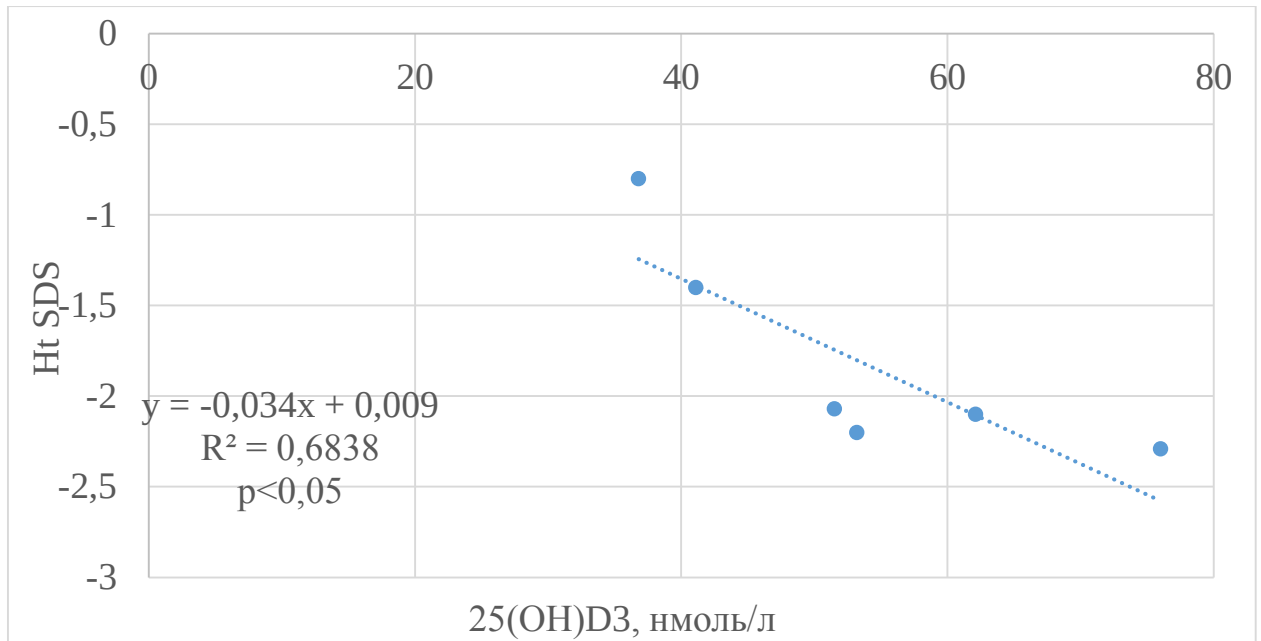


Рис. 6.6. Математична модель залежності Ht-SDS від рівня віт. D у крові

При аналізі рисунка 6.6 видно, що при зростанні рівня віт. D у крові, показник Ht-SDS знижується, що відображено рівнянням $y = -0,034x + 0,009$ ($p < 0,05$) коефіцієнт детермінації (R^2) = 0,6838.

Проведено регресійний аналіз між показниками рівня загального кальцію в крові та рівнем ТТГ у крові, отримані результати висвітлені на рис. 6.7.

При аналізі рисунка 6.7 видно, що при зростанні показника Ht-SDS відбувається підвищення рівня ІПЧР-1 у крові, що відображено рівнянням $y = 0,0253x - 3,2095$ ($p < 0,05$) коефіцієнт детермінації (R^2) = 0,6785.

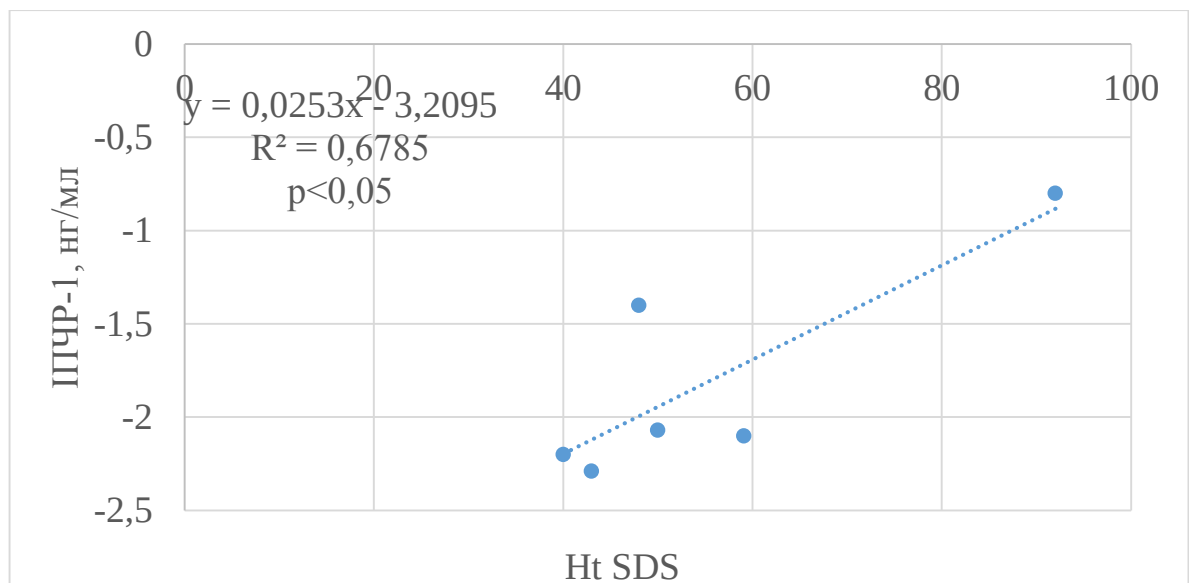


Рис. 6.7. Математична модель залежності рівня ІПЧР-1 від показника Ht-SDS

Проведено регресійний аналіз між показниками рівня ІПЧР-1 у крові та показником ІМТ у крові, отримані результати висвітлені на рис. 6.8.

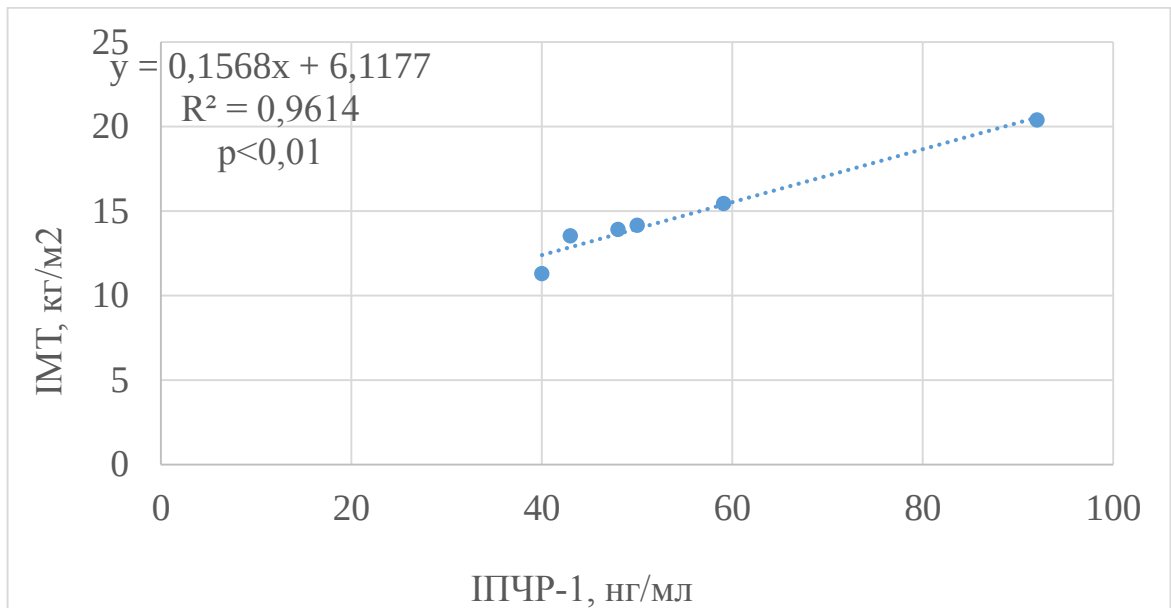


Рис. 6.8. Математична модель залежності ІМТ від рівня ІПЧР-1 у крові

При аналізі рисунка 6.8 видно, що 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.

Проведено регресійний аналіз між показниками базального рівня ГР у крові та стимульованого рівня ГР (клонідинова проба), отримані результати висвітлені на рис. 6.9.

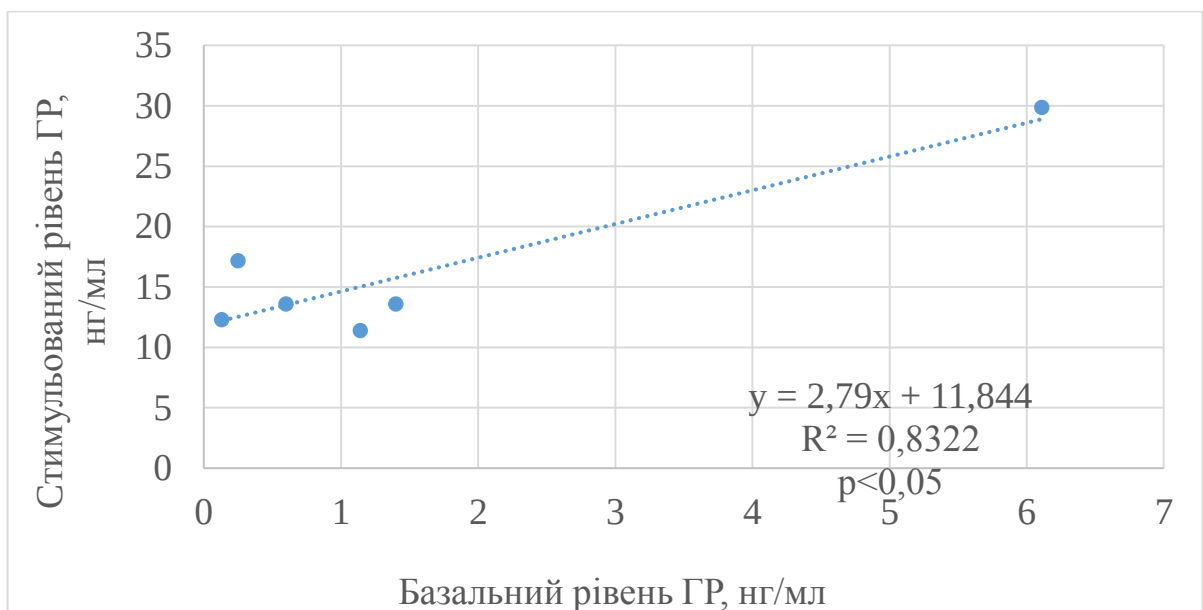


Рис. 6.9. Математична модель залежності стимульованого рівня ГР від базального рівня ГР у крові

При аналізі рисунка 6.9 видно, що при зростанні базального рівня ГР у крові відбувається підвищення стимульованого рівня ГР, що відображено рівнянням $y=2,79+11,844$ ($p<0,05$) коефіцієнт детермінації (R^2) = 0,8322.

Проведено регресійний аналіз між показниками рівня сечовини у крові та стимульованого рівня ГР (клонідинова проба), отримані результати висвітлені на рис. 6.10.

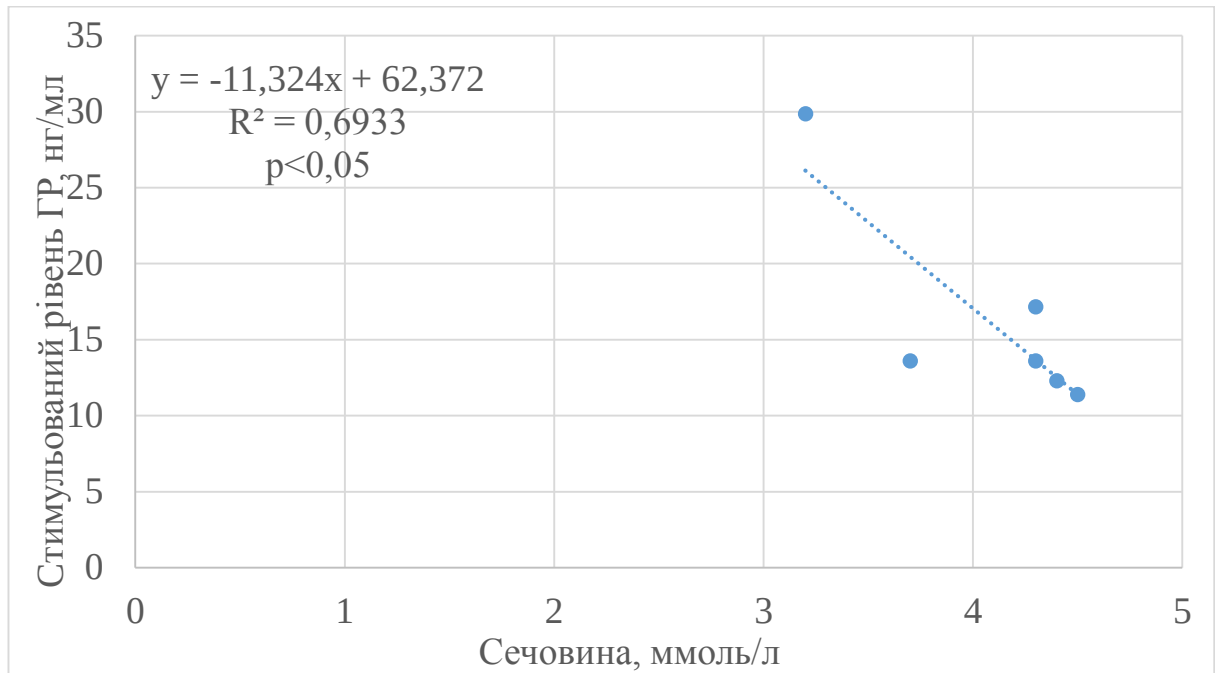


Рис. 6.10. Математична модель залежності стимульованого рівня ГР від рівня сечовини в крові

При аналізі рисунка 6.10 видно, що при зростанні рівня сечовини у крові відбувається зниження стимульованого рівня ГР, що відображено рівнянням $y=-11,324x+62,372$ ($p<0,05$) коефіцієнт детермінації (R^2) = 0,6933.

Вивчено наявність кореляційних зв'язків між окремими показниками у дітей із СБНГР та поєднанням генотипів G/G+T/T (поліморфізмів BsmI, TaqI відповідно) (табл. 6.25).

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 ($r = -0,663$, $p<0,1$); віком хворого – зворотний, сильний зв'язок ($r = -0,873$, $p<0,1$); показником

SDS – зворотний, слабкий зв'язок ($r = -0,259$, $p < 0,1$); базальним рівнем ГР – прямий, сильний зв'язок ($r = +0,936$, $p < 0,1$); стимульованим рівнем ГР (клонідинова проба) – прямий, сильний зв'язок ($r = +0,895$, $p < 0,1$); рівнем ТТГ у крові – зворотний, середньої сили зв'язок ($r = -0,544$, $p < 0,1$).

Таблиця 6.25

Кореляційні зв'язки між окремими показниками у дітей із гомозиготним генотипом G/G +T/T та СБНГР

Показники	25(OH)D	ІМТ	Кістковий вік	ГР (базальний)	ГР (клонід)	ПЧР-1
Ht-SDS	-0,259	0	+0,834	-0,504	+0,658	+0,503
вік	-0,873	-0,759	+0,928	-0,961*	-0,992**	+0,904
ГР (базальний)	+0,936	+0,814	-0,874	0	+0,946	+0,971*
ГР (клонідин-тест)	+0,895	+0,811	-0,879	0	0	+0,861
ПЧР-1	0	-0,674	+0,896	0	0	0
25(OH)D	0	+0,964*	-0,663	0	0	0
ТТГ	-0,544	-0,319	+0,729	-0,741	-0,519	+0,878

Між рівнем ПЧР-1 та: віком хворого – прямий, сильний зв'язок ($r = +0,904$, $p < 0,1$); показником Ht-SDS – прямий, середньої сили зв'язок ($r = +0,503$, $p < 0,1$); базальним рівнем ГР – прямий, сильний, значимий зв'язок ($r = +0,971$, $p < 0,05$); стимульованим рівнем ГР (клонідинова проба) – прямий, сильний зв'язок ($r = +0,861$, $p < 0,1$); рівнем ТТГ у крові – прямий, сильний зв'язок ($r = +0,878$, $p < 0,1$); ІМТ – зворотний, середньої сили зв'язок ($r = -0,674$, $p < 0,1$); КВ – прямий, сильний зв'язок ($r = +0,896$, $p < 0,1$).

Між кістковим віком та: Ht-SDS – прямий, сильний зв'язок ($r = +0,834$, $p < 0,1$); віком хворого – прямий, сильний зв'язок ($r = +0,928$, $p < 0,1$); базальним рівнем ГР – зворотний, сильний зв'язок ($r = -0,874$, $p < 0,1$); стимульованим рівнем ГР (клонідинова проба) – зворотний, сильний зв'язок ($r = -0,879$, $p < 0,1$); рівнем ТТГ у крові – прямий, сильний зв'язок ($r = +0,729$, $p < 0,1$); ІМТ – зворотний, помірної сили зв'язок ($r = -0,474$, $p < 0,1$).

Між базальним рівнем ГР та: Ht-SDS – зворотний, середньої сили зв'язок ($r = -0,504$, $p < 0,1$); віком хворого – зворотний, сильний, значимий зв'язок ($r = -0,961$, $p < 0,1$); рівнем ТТГ у крові – зворотний, сильний зв'язок ($r = -0,741$, $p < 0,1$); ІМТ – прямий, сильний зв'язок ($r = +0,814$, $p < 0,05$); стимульованим рівнем ГР (клонідинова проба) – прямий, сильний зв'язок ($r = +0,946$, $p < 0,1$).

Між віком хворого та: Ht-SDS – прямий, середньої сили зв'язок ($r = +0,694$, $p < 0,1$); ІМТ – зворотний, сильний зв'язок ($r = -0,759$, $p < 0,1$); стимульованим рівнем ГР (клонідинова проба) – зворотний, сильний, високо значимий зв'язок ($r = -0,992$, $p < 0,01$); ТТГ у крові – прямий, середньої сили зв'язок ($r = +0,606$, $p < 0,1$).

Між симульованим рівнем ГР (клонідинова проба) та: Ht-SDS – прямий, середньої сили зв'язок ($r = +0,658$, $p < 0,1$); ІМТ – прямий, сильний зв'язок ($r = +0,811$, $p < 0,1$); ТТГ у крові – зворотний, середньої сили зв'язок ($r = -0,519$, $p < 0,1$).

Проведено регресійний аналіз між показником ІМТ та рівнем віт. D у крові, отримані результати висвітлені на рис. 6.11.

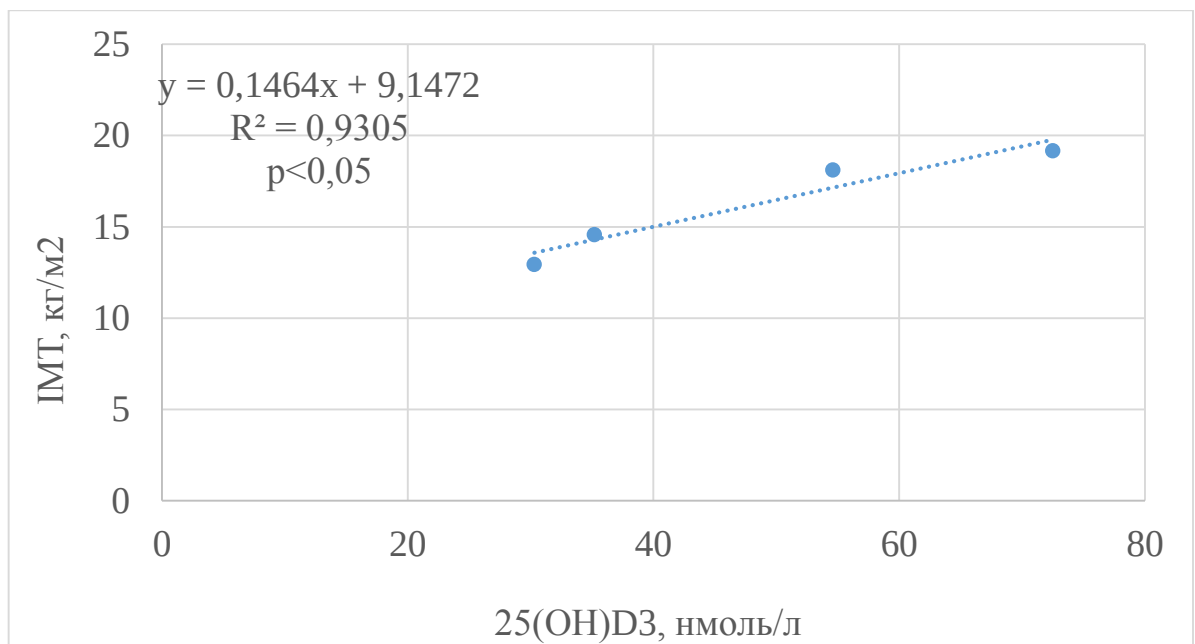


Рис. 6.11. Математична модель залежності показника ІМТ від рівня віт. D у крові

При аналізі рисунка 6.11 видно, що при підвищенні рівня віт. D зростає показник ІМТ, що відображено рівнянням $y=0,1464x+9,1472$ ($p<0,05$) коефіцієнт детермінації (R^2) = 0,9305.

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 (табл.6.26).

Таблиця 6.26

Частота генотипів у дітей із СБНГР по трьом поліморфним локусам гена рецептора віт. D (*VDR*) та поліморфному локусу гена колагену (*COL1A1*)

№	Генотип	Абс. кількість (%)
1	GACCACGG	1 (5,89%)
2	AACCACGG	1 (5,89%)
3	GGTTACGG	1 (5,89%)
4	AACCAAGG	3 (17,65%)
5	GGTTACGT	1 (5,89%)
6	GATCACGT	2 (11,74%)
7	GATCACGG	4 (23,53%)
8	AACCCCGG	1 (5,89%)
9	AATCAAGG	1 (5,89%)
10	GGTTCCGT	2 (11,74%)
	Всього	17 (100%)

У нашій вибірці виявлено 10 поєднань генотипів із 61 можливого. У дітей із СБНГР найбільш частим був генотип GATCACGG (23,53%), на другому місці знаходилося поєднання AACCAAGG– 17,65%.

Таким чином, у пацієнтів із СБНГР та за наявності патологічного варіанту A/A поліморфізму BsmI гена *VDR* 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%). Носійство патологічної алелі A поліморфного локусу rs1544410 BsmI гена *VDR* достовірно асоціюється з ризиком розвитку СБНГР OR=4,40 (95%CI 1,19-10,13; $p<0,01$). У дітей гетерозигот G/A та гомозигот G/G виявлено дефіцит віт. D, а в дітей гомозигот A/A – його недостатність.

У пацієнтів із СБНГР та за наявності патологічного варіанту C/C поліморфізму TaqI гена *VDR* 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%). 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; $p<0,01$). У дітей гомозигот T/T та C/C виявлено дефіцит віт. D, а в дітей гетерозигот T/C – його недостатність.

У пацієнтів із СБНГР та за наявності патологічного варіанту C/C поліморфізму ApaI гена *VDR* ризик розвитку СБНГР у нашому дослідженні підвищується, але не достовірно OR=1,05 (95%CI 0,24-4,50; $p=0,95$). У групі пацієнтів переважали гетерозиготи C/A (58,82%). Носійство патологічної алелі C поліморфного локусу ApaI (rs7975232) гена *VDR* асоціюється з ризиком розвитку СБНГР, але не достовірно OR=1,57 (95%CI 0,71-3,47; $p=0,27$). У дітей із гомозиготним генотипом C/C виявлено дефіцит віт. D, а в дітей гетерозигот C/A та гомозигот A/A – його недостатність.

У пацієнтів із СБНГР та за наявності гетерозиготного варіанту G/T поліморфізму +1245 G/T гена *COL1A1* ризик розвитку СБНГР підвищується, але не достовірно OR=1,77 (95%CI 0,54-5,81; $p=0,34$). Носійство патологічної алелі T 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; $p=0,38$). У групі пацієнтів переважали гомозиготи G/G (64,71%). У дітей із

патологічним гетерозиготним генотипом G/T виявлено дефіцит віт. D, а в дітей гомозигот G/G – його недостатність.

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, рівнем кальцію загального в крові, показником Ht-SDS, кістковим віком, базальним рівнем ГР, ПЧР-1.

При поєднанні гетерозиготних поліморфізмів гена *VDR* G/A+T/C (BsmI, TaqI) із наявністю СБНГР видно, що існують кореляційні зв'язки між рівнем віт. D та ІМТ, кістковим віком, базальним рівнем ГР в крові, ПЧР-1, показником Ht-SDS, стимульованим рівнем ГР в крові.

У нашій вибірці виявлено 10 поєднань генотипів із 61 можливого. У дітей із СБНГР найбільш частим був генотип GATCACGG(23,53%), на другому місці знаходилося поєднання AACCAAGG – 17,65%.

Результати власних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

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

2. Большова ОВ, Спринчук НА, Кваченюк ДА, Музь НМ, Ризничук МО, Лукашук ІВ, Маліновська ТМ, Самсон ОЯ, Вишневська 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>

3. Ризничук М.О. 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 в м. Полтава, Україна С, 41-43.

РОЗДІЛ VII

УЧАСТЬ ПОЛІМОРФІЗМІВ ГЕНА *VDR* ТА *COL1A1* У ДІТЕЙ ІЗ СИНДРОМОМ ЗАТРИМКИ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО РОЗВИТКУ

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).

7.1. Аналіз поліморфізму гена *VDR* BsmI (rs1544410) у дітей із ЗВУР та його вплив на гормональні, біохімічні та ауksологічні показники

Для з'ясування ролі поліморфізму гена *VDR* BsmI (rs1544410) при ЗВУР у досліджуваних дітей проаналізовано розподіл генотипів у пацієнтів та контрольної групи (табл. 7.1).

Таблиця 7.1

Розподіл генотипів у дітей із ЗВУР та здорової когорти

	Пацієнти з СБНГР, n (%)	Контроль, n (%)	OR (95% CI)	p
G/G	11 (30,56%)	31 (66,00%)	0,23 (0,09-0,58)	<0,01
G/A	18 (50,00%)	11 (23,40%)	3,47 (1,35-8,93)	<0,05
A/A	7 (19,44%)	5 (10,60%)	2,03 (0,59-7,02)	=0,26
Всього	36 (100%)	47 (100%)	-	-

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%). У той же час, у дітей із ЗВУР кількість гомозигот G/G була у 2,2 рази нижчою, порівняно з контролем. Патологічні гомозиготи A/A переважали у групі хворих у 1,83 рази, порівняно із контрольною групою.

Також вивчено розподілення частот алелів даного поліморфізму в дітей із ЗВУР (табл. 7.2).

Таблиця 7.2

Частоти алелів А та G у дітей із ЗВУР

Група	Алелі	Абс. кількість	Частота	OR (95% CI)	p
Пацієнти зі ЗВУР	A	32	0,4444	2,78 (1,42-5,45)	<0,05
	G	40	0,5556	0,36 (0,18-0,70)	<0,01
Контроль	A	21	0,2234	-	-
	G	73	0,7766		

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 в групі досліджуваних є алель G (pG = 0,5556). Частота мінорного алеля А у пацієнтів (qA = 0,4444) в 1,99 рази вища, ніж у групі здорових (qA = 0,2234).

Співвідношення частот алелів (pG = 0,5556, qA = 0,4444) практично не відрізняється від співвідношення 1 : 1, що свідчить про збереження частоти алелів в українській популяції.

Частоти алелів у пацієнтів із ПН відрізнялися від контрольної групи, але розподіл генотипів відповідав рівновазі Харді-Вайнберга (табл. 7.3).

Таблиця 7.3

Перевірка виконання закону Харді-Вайнберга у пацієнтів із ЗВУР для частот генотипів поліморфізму гена *VDR BsmI* (rs1544410)

Генотип	G/A, n (%)	G/G, n (%)	A/A, n (%)	χ^2
Пацієнти зі ЗВУР(наявний генотип)	18 (50,00%)	11 (30,56%)	7 (19,44%)	0,006 (p=0,94)
Пацієнти зі ЗВУР(очікуваний генотип)	17,78 (49,38%)	11,11 (30,86%)	7,11 (19,75%)	
Контроль (наявний генотип)	11 (23,40%)	31 (66,00%)	5 (10,60%)	4,98 (p=0,03)
Контроль (очікуваний генотип)	16,31 (34,70%)	28,35 (60,31%)	2,35 (4,99%)	

Вивчено вплив поліморфізму *VDR BsmI* (rs1544410) на показники зросту в дітей ЗВУР (табл. 7.4).

Таблиця 7.4

Вплив поліморфізму *BsmI* (rs1544410) гена *VDR* на показники зросту в дітей із ЗВУР

Значення	Генотип		
	<i>BsmI</i> (rs1544410), N = 36		
	G/G	G/A	A/A
SDS зросту	-2,68±0,07	-2,63±0,10	-2,14±0,07
ГР, базальний, нг/мл	0,78±0,11	1,54±0,02	0,72±0,08
Рівень ГР після стимуляційної проби із клонідином, нг/мл	13,85±0,42	12,20±2,20	13,66±0,31

Значення	Генотип		
	BsmI (rs1544410), N = 36		
	G/G	G/A	A/A
25(OH)D, нмоль/л	62,68±0,62	57,08±0,66	43,23±0,72*
ІПЧР-1, нг/мл	70,32±3,45	65,93±3,83	80,99±4,28
ТТГ, мкОд/мл	1,42±0,06	2,69±0,13	2,09±0,05

Примітка: * – вірогідна різниця порівняно з аналогічним показником у дітей з поліморфізмом G/G ($p < 0,05$)

При аналізі таблиці 7.4. виявлено, що показник SDS зросту практично не відрізнявся у дітей із різними поліморфними варіантами BsmI. Базальний рівень ГР був нормальним у всіх досліджуваних, але у дітей із поліморфним варіантом A/A даний показник був найнижчим. Стимульований рівень ГР нормальним у всіх досліджуваних.

У дітей-гомозигот A/A виявлено дефіцит віт. D, а в дітей гетерозигот G/A та гомозигот G/G – його недостатність. Рівень ІПЧР-1 у всіх дітей низьким, але у дітей гетерозигот G/A він був найнижчим. Рівень ТТГ був у межах норми у всіх дітей та практично не відрізнявся, незалежно від генотипу.

Вивчено вплив поліморфізму BsmI (rs1544410) гена VDR на деякі біохімічні показники крові (табл. 7.5).

Таблиця 7.5

Вплив поліморфізму BsmI (rs1544410) гена VDR на окремі біохімічні показники сироватки крові в дітей із ЗВУР

Значення	Генотип		
	BsmI (rs1544410), N = 36		
	G/G	G/A	A/A
Кальцій загальний, ммоль/л	2,32±0,07	2,30±0,09	2,35±0,06

Значення	Генотип		
	BsmI (rs1544410), N = 36		
	G/G	G/A	A/A
Кальцій іонізований, ммоль/л	1,16±0,03	1,18±0,03	1,17±0,04
Фосфор, ммоль/л	1,53±0,09	1,53±0,08	1,60±0,12
Креатинін, мкмоль/л	37,64±0,61	36,83±0,27	35,71±0,31
Сечовина, ммоль/л	4,95±0,08	4,53±0,05	5,16±0,08
Холестерин, ммоль/л	4,83±0,23	4,47±0,29	4,30±0,13

Як видно із таблиці 7.5 із досліджувані показники знаходилися в межах норми.

7.2. Поліморфізм гена рецептора віт. D TaqI (rs731236) та його вплив на гормональні, біохімічні та ауksологічні показники дітей із ЗВУР

Для в'яснення ролі поліморфізму гена VDR TaqI (rs731236) за умов ЗВУР у обстежених дітей проаналізовано розподіл генотипів (табл. 7.6).

Таблиця 7.6

Розподіл генотипів у дітей із ЗВУР та практично здорових дітей

Генотип	Пацієнти зі ЗВУР, n (%)	Контроль, n (%)	OR (95% CI)	p
T/T	12 (33,33%)	32 (68,10%)	0,23 (0,09-0,59)	<0,01
T/C	19 (52,78%)	10 (21,30%)	4,14 (1,59-10,77)	<0,01
C/C	5 (13,89%)	5 (10,60%)	1,35 (0,36-5,09)	=0,65
Всього	36 (100%)	47 (100%)	-	-

У пацієнтів зі ЗВУР та 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%). У той же час у дітей зі ЗВУР кількість гомозигот Т/Т була у 2,04 рази нижчою, порівняно з контрольною групою. Патологічні гомозиготи С/С незначно переважали у групі хворих зі ЗВУР.

Також проаналізовано розподілення частот алелів даного поліморфізму в пацієнтів зі ЗВУР та контрольній групі (табл. 7.7).

Таблиця 7.7

Частоти алелів Т та С у дітей із ЗВУР

Група	Алелі	Абс. кількість	Частота	OR (95% CI)	P
Пацієнти зі ЗВУР	Т	43	0,5972	0,40 (0,20-0,79)	<0,01
	С	29	0,4028	2,50 (1,26-4,94)	<0,01
Контроль	Т	74	0,7872	-	-
	С	20	0,2128		

При аналізі алелей у пацієнтів зі ЗВУР отримані наступні дані: 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 ($p_T = 0,5972$), що у 1,3 рази нижче, ніж у контрольній групі. Частота алеля С у пацієнтів ($q_C = 0,4028$) в 1,89 рази вище, ніж у групі здорових ($q_C = 0,2128$).

Співвідношення частот алелів ($p_T = 0,4028$, $q_C = 0,5972$) практично не відрізняється від співвідношення 1 : 1, що свідчить про збереження частоти алелів в українській популяції.

Частоти алелів у пацієнтів зі ЗВУР відрізнялися від контрольної групи, але розподіл генотипів відповідав рівновазі Харді-Вайнберга (табл. 7.8).

Таблиця 7.8

Перевірка виконання закону Харді-Вайнберга у пацієнтів зі ЗВУР для частот генотипів поліморфізму гена VDR TaqI (rs731236)

Генотип	T/T, n (%)	T/C, n (%)	C/C, n (%)	χ^2
Пацієнти зі ЗВУР (наявний генотип)	12 (33,33%)	19 (52,78%)	5 (13,89%)	0,34 (p=0,56)
Пацієнти зі ЗВУР (очікуваний генотип)	12,84 (35,67%)	17,32 (48,11%)	5,84 (16,22%)	
Контроль (наявний генотип)	32 (68,10%)	10 (21,30%)	5 (4,53%)	6,26 (p=0,01)
Контроль (очіку- ваний генотип)	29,13 (61,97%)	15,74 (33,50%)	5,00 (4,53%)	

Вивчено вплив поліморфізму VDR TaqI (rs731236) на показники зросту в дітей зі ЗВУР (табл. 7.9).

Таблиця 7.9

Вплив поліморфізму TaqI (rs731236) гена VDR на показники зросту в дітей зі ЗВУР

Значення	Генотип		
	TaqI (rs731236), N = 36		
	T/T	T/C	C/C
SDS зросту	-2,37±0,59	-2,65±0,81	-2,16±0,59
ГР, базальний, нг/мл	1,11±0,02	1,30±0,02	0,85±0,09
Рівень ГР після стимуляційної проби із клонідином, нг/мл	13,27±0,27	12,99±0,26	13,47±0,25

Значення	Генотип		
	TaqI (rs731236), N = 36		
	T/T	T/C	C/C
25(OH)D, нмоль/л	61,57±5,78	56,48±4,99	41,54±3,01*
ПЧР-1, нг/мл	72,40±3,62	63,88±3,64	93,51±4,11
ТТГ, мкОд/мл	2,02±0,01	2,27±0,02	2,21±0,05

Примітка: * – вірогідна різниця порівняно з аналогічним показником у дітей з поліморфізмом Т/Т ($p < 0,05$)

При аналізі таблиці 7.9 виявлено, що показник Ht-SDS зросту практично не відрізнявся у дітей із різними поліморфними варіантами TaqI.

Базальний рівень ГР був нормальним у всіх досліджуваних дітей, але у дітей із поліморфним варіантом С/С даний показник був найнижчим. Стимульований рівень ГР був нормальним у всіх обстежених дітей та практично не відрізнявся.

У дітей гомозигот С/С виявлено дефіцит віт. D, а в дітей гетерозигот Т/С та гомозигот Т/Т – його недостатність.

Рівень ПЧР-1 у всіх дітей зі ЗВУР був низьким, але у дітей-гетерозигот Т/С він був найнижчим. Рівень ТТГ був у межах норми у всіх дітей та практично не відрізнявся, незалежно від генотипу.

Вивчено вплив поліморфізму TaqI (rs731236) гена VDR на деякі біохімічні показники крові у дітей зі ЗВУР (табл. 7.10).

Таблиця 7.10

Вплив поліморфізму TaqI (rs731236) гена VDR на окремі біохімічні показники сироватки крові в дітей зі ЗВУР

Значення	Генотип		
	TaqI (rs731236), N = 36		
	T/T	T/C	C/C
Кальцій загальний, ммоль/л	2,32±0,06	2,31±0,09	2,35±0,08

Значення	Генотип		
	TaqI (rs731236), N = 36		
	T/T	T/C	C/C
Кальцій іонізований, ммоль/л	1,66±0,03	1,17±0,03	1,16±0,04
Фосфор, ммоль/л	1,54±0,09	1,53±0,08	1,63±0,13
Креатинін, мкмоль/л	38,42±2,25	36,16±3,04	35,60±3,78
Сечовина, ммоль/л	4,81±0,82	4,69±0,62	5,06±0,62
Холестерин, ммоль/л	4,64±0,54	4,77±0,97	4,32±0,15

Як видно із таблиці 7.10. усі досліджувані показники знаходилися в межах норми.

7.3. Вивчення поліморфізму гена *VDR* ApaI (rs7975232), та вплив на гормональні, біохімічні та ауksологічні показники дітей із ЗВУР

Для в'яснення ролі поліморфізму гена *VDR* ApaI (rs7975232) при ЗВУР у досліджуваних дітей, по-перше, вивчено розподіл генотипів у пацієнтів та контрольної групи (табл. 7.11).

Таблиця 7.11

Розподіл генотипів поліморфізму гена *VDR* ApaI (rs7975232) у дітей зі ЗВУР та контрольної групи

	Пацієнти зі ЗВУР, n (%)	Контроль, n (%)	OR (95% CI)	p
C/C	4 (11,11%)	8 (17,00%)	0,61 (0,17-2,21)	=0,45
C/A	24 (66,67%)	18 (38,31%)	3,22 (1,29-7,99)	<0,05
A/A	8 (22,22%)	21 (44,70%)	0,35 (0,13-0,94)	<0,05
Всього	36 (100%)	47 (100%)	-	-

У пацієнтів зі ЗВУР та 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%). У той же час у дітей зі ЗВУР кількість патологічних гомозигот С/С практично не відрізнялася від контрольної групи. Гомозиготи А/А переважали у групі контролю в два рази, порівняно із досліджуваною групою.

Далі вивчено розподілення частот алелів даного поліморфізму в дітей зі ЗВУР (табл. 7.12).

Таблиця 7.12

Частоти алелів А та С поліморфізму гена VDR ApaI (rs7975232) у дітей зі ЗВУР

Група	Алелі	Абс. кількість	Частота	OR (95% CI)	Р
Пацієнти зі ЗВУР	А	40	0,5556	0,71 (0,38-1,33)	=0,28
	С	32	0,4444	1,41 (0,75-2,64)	=0,28
Контроль	А	60	0,6383	-	-
	С	34	0,3617		

При аналізі алелей у пацієнтів зі ЗВУР отримані наступні дані: 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 ($p_A = 0,5556$). Частота мінорного алеля С у пацієнтів ($q_C = 0,4444$) практично дещо відрізнялася від практично здорових осіб ($q_C = 0,3617$), але не суттєво.

Співвідношення частот алелів ($p_A = 0,5556$, $q_C = 0,4444$) практично не відрізняється від співвідношення 1 : 1, що свідчить про збереження частоти

алелів в українській популяції.

Частоти алелів у пацієнтів зі ЗВУР відрізнялися від контрольної групи, але розподіл генотипів відповідав рівновазі Харді-Вайнберга (табл. 7.13).

Таблиця 7.13

Перевірка виконання закону Харді-Вайнберга у пацієнтів зі ЗВУР для частот генотипів поліморфізму гена VDR ApaI (rs7975232)

Генотип	C/A, n (%)	C/C, n (%)	A/A, n (%)	χ^2
Пацієнти зі ЗВУР (наявний генотип)	24 (66,67%)	4 (1,11%)	8 (22,22%)	4,41 (p<0,05)
Пацієнти зі ЗВУР (очікуваний генотип)	17,78 (49,38%)	7,11 (19,75%)	11,11 (30,86%)	
Контроль (наявний генотип)	18 (38,31%)	8 (17,00%)	21 (44,70%)	1,37 (p=0,24)
Контроль (очіку- ваний генотип)	21,70 (46,17%)	6,15 (13,08%)	19,15 (40,74%)	

Вивчено вплив поліморфізму VDR ApaI (rs7975232) на показники зросту в дітей зі ЗВУР (табл. 7.14).

Таблиця 7.14

Вплив поліморфізму ApaI (rs7975232) гена VDR на показники зросту в дітей зі ЗВУР

Значення	Генотип		
	ApaI (rs7975232), N = 36		
	C/C	C/A	A/A
SDS зросту	-2,66±0,25	-2,55±0,79	-2,13±0,66
ГР, базальний, нг/мл	1,06±0,01	1,32±0,02	0,69±0,01
Рівень ГР після стимуляційної проби із клонідином, нг/мл	14,56±2,67	12,58±2,35	13,79±2,93

Значення	Генотип		
	ApaI (rs7975232), N = 36		
	C/C	C/A	A/A
25(OH)D, нмоль/л	61,90±4,76	58,44±4,11	46,18±1,07*
ПЧР-1, нг/мл	87,38±3,85	63,11±3,45	85,99±4,19
ТТГ, мкОд/мл	1,17±0,04	2,40±0,12	2,06±0,05

Примітка: * – вірогідна різниця порівняно з аналогічним показником у дітей з поліморфізмом C/A ($p < 0,05$)

При аналізі таблиці 7.14 виявлено, що показник Ht-SDS зросту практично не відрізнявся у дітей із різними поліморфізмами ApaI.

Базальний рівень ГР був межах норми у всіх пацієнтів, але у дітей із поліморфним варіантом A/A даний показник був найнижчим.

Стимульований рівень ГР був нормальним у всіх досліджуваних, але найнижчим був у дітей-гетерозигот C/A.

У дітей зі ЗВУР та гомозиготним генотипом A/A виявлено дефіцит віт.D, а в дітей гетерозигот C/A та гомозигот C/C – його недостатність.

Рівень ПЧР-1 у всіх дітей був низьким, але у дітей гетерозигот C/A був найнижчим серед всіх досліджуваних. Рівень ТТГ був у межах норми у всіх дітей та практично не відрізнявся, незалежно від генотипу.

Вивчено вплив поліморфізму ApaI (rs7975232) гена VDR на деякі біохімічні показники крові (табл. 7.15).

Таблиця 7.15

Вплив поліморфізму ApaI (rs7975232) гена VDR на окремі біохімічні показники сироватки крові в дітей зі ЗВУР

Значення	Генотип		
	ApaI (rs7975232), N = 36		
	C/C	C/A	A/A
Кальцій загальний, ммоль/л	2,34±0,09	2,31±0,08	2,34±0,05
Кальцій іонізований, ммоль/л	1,14±0,02	1,18±0,03	1,17±0,04

Значення	Генотип		
	ApaI (rs7975232), N = 36		
	C/C	C/A	A/A
Фосфор, ммоль/л	1,54±0,01	1,53±0,09	1,58±0,11
Креатинін, мкмоль/л	41,50±0,85	36,42±0,29	39,75±0,29
Сечовина, ммоль/л	5,29±0,12	4,55±0,45	5,23±0,72
Холестерин, ммоль/л	4,88±0,67	4,58±0,38	4,29±0,12

Як видно із таблиці 7.15. всі досліджувані показники знаходилися в межах норми.

7.4. Поліморфізм гена колагену першого типу *COL1A1* +1245 G/T (rs1800012) при ЗВУР: вплив на гормональні, біохімічні та ауksологічні показники

Для визначення ролі поліморфізму гена *COL1A1* +1245 G/T (rs1800012) при ЗВУР у досліджуваних дітей вивчено розподіл генотипів у пацієнтів та контрольної групи (табл. 7.16).

Таблиця 7.16

Розподіл генотипів у дітей зі ЗВУР та контрольної групи

	Пацієнти зі ЗВУР, n (%)	Контроль, n (%)	OR (95% CI)	p
G/G	24 (66,67%)	39 (76,50%)	0,62 (0,24-1,59)	=0,32
G/T	12 (33,33%)	12 (23,50%)	1,63 (0,63-4,19)	=0,32
T/T	0 (0,00)	0 (0%)	-	-
Всього	36 (100%)	51 (100%)	-	-

У пацієнтів зі ЗВУР та 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%). У той же час у дітей зі ЗВУР та в контролі гомозигот T/T не виявлено. Гетерозиготи G/T практично не відрізнялися у групі пацієнтів порівняно із контролем.

Далі вивчено розподілення частот алелів даного поліморфізму в дітей зі ЗВУР (табл. 7.17).

Таблиця 7.17

Розподіл частот алелів T та G у дітей із ЗВУР

Група	Алелі	Абс. кількість	Частота	OR (95% CI)	P
Пацієнти зі ЗВУР	T	12	0,1667	1,50 (0,63-3,56)	=0,36
	G	60	0,8333	0,67 (0,28-1,58)	=0,36
Контроль	T	12	0,1176	-	-
	G	90	0,8824		

При аналізі алелей у пацієнтів зі ЗВУР отримані наступні дані: носійство патологічної алелі T 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 ($p_G = 0,8333$). Частота мінорного алеля T у пацієнтів ($q_T = 0,1667$) практично не відрізнялася від групи контролю ($q_T = 0,1176$).

Співвідношення частот алелів ($p_G = 0,8333$, $q_T = 0,1667$) різко відрізняється від співвідношення 1 : 1, що свідчить про порушення частоти

алелів в українській популяції. Це може бути пов'язане із маленькою вибіркою, рідкістю захворювання та особливостями його етіопатогенезу.

Частоти алелів у пацієнтів зі ЗВУР відрізнялися від контрольної групи, але розподіл генотипів відповідав рівновазі Харді-Вайнберга (табл. 7.18).

Таблиця 7.18

Перевірка виконання закону Харді-Вайнберга у пацієнтів зі ЗВУР для частот генотипів поліморфізму гена *COL1A1* +1245 G/T (rs1800012)

Генотип	G/T, n (%)	G/G, n (%)	T/T, n (%)	χ^2
Пацієнти зі ЗВУР (наявний генотип)	12 (33,33%)	24 (66,67%)	0 (0%)	1,44 (p=0,23)
Пацієнти зі ЗВУР (очікуваний генотип)	10 (27,78%)	25 (69,44%)	1 (2,78%)	
Контроль (наявний генотип)	12 (23,50%)	39 (76,50%)	0 (0%)	0,91 (p=0,34)
Контроль (очіку- ваний генотип)	10,59 (20,76%)	39,71 (77,85%)	0,71 (1,38%)	

Вивчено вплив поліморфізму +1245 G/T (rs1800012) гена *COL1A1* на показники зросту в дітей зі ЗВУР (табл. 7.19).

Таблиця 7.19

Вплив поліморфізму +1245 G/T (rs1800012) гена *COL1A1* на показники зросту в дітей зі ЗВУР

Значення	Генотип		
	+1245 G/T (rs1800012), N = 36		
	G/T	G/G	T/T
SDS зросту	-2,54±0,68	-2,43±0,78	0±0,00
ГР, базальний, нг/мл	0,60±0,07	1,17±0,12	0±0,00

Значення	Генотип		
	+1245 G/T (rs1800012), N = 36		
	G/T	G/G	T/T
Рівень ГР після стимуляційної проби із клонідином, нг/мл	12,37±2,56	13,29±2,50	0±0,00
25(OH)D, нмоль/л	50,25±5,41	56,13±1,05	0±0,00
ІПЧР-1, нг/мл	69,26±3,52	71,63±3,89	0±0,00
ТТГ, мкОд/мл	2,09±0,15	2,25±0,92	0±0,00

При аналізі таблиці 7.19 виявлено, що показник Ht-SDS зросту практично не відрізнявся у дітей із різними поліморфізмами +1245 G/T (rs1800012).

Базальний рівень ГР знаходився в межах норми у всіх пацієнтів.

Стимульований рівень ГР був нормальним у всіх досліджуваних.

У дітей із патологічним гетерозиготним генотипом G/T та гомозигот G/G виявлено недостатність віт. D.

Рівень ІПЧР-1 у всіх дітей був низьким, але у дітей гомозигот G/T був найнижчим. Рівень ТТГ був у межах норми у всіх дітей та практично не відрізнявся, незалежно від генотипу.

Вивчено вплив поліморфізму +1245 G/T (rs1800012)гена *COL1A1* на деякі біохімічні показники сироватки крові (табл. 7.20).

Таблиця 7.20

Вплив поліморфізму +1245 G/T (rs1800012)гена *COL1A1* на окремі біохімічні показники сироватки крові в дітей зі ЗВУР

Значення	Генотип		
	+1245 G/T (rs1800012), N = 36		
	G/G	G/T	T/T
Кальцій загальний, ммоль/л	2,32±0,09	2,31±0,07	0±0,00
Кальцій іонізований, ммоль/л	1,17±0,03	1,17±0,02	0±0,00

Значення	Генотип		
	+1245 G/T (rs1800012), N = 36		
	G/G	G/T	T/T
Фосфор, ммоль/л	1,53±0,10	1,55±0,09	0±0,00
Креатинін, мкмоль/л	36,92±0,59	36,79±0,29	0±0,00
Сечовина, ммоль/л	4,91±0,07	4,72±0,07	0±0,00
Холестерин, ммоль/л	4,71±0,52	4,46±0,32	0±0,00

Як видно із таблиці 7.20. із досліджувани показники знаходилися в межах норми.

7.5. Взаємозв'язки між поєднаннями вивчених поліморфізмів гена *VDR* й особливості їх впливу на гормональні, біохімічні та ауksологічні показники у дітей, народжених із ознаками ЗВУР

Вивчено поєднання двох поліморфізмів BsmI та TaqI гена *VDR* у дітей зі ЗВУР (рис.7.1).

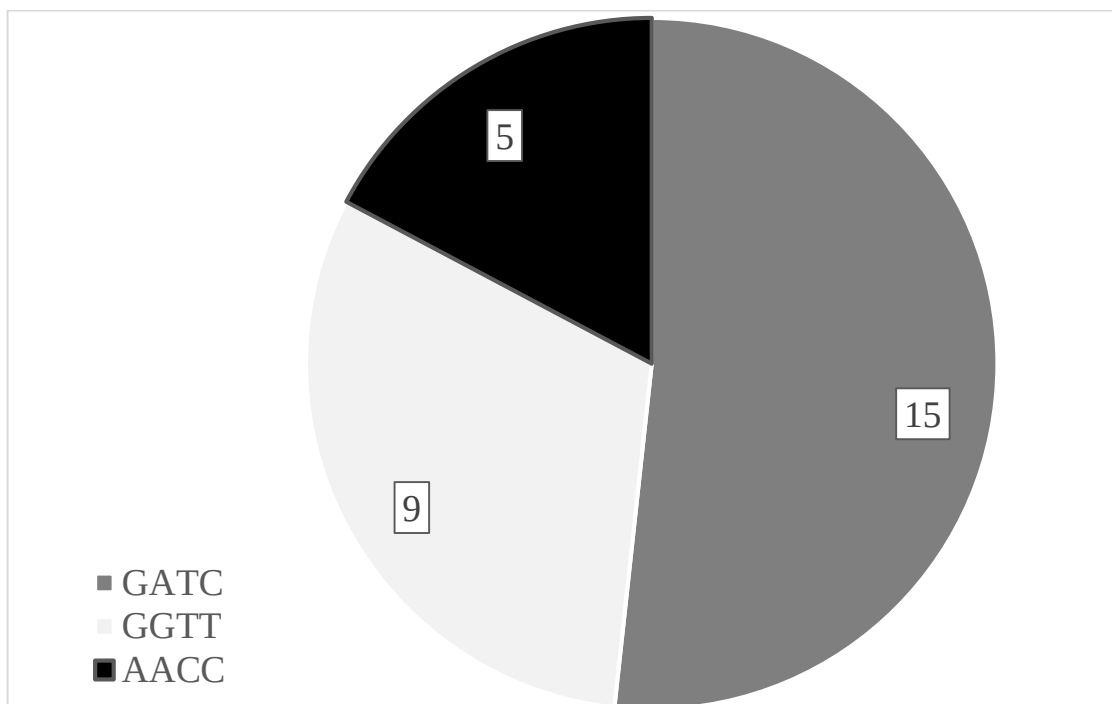


Рис. 7.1. Частота поєднання поліморфізмів BsmI та TaqI гена *VDR* у дітей зі ЗВУР

Як видно із рисунка 7.1. 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 окремі показники росту дітей зі ЗВУР залежно від поєднань двох поліморфізмів BsmI, TaqI гена VDR (таблиця 7.21).

Таблиця 7.21

Вплив поєднання поліморфізми BsmI, TaqI гена VDR та на показники зросту в дітей зі ЗВУР

Значення	Генотип (n = 29)		
	G/A+T/C (n = 15)	G/G+T/T (n = 9)	A/A+C/C (n =5)
Вік, роки	8,02±2,39	7,06±0,28	5,98±0,34
SDS зросту	-2,55±0,27	-2,48±0,05	-2,16±0,06
ІМТ, кг/м ²	14,37±1,73	12,77±1,28	13,71±1,63
ГР, базальний, нг/мл	1,15±0,02	0,99±0,03	0,85±0,08
Рівень ГР після стимуляційної проби із клонідином, нг/мл	12,50±2,39	14,12±0,26	13,47±2,46
25(OH)D, нмоль/л	56,85±5,90	62,67±5,77	41,54±0,81
ІПЧР-1, нг/мл	66,03±3,82	72,52±3,65	93,51±4,11
ТТГ, мкОд/мл	2,51±0,13	1,52±0,05	2,21±0,06

Перша колонка табл. 7.21. є поєднанням гетерозиготних поліморфізмів гена VDR (BsmI) і (TaqI); друга колонка – це поєднання двох гомозиготних

нормальних поліморфізмів G/G (BsmI) і T/T (TaqI); третя колонка – це є поєднанням двох патологічних гомозигот A/A (BsmI) і C/C (TaqI).

При аналізі показників табл. 7.21 виявлено наступне: показник Ht-SDS дещо відрізнявся але не суттєво, найбільше відставання в рості траплялося у дітей, які мали поєднання двох патологічних поліморфізмів (третя колонка). Також стимульований рівень ГР знаходився в межах норми у всіх досліджуваних. Рівень базального гормону росту був нормальним у всіх випадках. Дефіцит віт. D траплявся у дітей-гомозигот по патологічним генотипам. У двох інших досліджуваних групах виявлено його недостатність. Рівень ІПЧР-1 був низьким у всіх групах, але найнижчий показник траплявся у гетерозиготних носіїв. Рівень ТТГ знаходився у межах норми у всіх досліджуваних.

Вивчено вплив поєднань поліморфізмів BsmI, TaqI гена VDR на деякі біохімічні показники крові (табл. 7.22).

Таблиця 7.22

Вплив поєднання поліморфізмів BsmI, TaqI гена VDR на окремі біохімічні показники сироватки крові в дітей зі ЗВУР

Значення	Генотип (n = 29)		
	G/A+T/C (n = 15)	G/G+T/T (n = 9)	A/A+C/C (n = 5)
Кальцій загальний, ммоль/л	2,30±0,09	2,32±0,07	2,35±0,08
Кальцій іонізований, ммоль/л	1,17±0,03	1,16±0,03	1,16±0,04
Фосфор, ммоль/л	1,53±0,09	1,54±0,01	1,63±0,01
Креатинін, мкмоль/л	36,73±1,01	38,89±0,65	35,60±1,78
Сечовина, ммоль/л	4,58±0,54	4,99±0,58	5,06±0,62
Холестерин, ммоль/л	4,51±0,29	4,78±0,56	4,32±0,15

При аналізі табл. 7.22 видно, що всі показники, що вивчалися були в межах норми, незалежно від генотипу.

Вивчено наявність кореляційних зв'язків між окремими показниками у дітей зі ЗВУР та гетерозиготним генотипом G/A+T/C (поліморфізмів BsmI, TaqI гена VDR) (табл. 7.23).

Таблиця 7.23

Кореляційні зв'язки між окремими показниками у дітей зі гетерозиготним генотипом G/A+T/C та ЗВУР

Показники	ІМТ	Кістковий вік	ГР (базальний)	ПЧР-1	25(OH)D
Ht-SDS	-0,309	0	+0,306	0	0
вік	0	+0,914**	-0,308	0	0
ГР (базальний)	0	-0,382	0	+0,301	0
ГР (клонід. пр.)	-0,516	0	0	0	+0,242
ТТГ	+0,311	0	+0,553*	0	0

При проведенні кореляційного аналізу видно, що існують кореляційні зв'язки між рівнем віт. D та: рівнем стимульованого ГР (клонідинова проба) – прямий, слабкий зв'язок ($r = +0,242$, $p < 0,1$).

Між показником ПЧР-1 та рівнем базального ГР – прямий, помірної сили зв'язок ($r = +0,301$, $p < 0,1$).

Між базальним рівнем ГР в крові та: показником Ht-SDS – прямий, помірної сили зв'язок ($r = +0,306$, $p < 0,1$); віком хворого – зворотний, помірної сили зв'язок ($r = -0,308$, $p < 0,1$); рівнем ТТГ у крові – прямий, середньої сили, значимий зв'язок ($r = +0,553$, $p < 0,05$); кістковим віком – зворотний, помірної сили зв'язок ($r = +0,382$, $p < 0,1$).

Між кістковим віком та віком хворого – прямий, сильний високо значимий зв'язок ($r = +0,914$, $p < 0,01$).

Між показником ІМТ та: показником Ht-SDS – зворотний, помірної сили зв'язок ($r = -0,309$, $p < 0,1$); рівнем ТТГ у крові – прямий, помірної сили, значимий зв'язок ($r = +0,311$, $p < 0,05$).

Проведено регресійний аналіз між показниками ІМТ та рівнем стимульованого гормону росту, отримані результати висвітлені на рис. 7.2.

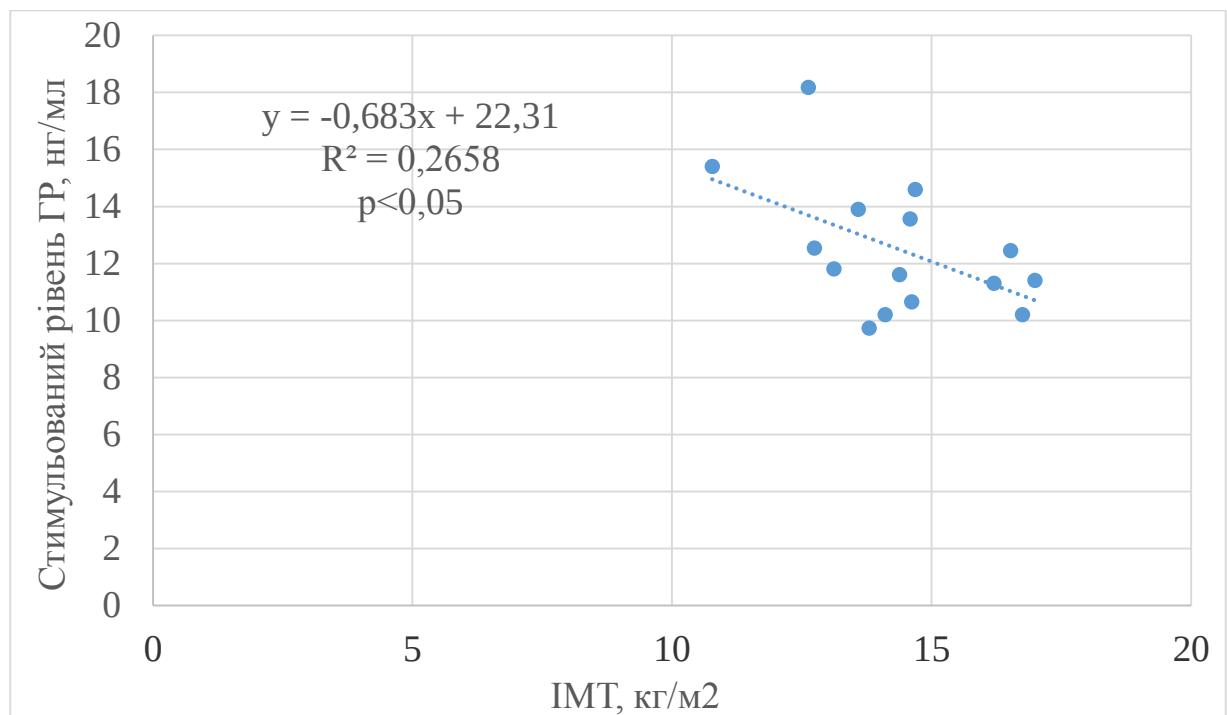


Рис. 7.2. Математична модель залежності показника стимульованого рівня ГР від ІМТ

При аналізі рисунка 7.2 видно, що 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.

Проведено регресійний аналіз між показниками віт. D та холестеринем у крові, отримані результати висвітлені на рис. 7.3.

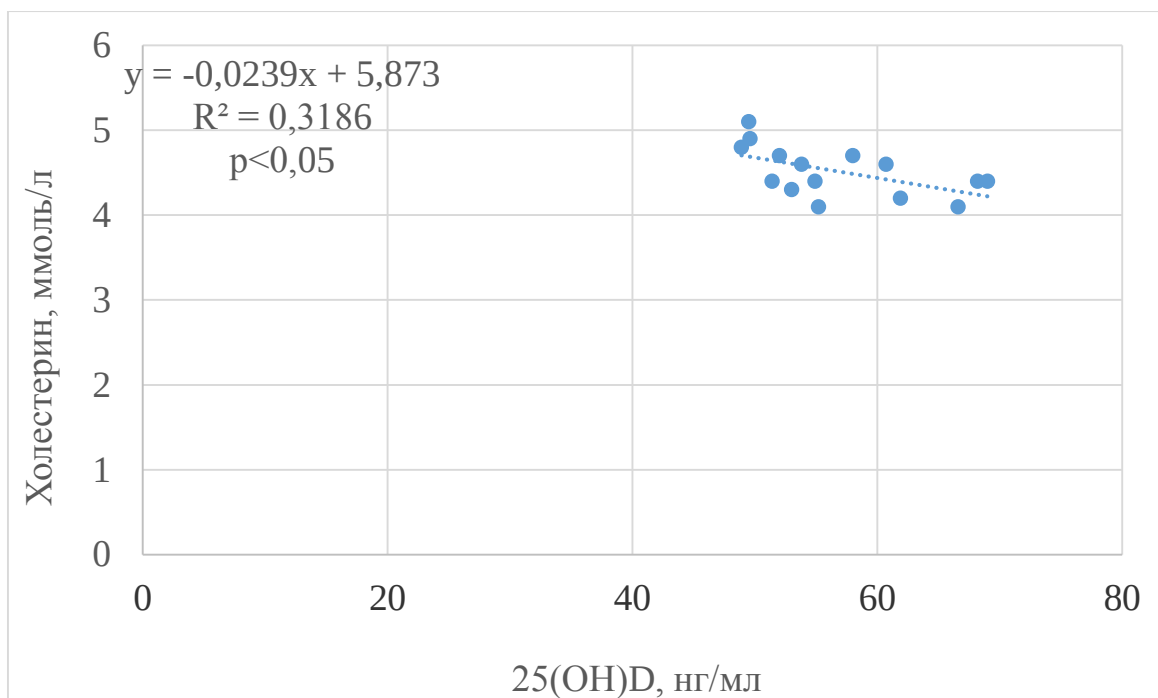


Рис.

7.3. Математична модель залежності рівня холестерину від рівня віт. D

При аналізі рисунка 7.3 видно, що при зростанні рівня віт. D, рівень холестерину в крові знижується, що відображено рівнянням $y = -0,0239x + 5,873$ ($p < 0,05$) коефіцієнт детермінації (R^2) = 0,3186.

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*) (табл. 7.24).

Таблиця 7.24

Кореляційні зв'язки між окремими показниками у дітей зі ЗВУР та гомозиготним генотипом G/G +T/T та ЗВУР

Показники	Ht-SDS	ІМТ	Кістковий вік	ГР (базальний)	ГР (клонід)	ІПЧР-1
вік	-0,352	+0,295	+0,848*	-0,371	0	0
25(OH)D	+0,421	-0,512	-0,519	+0,260	+0,322	+0,247

ГР (базальний)	0	-0,540	-0,453	0	+0,768*	+0,297
ГР (клонід)	0	+0,720	0	0	0	+0,388
ТТГ	0	0	-0,434	0	0	-0,711

При проведенні кореляційного аналізу видно, що існують кореляційні зв'язки між рівнем віт. D та: ІМТ – зворотний, середньої сили зв'язок ($r = -0,512$, $p < 0,1$); кістковим віком – зворотний, середньої сили зв'язок ($r = -0,519$, $p < 0,1$); базальним рівнем ГР у крові – прямий, слабкий зв'язок ($r = +0,260$, $p < 0,1$); Нt-SDS – прямий, помірної сили зв'язок ($r = +0,421$, $p < 0,1$); стимульованим рівнем ГР в крові – прямий, помірної сили зв'язок ($r = +0,322$, $p < 0,1$); ІПЧР-1 – прямий, слабкий зв'язок ($r = +0,247$, $p < 0,1$).

Між показником ІПЧР-1 та: базальним рівнем ГР у крові – прямий, слабкий зв'язок ($r = +0,297$, $p < 0,1$); стимульованим рівнем ГР у крові – прямий, помірної сили зв'язок ($r = +0,388$, $p < 0,1$); ТТГ у крові – зворотний, сильний зв'язок ($r = -0,711$, $p < 0,1$).

Між кістковим віком та: віком хворого – прямий, сильний, значимий зв'язок ($r = +0,848$, $p < 0,05$); базальним рівнем ГР у крові – зворотний, помірної сили зв'язок ($r = -0,453$, $p < 0,1$).

Між ІМТ та: віком хворого – прямий, слабкий зв'язок ($r = +0,295$, $p < 0,1$); кістковим віком – прямий, помірної сили зв'язок ($r = +0,327$, $p < 0,1$).

Між базальним рівнем ГР у крові та: віком хворого – прямий, помірної сили зв'язок ($r = -0,371$, $p < 0,1$); ІМТ – зворотний середньої сили зв'язок ($r = -0,540$, $p < 0,1$).

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, отримані результати висвітлені на рис. 7.4.

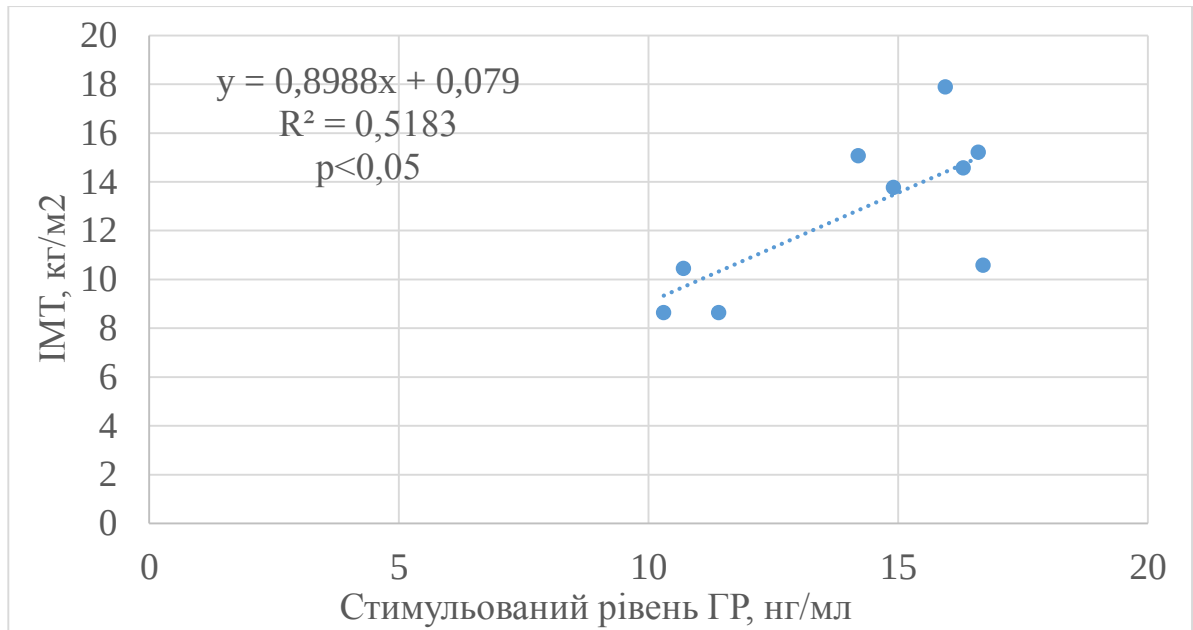


Рис. 7.4. Математична модель залежності показника ІМТ від рівня стимульованого рівня ГР у крові

При аналізі рисунка 7.4 видно, що зростання стимульованого рівня ГР призводить до збільшення показника ІМТ, що відображено рівнянням $y = 0,8988x - 0,079$ ($p < 0,05$) коефіцієнт детермінації (R^2) = 0,5183.

Проведено регресійний аналіз між показниками рівня загального кальцію в крові та рівнем ТТГ у крові, отримані результати висвітлені на рис. 7.5.

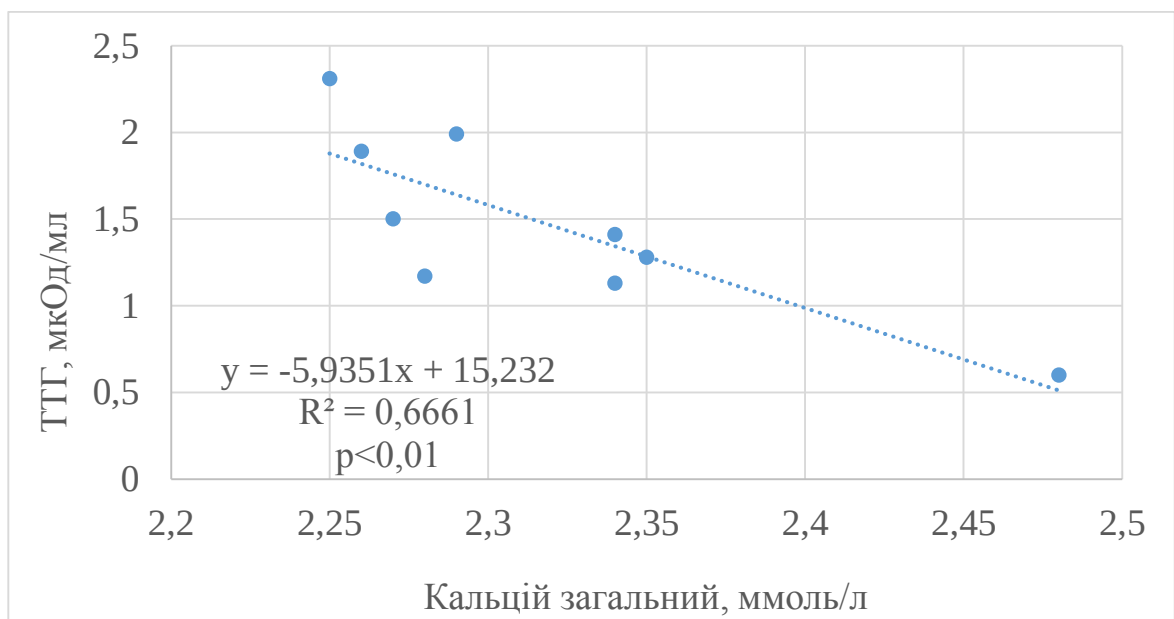


Рис. 7.5. Математична модель залежності рівня ТТГ від рівня загального кальцію в крові

При аналізі рисунка 7.5 видно, що при зростанні показника загального кальцію відбувається зниження рівня ТТГ у крові, що відображено рівнянням $y = -5,9351 + 15,232x$ ($p < 0,01$) коефіцієнт детермінації (R^2) = 0,6661.

Проведено регресійний аналіз між показниками базального та стимульованого рівнів ГР у крові, отримані результати висвітлені на рис. 7.6.

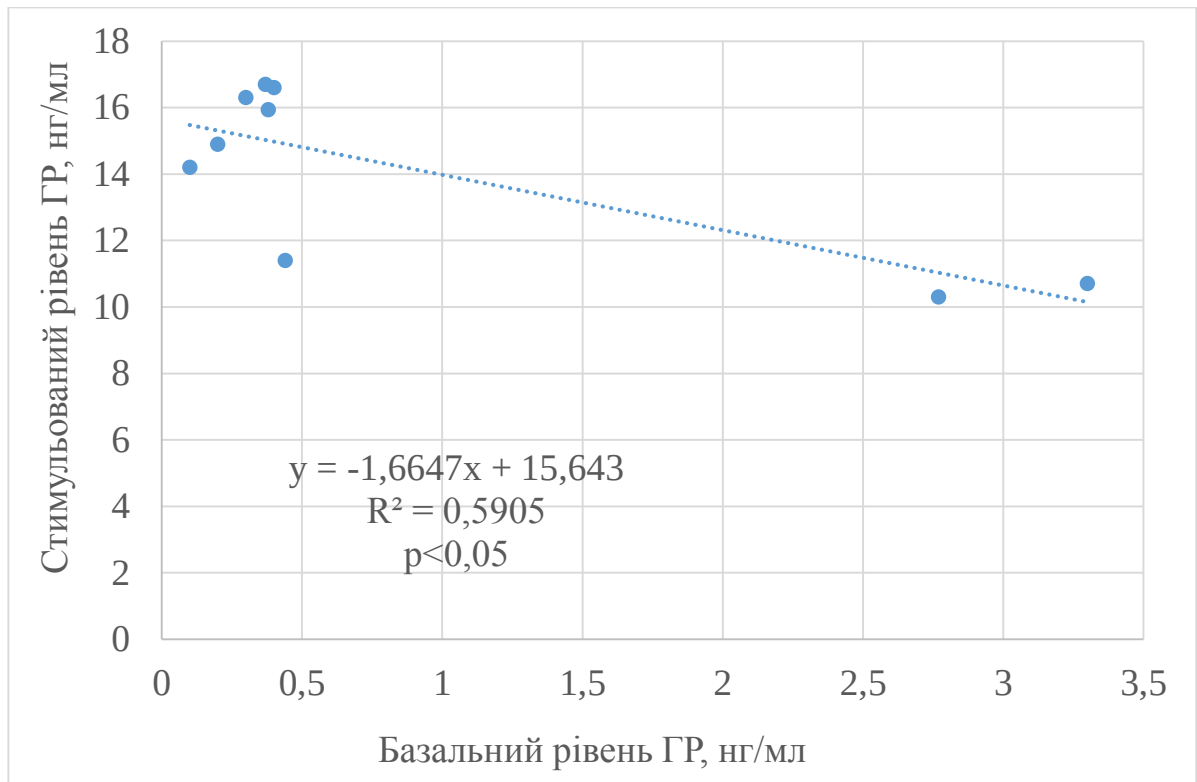


Рис. 7.6. Математична модель залежності стимульованого рівня ГР від базального рівня ГР у крові

При аналізі рисунка 7.6 видно, що при зростанні базального рівня ГР у крові відбувається зниження стимульованого рівня ГР, що відображено рівнянням $y = -1,6647x + 15,643$ ($p < 0,05$) коефіцієнт детермінації (R^2) = 0,5905.

Проведено регресійний аналіз між показниками рівня загального кальцію у крові та рівня креатиніну, отримані результати висвітлені на рис. 7.7.

При аналізі рисунка 7.7 видно, що при зростанні рівня загального кальцію у крові відбувається підвищення рівня креатиніну, що відображено рівнянням $y = 71,592 - 127,05x$ ($p < 0,01$) коефіцієнт детермінації (R^2) = 0,7132.

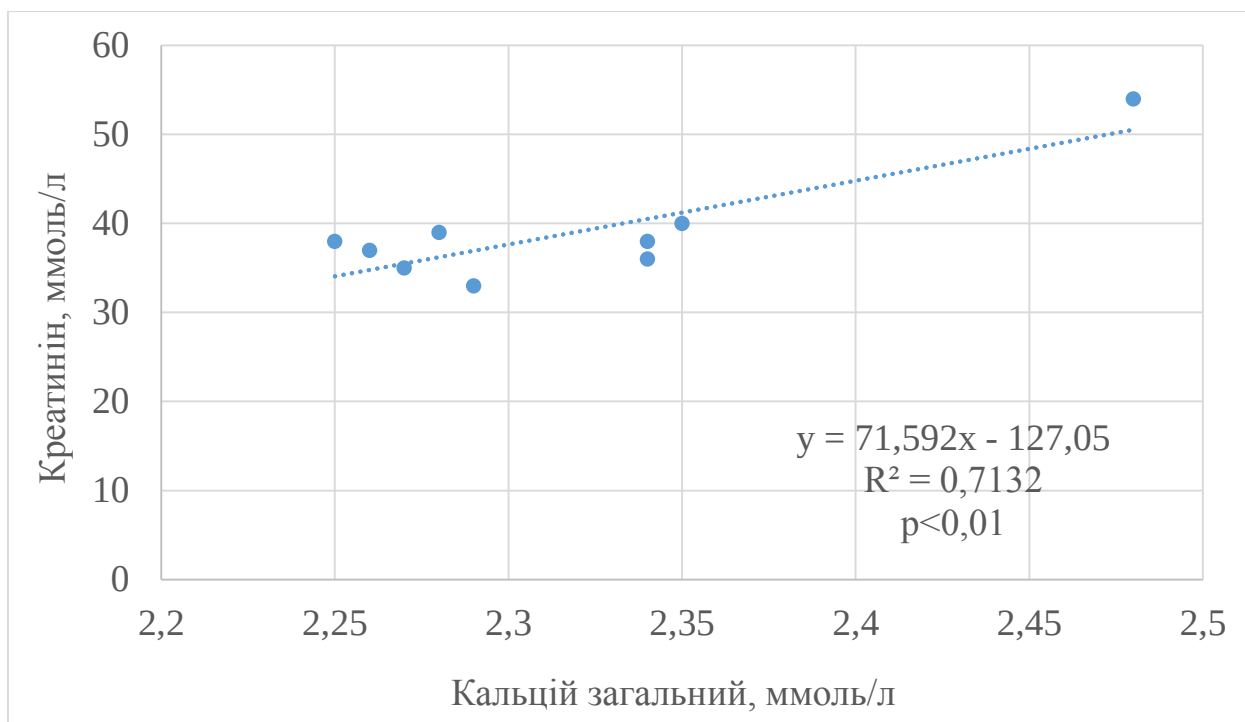


Рис. 7.7. Математична модель залежності рівня креатиніну від рівня загального кальцію в крові

Вивчено наявність кореляційних зв'язків між окремими показниками у дітей зі ЗВУР та поєднанням генотипів A/A+C/C (поліморфізмів BsmI, TaqI відповідно) (табл. 7.25).

Таблиця 7.25

Кореляційні зв'язки між окремими показниками у дітей зі ЗВУР та гомозиготним генотипом A/A +C/C

Показники	Ht-SDS	ІМТ	Кістковий вік	ГР (базальний)	ГР (клонід)
Ht-SDS	0	+0,507	-0,800	0	0
вік	-0,827	0	+0,991**	-0,559	-0,457
ГР (базальний)	0	-0,788	-0,509	0	+0,721
ГР (клонід.пр.)	0	-0,370	-0,398	0	0
ПЧР-1	+0,553		-0,873	+0,454	+0,523
25(OH)D	0	+0,819	+0,331	+0,731	0
ТТГ	-0,410	0	+0,399	-0,645	-0,948*

При проведенні кореляційного аналізу видно, що існує кореляційний зв'язок між рівнем віт. D та: ІМТ – прямий, сильний зв'язок ($r = +0,819$, $p < 0,1$); кістковим віком – прямий, помірної сили зв'язок ($r = +0,331$, $p < 0,1$); базальним рівнем ГР – прямий, сильний зв'язок ($r = +0,731$, $p < 0,1$).

Між рівнем ППЧР-1 та: показником Ht-SDS – прямий, середньої сили зв'язок ($r = +0,553$, $p < 0,1$); базальним рівнем ГР – прямий, помірної сили зв'язок ($r = +0,454$, $p < 0,1$); стимульованим рівнем ГР (клонідинова проба) – прямий, середньої сили зв'язок ($r = +0,523$, $p < 0,1$); КВ – зворотний, сильний зв'язок ($r = -0,873$, $p < 0,1$).

Між кістковим віком та: Ht-SDS – зворотний, сильний зв'язок ($r = -0,800$, $p < 0,1$); віком хворого – прямий, сильний, високо значимий зв'язок ($r = +0,991$, $p < 0,01$); базальним рівнем ГР – зворотний, середньої сили зв'язок ($r = -0,509$, $p < 0,1$); стимульованим рівнем ГР (клонідинова проба) – зворотний, помірної сили зв'язок ($r = -0,398$, $p < 0,1$); ТТГ у крові – прямий, помірної сили зв'язок ($r = +0,399$, $p < 0,1$).

Між базальним рівнем ГР та: віком хворого – зворотний, середньої сили зв'язок ($r = -0,559$, $p < 0,1$); рівнем ТТГ у крові – зворотний, середньої сили зв'язок ($r = -0,645$, $p < 0,1$).

Між стимульованим рівнем ГР та: віком хворого – зворотний, помірної сили зв'язок ($r = -0,457$, $p < 0,1$); базальним рівнем ГР – прямий, сильний зв'язок ($r = +0,721$, $p < 0,1$); рівнем ТТГ у крові – зворотний, сильний, значимий зв'язок ($r = -0,948$, $p < 0,05$).

Між показником ІМТ та: Ht-SDS – прямий, середньої сили зв'язок ($r = +0,507$, $p < 0,1$); базальним рівнем ГР – зворотний, сильний зв'язок ($r = -0,788$, $p < 0,1$); стимульованим рівнем ГР (клонідинова проба) – зворотний, помірної сили зв'язок ($r = -0,370$, $p < 0,1$).

Між показником Ht-SDS та: віком хворого – зворотний, сильний зв'язок ($r = -0,827$, $p < 0,1$); рівнем ТТГ у крові – зворотний, помірної сили зв'язок ($r = -0,410$, $p < 0,1$).

Проведено регресійний аналіз між показником рівня ППЧР-1 у крові та кістковим віком, отримані результати висвітлені на рис. 7.8.

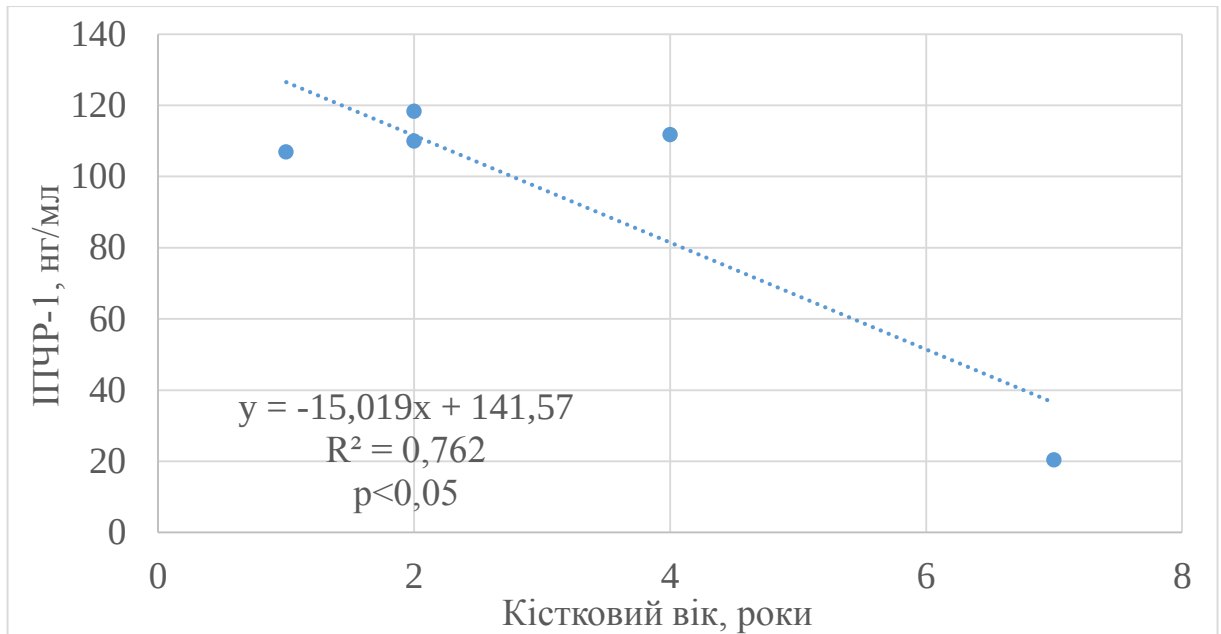


Рис. 7.8. Математична модель залежності рівня ПТЧР-1 від кісткового віку

При аналізі рисунка 7.8 видно, що при зростанні кісткового віку рівень ПТЧР-1 знижується, що відображено рівнянням $y = -15,019x + 141,57$ ($p < 0,05$) коефіцієнт детермінації (R^2) = 0,762.

Проведено регресійний аналіз між стимульованим рівнем ГР та показником ТТГ у крові, отримані результати висвітлені на рис. 7.9.

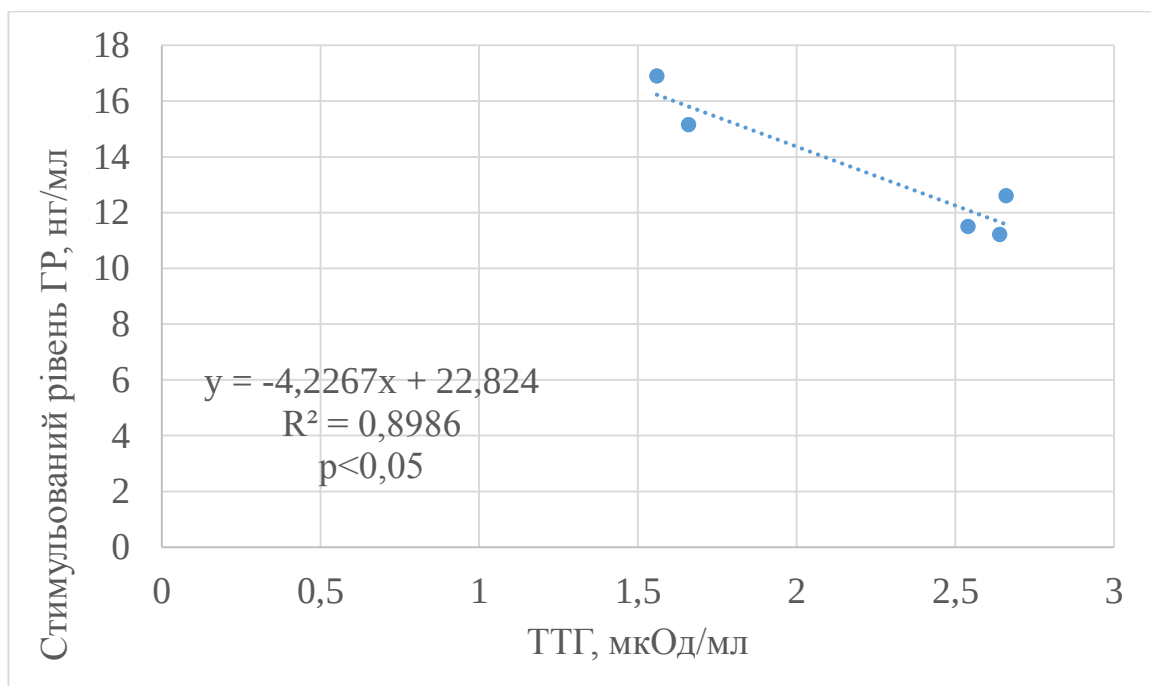


Рис. 7.9. Математична модель залежності стимульованого рівня ГР у крові від рівня ТТГ

При аналізі рисунка 7.9 видно, що при зростанні рівня ТТГ стимульований рівень ГР у крові знижується, що відображено рівнянням $y = -4,2267x + 22,824$ ($p < 0,05$) коефіцієнт детермінації (R^2) = 0,8986.

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 (табл. 7.26).

Таблиця 7.26

Частота генотипів у дітей зі ЗВУР по трьом поліморфним локусам гена рецептора віт.D (*VDR*) та поліморфному локусу гена колагену (*COL1A1*)

№	Генотип	Абс. кількість (%)
1	GGTTCCGT	2 (5,56%)
2	GATCACGG	11 (30,54%)
3	AACCAAGG	4 (11,10%)
4	AATCAAGG	2(5,56%)
5	GATCACGT	4 (11,10%)
6	GATTACGG	2(5,56%)
7	GATTACGT	1 (2,78%)
8	GGTTACGT	2 (5,56%)
9	GGTTAAGT	1 (2,78%)
10	GGTTACGG	2(5,56%)
11	GGTTCCGG	2(5,56%)
12	GGTCACGG	1 (2,78%)
13	AACCAAGT	1 (2,78%)
14	GGTCACGT	1 (2,78%)
	Всього	36 (100%)

У нашій вибірці виявлено 14 поєднань генотипів із 61 можливого. У дітей зі ЗВУР найбільш частим був генотип GATCACGG (30,54%), на другому місці знаходилося поєднання AACCAAGG – 11,10% та GATCACGT – 11,10%.

Таким чином, у пацієнтів зі ЗВУР за наявності патологічного варіанту G/A поліморфізму BsmI гена *VDR* ризик ЗВУР достовірно зростає OR=3,47 (95%CI 1,35-8,93; <0,05).

У групі пацієнтів переважали гетерозиготи G/A (50,00%). 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).

У пацієнтів із ЗВУР за наявності патологічного варіанту T/C поліморфізму TaqI гена *VDR* ризик ЗВУР достовірно зростає OR=4,14 (95%CI 1,59-10,77; p<0,01).

У групі пацієнтів переважали гетерозиготи T/C (52,78%). 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).

У пацієнтів зі ЗВУР за наявності патологічного варіанту A/A поліморфізму ApaI гена *VDR* ризик розвитку ЗВУР у нашому дослідженні достовірно низький OR=0,35 (95%CI 0,13-0,94; p<0,05), а за наявності гетерозиготного поліморфізму – достовірно високий OR=3,22 (95%CI 1,29-7,99; p<0,05). У групі пацієнтів переважали гетерозиготи C/A (66,67%).

У пацієнтів зі ЗВУР за наявності гетерозиготного варіанту G/T поліморфізму +1245 G/T гена *COL1A1* ризик розвитку ЗВУР підвищується, але не достовірно OR=1,63 (95%CI 0,63-4,19; p=0,32). У групі пацієнтів переважали гомозиготи G/G (66,67%). 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).

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 у крові.

При поєднанні гетерозиготних поліморфізмів гена *VDR* G/A+T/C (BsmI, TaqI) із наявністю ЗВУР видно, що існують кореляційні зв'язки між рівнем віт. D та рівнем стимульованого ГР (клонідинова проба), рівнем кальцію загального, рівнем кальцію іонізованого в крові.

Результати власних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

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

2. Большова ОВ, Спринчук НА, Кваченюк ДА, Музь НМ, Ризничук МО, Лукашук ІВ, Маліновська ТМ, Самсон ОЯ, Вишневська 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>

3. Ризничук МО. Різні форми низькорослості та обмін вітаміну D у дітей. Міжнародна науково-практична конференція “Сучасні тенденції та перспективи розвитку науки, освіти і технологій”, 27 липня 2024 року в м. Полтава, Україна С. 41-43.

4. Большова ОВ, Музь НМ, Кваченюк ДА, Ризничук МО. Рівень вітаміну D у дітей з затримкою внутрішньоутробного розвитку на тлі нормосоматотропіємії. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2020. 2(16): 104-110.

5. Большова ОВ, Музь НМ, Кваченюк ДА, Ризничук МО. Взаємозв'язок стану системи гормон росту/ростові чинники, рівнів вітаміну D та показників зросту у дітей з затримкою внутрішньоутробного розвитку. Ендокринологія. 2021; 26(1): 21-30. doi: 10.31793/1680-1466.2021.26-1.27

6. 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

РОЗДІЛ VIII

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Віт. D та вісь ГР/ПЧР-1 відіграють надважливу роль у регуляції росту людини. Однак, взаємодія їх у нормі та при патології вивчена недостатньо [172].

Віт. D необхідний для нормальної кальцифікації пластинки росту та мінералізації кісток. Добре відомі негативні наслідки тяжкого дефіциту віт. D у ранньому віці для здоров'я кісток; що проявляється рахітом, затримкою росту та остеопорозом у подальшому житті [1, 113].

Також, віт. D суттєво впливає на обмін кальцію, кальційзалежних гормонів та профіль ліпідів у крові [85, 190, 388]. У більшості робіт вивчено поширеність його дефіциту та вплив на фосфорно-кальцієвий обмін при рахіті та остеопорозі [97, 320, 353, 365].

Ефекти віт. D багатогранні. Регулюючи експресію приблизно 3% геному, віт. D впливає на функції більшості типів клітин, завдяки тому, що рецептори до нього виявлені в більшості тканин організму [449].

Доведено, що рецептори до віт. D (VDR) розміщені у понад 40 тканинах організму людини і завдяки цьому можна пояснити вплив віт. D на внутрішньоклітинний метаболізм кальцію, ріст та диференціацію клітин [310].

Позаскелетні ефекти впливу даного вітаміну є досить різноманітними, і включають регуляцію клітинної проліферації і диференціацію клітин, інгібування ангіогенезу, стимулювання синтезу інсуліну, інгібування синтезу реніну, стимуляцію утворення макрофагів. Віт. D бере участь у транскрипції близько 200 генів та сприяє експресії понад 1250 генів [110].

Деякі дослідження показали зв'язок між дефіцитом віт. D і такими захворюваннями, як рак [339], підвищений серцево-судинний ризик [148], автоімунні [5, 23, 89], інфекційні [254] або респіраторні захворювання [192].

Хоча кореляція між вітаміном D і віссю ГР/ІПЧР-1 прослідковується, на сьогоднішній день існує обмежена кількість досліджень впливу віт. D на ріст дітей із різними формами низькорослості до та після патогенетичного лікування. У дослідженні A. Ciresi et al. показано як дефіцит ГР та його лікування впливає на віт. D у дітей [140].

Хоча було виявлено низький рівень віт. D у дітей з низькорослістю, немає чітких доказів зв'язку між ростом дитини та рівнем віт. D у популяції [39, 449].

Доведено, що порушення на будь-якому рівні вісі ГР/ІПЧР-1 призводить до сповільнення росту дитини та погіршує прогноз кінцевого росту в дорослому віці [172]. Показано, що низький вміст віт. D у крові трапляється в дітей із низькорослістю на тлі недостатності ГР [140, 217].

Діти із дефіцитом віт. D мають вірогідно нижчий ріст порівняно із пацієнтами із недостатністю або нормальним рівнем даного вітаміну [19, 168, 275].

Особливий інтерес становить вивчення рівнів віт. D у пацієнтів, із затримкою росту на тлі низького рівня ІПЧР-1 (затримка росту на тлі ЗВУР, СБНГР) та при недостатності ГР і ІПН [6, 11, 20, 21].

Тому, в нашому дослідженні вивчено взаємозв'язки рівнів віт. D залежно від рівнів ГР, ІПЧР-1 у дітей із різними формами низькорослості, а саме: з дефіцитом ГР, ІПН, СБНГР, низькорослістю на тлі ЗВУР. Також проаналізовано ауксологічні показники та рівні деяких гормонів у 136 дітей із різними формами низькорослості. Із них: із дефіцитом ГР – 42 особи, 41 дитина хвора на ІПН, пацієнти із СБНГР – 17 дітей та пацієнти із низькорослістю на тлі ЗВУР – 36 дітей. У всіх досліджених пацієнтів спостерігалось суттєве відставання в рості – $-2,37 \pm 0,52$ SDS. У дітей із недостатністю ГР виявлено зниження базального та стимульованого рівнів ГР. У пацієнтів із ІПН виявлено нормальний вміст ГР та ІПЧР-1 на тлі відставання в рості. У осіб із СБНГР та ЗВУР виявлено нормальний вміст

базального і стимульованого рівнів ГР та знижений рівень ІПЧР-1, що співпадає з роботами Спричук Н. [65], Музь Н. (2019) [32].

При аналізі вмісту 25(OH)D у сироватці крові виявлено наступне. За наявності у пацієнтів дефіциту ГР рівень віт. D становив в середньому $52,50 \pm 1,76$ нмоль/л, що вказувало на його недостатність. Серед дітей із дефіцитом ГР гіповітаміноз D виявлений у 36 осіб (85,7%) та нормальний рівень траплявся лише у 6 дітей (14,3%), що збігається із результатами дослідження, в якому показано, що 72% діти із дефіцитом ГР мали рівень віт. D нижчий за оптимальний [311].

Результати досліджень M. Savanelli et al. вказують на більш часте виникнення дефіциту вітаміну D у хворих на недостатність ГР, ніж у здорових [395]. E. Karczmarewicz et al. аналізуючи дослідження, проведені на сьогоднішній день 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 [269]. Rasha Tarif Hamza et al. (2018) у своїх дослідженнях виявили, що гіповітаміноз D є поширеним у дітей із дефіцитом ГР. Ми вважаємо, що 25(OH)D слід оцінювати у дітей з дефіцитом ГР під час діагностики та під час подальшого спостереження. Таку пропозицію також висловлюють деякі автори [376].

Нами встановлений тісний зв'язок між системою ГР/ІПЧР-1 та віт. D у дітей із дефіцитом ГР на тлі дефіциту віт. D, а саме – виявлені кореляційні зв'язки між показником ГР базального та стимульованим рівнем ГР – значимий, прямий середньої сили зв'язок; між рівнем ІПЧР-1 та стимульованим рівнем ГР (прямий сильний, високо значимий кореляційний зв'язок); між рівнем 25(OH)D та стимульованим рівнем ГР – значимий, прямий середньої сили зв'язок та ІПЧР-1 – прямий помірної сили зв'язок.

У дітей із дефіцитом ГР на тлі недостатності віт. D виявлені кореляційні зв'язки між рівнем ІПЧР-1 та: базальним рівнем ГР – значимий, прямий, середньої сили зв'язок; стимульованим рівнем ГР – прямий, слабкої сили

зв'язок. Між рівнем 25(OH)D та: стимульованим рівнем ГР має місце прямий, слабкий зв'язок; ІПЧР-1 – прямий слабкий зв'язок.

Низка авторів також вивчали зв'язок між віссю ГР/ІПЧР-1 і статусом віт. D [79, 142, 439]. Дослідження Р. Ameri et al. [79] показали, 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, що співпадає із результатами нашого дослідження. Подібна позитивна кореляція між концентрацією 25(OH)D та концентрацією ІПЧР-1 у сироватці була виявлена у здорових суб'єктів [439]. Значна негативна кореляція між концентраціями 25(OH)D і дозою рГР була виявлена після корекції віку та ІПЧР-1 (β -0,042, $P < 0,01$) [79].

Як вміст віт. D, так і метаболізм ГР впливають один на одного: з одного боку, препарати віт. D підвищують рівень ІПЧР-1, а з іншого боку, ІПЧР-1 стимулює активність фермента 1 α -гідроксилази, який, у свою чергу, регулює продукцію нирками віт. D [227]. Крім того, сам ГР має пряму стимулюючу дію на продукцію віт. D [152]. Крім того, як ГР, так і ІПЧР-1, ймовірно, підвищують активність CYP27A1, який серед своїх комплексних функцій каталізує 25-гідроксилювання віт. D [417].

Існує думка, що ефект віт. D та ІПЧР-1, проявляється як на системному, так і на локальному рівнях. Останні дослідження також показали, що віт. D, ГР і ІПЧР-1 впливають на кістки та хрящі, а також на епіфізарні хондроцити. Зокрема, дослідження *in vitro* продемонструвало можливу роль віт. D у підвищенні чутливості клітин пластини росту до ГР та ІПЧР-1 [417].

Пацієнти з дефіцитом віт. D мають нижчий рівень ІПЧР-1, і це може частково пояснити зміни пластини росту у дітей із рахітом [100, 268].

У нашому дослідженні у пацієнтів із ІПН в цілому по групі виявлено недостатність віт. D ($52,75 \pm 2,08$ нмоль/л). У дітей із ІПН на тлі дефіциту віт. D виявлені кореляційні зв'язки між рівнем ІПЧР-1 та: рівнем стимульованого ГР (клонідинова проба) – значимий, прямий, помірної сили зв'язок; між

рівнем 25(OH)D та: стимульованим рівнем ГР – значимий, прямий, середньої сили зв’язок; ППЧР-1 – прямий, значимий, середньої сили зв’язок.

У дітей із ПН на тлі недостатності віт. D виявлені кореляційні зв’язки між рівнем ППЧР-1 та стимульованим рівнем ГР (інсулінова проба) – прямий, слабкої сили зв’язок. Між рівнем 25(OH)D та: стимульованим рівнем ГР – прямий, помірної сили зв’язок; ППЧР-1 – прямий, помірної сили зв’язок. Це збігається з даними літератури, де показано ефект віт. D та ППЧР-1 на системному і локальному рівнях. Насправді, останні дослідження також показали, що віт. D, ГР і ППЧР-1 впливають на кістки та хрящі, а також на епіфізарні хондроцити в дітей з ПН [112, 325].

Ефекти віт. D опосередковуються його специфічним рецептором (VDR), який діє як фактор транскрипції та приймає 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 Bsm I, Fok I, Taq I, Apa I [422, 425]. Наявність патологічних поліморфізмів гена *VDR* може негативно впливати на рівень та метаболізм віт. D [444].

У літературі вкрай обмежені дані щодо асоціації поліморфізмів гена *VDR*, а саме: BsmI (rs1544410), TaqI (rs731236), та ApaI (rs7975232) із недостатністю ГР/ППЧР-1 у дітей. Існують фрагментарні дані присвячені, головним чином, вивченню взаємодії поліморфізмів гена *VDR* та зростом дітей залежно від щільності кісток [255], вірогідного впливу поліморфізмів гена рецептора віт. D на ефективність лікування рГР [262].

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 *COL1A1*, на розвиток дефіциту ГР, ПН, ЗВУР та СБНГР у дітей української популяції.

Тому нами проведено дослідження трьох поліморфізмів гена *VDR* (BsmI (rs1544410), TaqI (rs731236), та ApaI (rs7975232) та поліморфізму гена *COL1A1*

(+1245 G/T (rs1800012)) у дітей із низькорослістю, зумовленою недостатністю ГР, ІПН, ЗВУР та СБНГР.

На початку проведена оцінка ризику розвитку недостатності ГР залежно від вищевказаних поліморфізмів. Нами обстежено 42 дитини із дефіцитом ГР, які на момент дослідження проживали в Україні і належали до однієї етнічної групи. Усі досліджувані мали наявний гіповітаміноз D.

Gnagnarella P. et al. продемонстрували різницю в частоті певних поліморфізмів *VDR* серед європеїдів, афроамериканців та азіатів [196]. Показано, що генетичні варіації гена *VDR* відіграють важливу роль у чутливості людини до біологічних ефектів віт. D.

У нашому дослідженні при вивченні поліморфізму BsmI у пацієнтів із дефіцитом ГР за умов наявності гетерозиготного поліморфізму G/A встановлено достовірно високий ризик виникнення дефіциту ГР, а при патологічному варіанті A/A – ризик дефіциту ГР зростає, але не достовірно. Носійство патологічної алелі A поліморфного локусу rs1544410 BsmI гена *VDR* достовірно асоціюється з ризиком розвитку дефіциту ГР. У дітей гомозигот G/G виявлено дефіцит віт. D, а в дітей гомозигот A/A та гетерозигот G/A виявлено недостатність віт. D. У групі пацієнтів переважали гетерозиготи G/A (47,62%), що збігається з даними літератури [417].

У нашому дослідженні виявлено, що базальний рівень ГР був низьким у всіх досліджуваних, але у дітей із поліморфним варіантом A/A даний показник був у 3,95 разів менший за інші варіанти поліморфізму BsmI гена *VDR*, також стимульований рівень ГР був достовірно нижчим у дітей із поліморфізмом A/A. Рівень ІПЧР-1 у всіх дітей із ДГР був у межах норми. Показники кальцієво-фосфорного обміну знаходилися в межах норми, але майже всі показники у дітей-гомозигот A/A (крім рівня фосфору) були нижчими за показники у інших досліджуваних, але не достовірно.

Все це вказує, що у дітей-гомозигот по патологічній алелі та гетерозигот вісь ГР/ІПЧР-1 та рівень віт. D страждає значніше, ніж у дітей із нормальним

гомозиготним генотипом на тлі дефіциту ГР, що збігається із даними літератури [417].

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 [93]. Попередні дослідження виявили чіткий зв'язок між A-алелями та зниженням транскрипції гена *VDR* та/або стабільністю мРНК, що впливає на регуляторну діяльність кальцитріолу [210, 430]. 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 [70].

При вивченні поліморфізму TagI у пацієнтів із дефіцитом ГР за умов наявності гетерозиготного поліморфізму T/C ризик достовірно високий (OR=4,07 (95%CI 1,61-10,29); $p<0,01$); при патологічному варіанті C/C – ризик дефіциту ГР зростає, але не достовірно. У групі пацієнтів переважали гетерозиготи G/A (52,38%), а у контрольній групі – гомозиготи T/T (68,10%). Носійство патологічної алелі C поліморфного локусу rs731236 TaqI гена *VDR* достовірно асоціюється з ризиком розвитку дефіциту ГР OR=2,52 (95%CI 1,30-4,86; $p<0,01$). У дітей гомозигот T/T виявлено дефіцит віт. D, а в дітей гомозигот C/C та гетерозигот T/C виявлено недостатність віт. D.

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: Bsm I, Taq I, та Fok I [164]. Ці висновки підкреслюють значну кореляцію між поліморфізмом гена *VDR* та рівнями віт. D у сироватці крові, підкреслюючи постійний дефіцит віт. D у регіонах з великою кількістю сонячного світла, таких як Греція. Дослідження також виявило вартий уваги зв'язок між низькими рівнями 25(OH)D і наявністю алелей G і C поліморфізмів Bsm I і Taq I гена *VDR* відповідно.

Крім того, було помічено, що наявність кількох несприятливих поліморфізмів у одного і того ж індивіда мала кумулятивний ефект [164], що також було показано в нашому дослідженні.

Поліморфізм *AraI* розташований на інтроні 8 у 3' нетрансльованій ділянці гена *VDR* не впливає на послідовність амінокислот або структуру білка *VDR*; однак це може змінити стабільність мРНК *VDR* та/або перешкоджати транскрипції *VDR*. Нетрансльовані ділянки можуть модулювати рівні експресії генів, особливо через регуляцію стабільності мРНК. Зниження рівня стабільності мРНК і, отже, трансляції білка *VDR* призведе до зниження відповіді на віт. D. У цьому сенсі поліморфізм *Ara I* може функціонувати як інтронний стимулятор, він може опосередковувати альтернативний сплайсинг мРНК *VDR* та/або посилювати транскрипцію генів [182].

При вивченні поліморфізму *Ara I* у пацієнтів із дефіцитом ГР 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%). Носійство патологічної алелі *C* поліморфного локусу *Ara I* (rs7975232) гена *VDR* асоціюється з ризиком розвитку дефіциту ГР, але не достовірно $OR=1,32$ (95%CI 0,72-2,42; $p=0,36$). У дітей із патологічним гомозиготним генотипом *C/C* виявлено дефіцит віт. D, а в дітей гомозигот *A/A* та гетерозигот *C/A* – недостатність віт. D.

При вивченні поліморфізму *COL1A1* у пацієнтів із дефіцитом ГР за умов наявності гетерозиготного поліморфізму *G/T* ризик високий, але не достовірно $OR=1,63$ (95%CI 0,65-4,04; $p=0,29$); при патологічному варіанті *T/T* – ризик дефіциту ГР підвищується, але не достовірно. Носійство патологічної алелі *T* поліморфного локусу +1245 *G/T* (rs1800012) гена *COL1A1* асоціюється з ризиком розвитку дефіциту ГР, але не достовірно $OR=2,05$ (95%CI 0,92-4,54; $p=0,08$). У групі пацієнтів переважали гомозиготи *G/G* (61,91%). У дітей із патологічним гетерозиготним генотипом *G/T* виявлено дефіцит віт. D, а в дітей гомозигот *T/T* та *G/G* – недостатність віт.

D. У дітей із поліморфним варіантом T/T було виявлено найнижчі рівні базального та стимульованого рівнів ГР.

Поліморфізм +1245 G/T у регуляторній ділянці *COL1A1*, який впливає на сайт розпізнавання транскрипційного чинника Sp1, пов'язаний зі зниженням мінеральної щільності кісткової тканини, остеопорозом і переломами хребців переважно в постменопаузальних жінок [289, 391].

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 ділянці Sp1 (+1245 G/T) взаємодіють з алелями в ділянці – 1997 G/T для регулювання мінеральної щільності кісткової тканини [316, 409].

У гетерозигот T/G виявлено менше неорганічних і більше органічних компонентів кістки, що впливають на міцність та її мінералізацію [316]. Біопсія кістки показала, що носії T/G мали нижчу мінералізацію та гетерогенність кісткової тканини порівняно з носіями G/G Sp1 *COL1A1*.

Дослідження *in vitro* виявили низьку активність остеобластів у формуванні ділянок мінералізації кістки в носіїв T/G, що також впливає на міцність кісток [410]. У нашому дослідженні видно, що діти гетерозиготи T/G мають дефіцит віт. D, що може бути одним зі шляхів порушення мінералізації кістки, та розвитком остеопорозу в подальшому житті. Гомозиготи T/T мають найнижчий рівень базального ГР та недостатність віт. D, що теж впливає на структуру кісток та синтез колагену.

Зіставлено частоту поєднання генотипів по всіх вивчених поліморфних локусах (поліморфізмів BsmI, TaqI та ApaI гена *VDR* та +1245 G/T (rs1800012) гена *COL1A1*) виявлено 13 поєднань генотипів із 61 можливого. У дітей із дефіцитом ГР найбільш частим був генотип G/A (BsmI) +T/C (TaqI)+ A/C (ApaI) (38,12%).

При проведенні кореляційного аналізу у дітей із гомозиготним генотипом A/A+C/C+A/A та дефіцитом ГР знайдено кореляційні зв'язки між

рівнем віт. D та кістковим віком, ППЧР-1, стимульованим рівнем ГР, базальним рівнем ГР, рівнем іонізованого кальцію в крові, рівнем загального кальцію в крові.

При проведенні кореляційного аналізу у дітей із гетерозиготним генотипом G/G+T/T+A/C та дефіцитом ГР знайдено кореляційні зв'язки між рівнем віт. D та показником ІМТ, кістковим віком, рівнем базального та стимульованого ГР, рівнем ППЧР-1, рівнем кальцію іонізованого. Ці дані збігаються із іншими літературними даними у дорослих осіб, в яких було показано наявність їх зчеплення та асоціацію із ростом [175, 260, 448].

Нами встановлено наявність кореляційних зв'язків між окремими показниками у дітей із гетерозиготним генотипом GA+TC+AC+GG (поліморфізмів BsmI, TaqI та ApaI) та гомозиготним генотипом гена *COL1A1* із дефіцитом ГР та знайдено кореляційні зв'язки рівнем віт. D та рівнем стимульованого ГР, рівнем загального кальцію, рівнем ТТГ.

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

Встановлено, що за наявності поліморфізму BsmI гена *VDR* у пацієнтів із ідіопатичною низькорослістю-носіїв 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%). 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; $p<0,01$). У дітей-гомозигот G/G та A/A виявлено дефіцит віт. D, а в дітей-гетерозигот G/A виявлено його недостатність. Рівень ППЧР-1 у всіх дітей був в межах норми, але у дітей гетерозигот G/A він був найнижчим.

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 [252]. Також відомо, що

поліморфізм BsmI регулює рівень остеокальцину в крові, що впливає на рівень віт. D у крові, а отже, і на ріст людини [450], ми можемо бачити, що в нашому дослідженні у всіх дітей знижений вміст віт. D у крові.

Метааналіз показав, що діти з алеллю G поліморфізму BsmI з більшою імовірністю будуть мати більш низькі рівні мінеральної щільності кісток порівняно з дітьми з генотипом AA, а також повільний ріст, що зіставляється із нашими даними [93].

Визначено, що за наявності гетерозиготного поліморфізму C/A локусу ApaI (rs7975232) гена VDR ризик розвитку ІПН високий, але не достовірно $OR=2,27$ (95%CI 0,97-5,35). У групі пацієнтів з ІПН переважали гетерозиготи C/A (58,53%). 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; $p=0,70$).

Базальний та стимульований рівні ГР у дітей із поліморфним варіантом A/A були найнижчими. У дітей із гомозиготними генотипами C/C та A/A виявлено дефіцит віт. D, а в дітей гетерозигот C/A – його недостатність.

Тобто наявність патологічного гетерозиготного поліморфізму C/A у дітей із ІПН підвищує ризик гіповітамінозу D, затримки росту та розвитку ІПН, що збігається з даними літератури [445].

Також визначено, що за наявності гетерозиготного поліморфізму T/C локусу rs731236 TaqI гена VDR ризик ІПН достовірно високий $OR=6,41$ (95%CI 2,49-16,49; $p<0,01$); при патологічному варіанті C/C – ризик ІПН зростає, але не достовірно $OR=2,04$ (95%CI 0,61-6,81; $p=0,25$). У групі пацієнтів з ІПН переважали гетерозиготи T/C (63,42%). 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; $p<0,01$). У дітей-гомозигот T/T виявлено дефіцит віт. D, а в дітей-гомозигот C/C та гетерозигот T/C виявлено його недостатність. У дітей із наявністю гетерозиготного поліморфізму локусу rs731236 TaqI гена VDR наявний достовірний ризик ІПН, що, можливо, пов'язано із гіршою відповіддю

рецептора на віт. D, та порушенням у вісі ГР/ППР-1, пов'язане зі змінами даного поліморфізму. Такі ж дані відображені і в деяких джерелах літератури [132, 305].

У пацієнтів із ІПН та за наявності гетерозиготного поліморфізму G/T гена *COL1A1* ризик високий, але не достовірний OR=1,51 (95%CI 0,59-3,79; p=0,38); при патологічному варіанті T/T – 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 нормальні гомозиготи G/G (65,85%). Носійство патологічної алелі T 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). У дітей із патологічним гетерозиготним генотипом G/T виявлено дефіцит віт.D, а в дітей-гомозигот G/G та T/T – недостатність віт. D.

Дослідження Cousminer D. (2019) показало вплив поліморфізму варіанту *COL1A1* у дитячому віці від 6 до 20 років на мінеральну щільність кісток залежно від віку (препубертатний, пубертатний та постпубертатний періоди) [149].

З'ясовано, що у гомозиготних дівчат за генотипом TT, спостерігалася затримка нарощування кісткової тканини під час статевого розвитку [369].

У хлопчиків спостерігали аналогічну закономірність, що і у дівчат, але хлопчики із наявністю алелів T/T були меншого зросту в пубертатному віці, та продовжували зростати в постпубертатному віці [333], що може бути при ІПН, як у нашому випадку.

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*)).

При проведенні кореляційного аналізу у дітей із поєднанням A/A (BsmI) +C/C (TaqI) + A/A (ApaI) гена *VDR* +G/G (ген *COL1A1*) та ІПН виявлено

кореляційні зв'язки між рівнем віт. D та показниками Ht-SDS, стимульованим рівнем ГР та ІПЧР-1 а також між показником ІПЧР-1 та базальним рівнем ГР, кістковим віком, стимульованим рівнем ГР.

При проведенні кореляційного аналізу у дітей із поєднанням G/A (BsmI) + T/C (TaqI) + A/ C (AraI) гена *VDR* +G/G (ген *COL1A1*) та ІПН виявлено кореляційні зв'язки між рівнем віт. D та кістковим віком, рівнем кальцію іонізованого в крові, базальним рівнем ГР у крові, ІПЧР-1, а також між показником ІПЧР-1 та кістковим віком, базальним рівнем ГР у крові.

Вивчено наявність кореляційних зв'язків між окремими показниками у дітей із поєднанням генотипів G/A+T/C+A/C (поліморфізмів BsmI, TaqI та AraI відповідно) та генотипом G/T (поліморфізму+1245 G/T гена *COL1A1*) із ІПН. Існує кореляційний зв'язок між рівнем віт. D та показником Ht-SDS, кістковим віком, базальним та стимульованим рівнем ГР, рівнем ІПЧР-1; між рівнем ІПЧР-1 та показником Ht-SDS, кістковим віком, рівнем стимульованого ГР.

Також вивчено поліморфізми гена *VDR*, а саме: BsmI (rs1544410), TaqI (rs731236), AraI (rs7975232), та поліморфізм гена колагену першого типу *COL1A1* +1245 G/T (rs1800012) у 17 дітей із СБНГР.

У літературі відсутня інформація щодо поєднання даної патології та поліморфізмів генів, які нами вивчалися. Отже, ми вперше отримали такі дані в популяції дітей України.

У пацієнтів із СБНГР та за наявності патологічного варіанту A/A поліморфізму BsmI гена *VDR* 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%). Носійство патологічної алелі А поліморфного локусу rs1544410 BsmI гена *VDR* достовірно асоціюється з ризиком розвитку СБНГР OR=4,40 (95%CI 1,19-10,13; p<0,01). У дітей гетерозигот G/A та гомозигот G/G виявлено дефіцит віт. D, а в дітей гомозигот A/A – його недостатність.

У пацієнтів із СБНГР та за наявності патологічного варіанту C/C поліморфізму TaqI гена *VDR* 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%). 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; $p<0,01$). У дітей гомозигот T/T та C/C виявлено дефіцит віт. D, а в дітей гетерозигот T/C – його недостатність.

У пацієнтів із СБНГР та за наявності патологічного варіанту C/C поліморфізму AраI гена *VDR* ризик розвитку СБНГР у нашому дослідженні підвищується, але не достовірно OR=1,05 (95%CI 0,24-4,50; $p=0,95$). У групі пацієнтів переважали гетерозиготи C/A (58,82%). Носійство патологічної алелі C поліморфного локусу AраI (rs7975232) гена *VDR* асоціюється з ризиком розвитку СБНГР, але не достовірно OR=1,57 (95%CI 0,71-3,47; $p=0,27$). У дітей із гомозиготним генотипом C/C виявлено дефіцит віт. D, а в дітей гетерозигот C/A та гомозигот A/A – його недостатність.

У пацієнтів із СБНГР та за наявності гетерозиготного варіанту G/T поліморфізму +1245 G/T гена *COL1A1* ризик розвитку СБНГР підвищується, але не достовірно OR=1,77 (95%CI 0,54-5,81; $p=0,34$). Носійство патологічної алелі T 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; $p=0,38$). У групі пацієнтів переважали гомозиготи G/G (64,71%). У дітей із патологічним гетерозиготним генотипом G/T виявлено дефіцит віт. D, а в дітей гомозигот G/G – його недостатність.

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, рівнем кальцію загального в крові, показником Ht-SDS, кістковим віком, базальним рівнем ГР, ПЧР-1.

При поєднанні гетерозиготних поліморфізмів гена *VDR* G/A+T/C (BsmI, TaqI) із наявністю СБНГР видно, що існують кореляційні зв'язки між рівнем віт. D та ІМТ, кістковим віком, базальним та стимульованим рівнем ГР у крові, ПЧР-1, показником Ht-SDS.

У нашій вибірці виявлено 10 поєднань генотипів із 61 можливого. У дітей із СБНГР найбільш частим був генотип GATCACGG (23,53%), на другому місці знаходилося поєднання AACCAAGG – 17,65%.

Також нами 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).

За наявності патологічного варіанту A/A поліморфізму BsmI гена *VDR* ризик ЗВУР достовірно зростає OR=2,03 (95%CI 0,59-7,02; p=0,26). У групі пацієнтів переважали гетерозиготи G/A (50,00%). 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).

У пацієнтів із ЗВУР та за наявності патологічного варіанту C/C поліморфізму TaqI гена *VDR* ризик ЗВУР зростає, але не достовірно OR=1,35 (95%CI 0,36-5,09; p=0,65). У групі пацієнтів переважали гетерозиготи T/C (52,78%). 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).

У пацієнтів зі ЗВУР та за наявності патологічного варіанту C/C поліморфізму ApaI гена *VDR* ризик розвитку ЗВУР у нашому дослідженні низький, але не достовірно OR=0,61 (95%CI 0,17-2,21; p=0,45). У групі пацієнтів переважали гетерозиготи C/A (66,67%). 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).

У пацієнтів із ЗВУР та за наявності гетерозиготного варіанту G/T поліморфізму +1245 G/T гена *COL1A1* ризик розвитку ЗВУР підвищується, але не достовірно OR=1,63 (95%CI 0,63-4,19; p=0,32). У групі пацієнтів переважали гомозиготи G/G (66,67%). 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).

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, рівнем холестерину, рівнем креатиніну, рівнем сечовини, рівнем фосфору в крові.

При поєднанні гетерозиготних поліморфізмів гена *VDR* G/A+T/C (BsmI, TaqI) із наявністю ЗВУР видно, що існують кореляційні зв'язки між рівнем віт. D та рівнем стимульованого ГР (клонідинова проба), рівнем кальцію загального, рівнем кальцію іонізованого в крові.

У дітей зі ЗВУР найбільш частим був генотип GATCACGG (30,54%), на другому місці знаходилося поєднання AACCAAGG– 11,10% та GATCACGT – 11,10%.

Взаємодія між віт. D, ГР та ІПЧР-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/ІПЧР-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/ІПЧР-1.

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

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 (недостатності ГР, ППН, 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 ППН 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 сімей із низькорослістю.
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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Алудван МБ, Кобиляк НМ, Павленко ГП, Комісаренко ЮІ. Оцінка клінічної ефективності замісної терапії препаратом декап у пацієнтів із цукровим діабетом типу 2 і супутньою неалкогольною жировою хворобою печінки за умови дефіциту вітаміну D. *Международный эндокринологический журнал*. 2020; 16(8): 607-615.
2. Антипкін ЮГ, Лапшин ВФ, Уманець ТР, Камінська ТМ. Зв'язок між статусом вітаміну D, генотипами поліморфізму рецепторів вітаміну D rs2228570 і добавками холекальциферолу у дітей шкільного віку з COVID-19. *Сучасна педіатрія. Україна*. 2022; 5(125): 6-11. doi 10.15574/SP.2022.125.6
3. Антипкін ЮГ, Марушко ЮВ, Омельченко ЛІ, Муквіч ОМ, Людвік ТА, Бондаренко НЮ, Бовкун ОА, Ісмакаєва ДЛ. Стан кальцієвого гомеостазу і окремі аспекти його порушень при ювенільному ідіопатичному артриті. *Здоров'я дитини*. 2022; 17(8): 17(8): doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.17.8.2022.1542>
4. Антипкін ЮГ, Омельченко ЛІ, Муквіч ОМ. Актуальні питання забезпеченості вітаміном D при ювенільному ідіопатичному артриті. *Журнал національної академії медичних наук України*. 2022; 28(3): 435-445 doi: 10.37621/JNAMSU-2022-3-2
5. Бельська ОА, Омельченко ЛІ, Муквіч ОМ, Дудка ІВ, Людвік ТА, Вдовіна НМ. Особливості трофологічного статусу при ювенільному артриті залежно від забезпеченості організму вітаміном D. *Перинатология и Педиатрия*. 2018; 1(73): 111-118; doi 10.15574/PP.2018.73.111
6. Большова ОВ, Вишневська ОА, Самсон О Я. Ідіопатична затримка росту: особливості системи гормон росту/ростові фактори в пубертатному періоді. *Акушерство. Гінекологія. Генетика*. 2015; 2: 50-55.

7. Большова ОВ, Кваченюк ДА, Ризничук МО. Рівень 25-гідроксикальциферолу (25(OH) D) у дітей з соматотропною недостатністю. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (Дев'ятнадцяті Данилевські читання)» (Харків 27-28 лютого 2020 р.)
8. 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
9. 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
10. 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.
11. Большова ОВ, Музь НМ. Порівняльна характеристика ауксологічних і гормональних показників пацієнтів із затримкою внутрішньоутробного розвитку та пацієнтів із соматотропною недостатністю. Ендокринологія. 2020; 25(1): 58-64
12. 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>
13. 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.

14. 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
15. 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.
16. 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.
17. 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>
18. 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
19. Большова ОВ, Самсон ОЯ, Спринчук НА, Вишневська ОА, Музь НМ, Лукашук ІВ, Пахомова ВГ, Ткачова ТО. Низькорослість: удосконалення діагностики та вибір оптимальної тактики лікування. Укр. журн. дит. ендокринології. 2016; 18(2): 35-43.
20. Большова ОВ, Самсон ОЯ, Спринчук НА, Вишневська ОА, Музь НМ, Лукашук ІВ, Пахомова ВГ, Ткачова ТО. Низькорослість: удосконалення

діагностики та вибір оптимальної тактики лікування. Український журнал дитячої ендокринології. 2016;2(18):35-43.

21. Большова ОВ, Самсон ОЯ, Спринчук НА. Актуальні питання діагностики та лікування ідіопатичної низькорослості у дітей. Українські доповіді НАМН України, 2017; 96-102.
22. Большова ОВ, Спринчук НА, Кваченюк ДА, Музь НМ, Ризничук МО, Лукашук ІВ, Маліновська ТМ, Самсон ОЯ, Вишневська 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>
23. Гончарова ОА. Асоціативні зв'язки між рівнем вітаміну D, імунологічними характеристиками й об'ємом щитоподібної залози у хворих на гіпотиреоз унаслідок автоімунного тиреоїдиту. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2020; 16(2): 111-116. doi: 10.22141/2224-0721.16.2.2020.201295
24. Гончарова ОА, Дубовик ВМ. Асоціативні зв'язки між ожирінням і ступенем забезпеченості вітаміном D як чинником ризику первинного гіперпаратиреозу. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2022; 2(78): 15-19. doi: <http://doi.org/10.30978/CEES-2022-2-15>
25. Гончарова ОА Іманова НІ. Зв'язок між кардіоваскулярною патологією та порушенням метаболізму глюкози з дефіцитом вітаміну D (огляд літератури і власні дані). Міжнародний ендокринологічний журнал (Україна). 2023; 19(4), 48-52. doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.4.2023.1288>
26. Григор'єва Н, Тронько М, Коваленко В, Комісаренко С, Татарчук Т, Дедух Н, Великий М, Страфун С, Комісаренко Ю, Калашников А, Орленко В, Паньків В, Швець О, Гогунська І, Регеда С. Діагностика, профілактика та лікування дефіциту вітаміну D у дорослих: консенсус

- українських експертів. Біль. Суглоби. Хребет. 2023; 13 (2): 60–76.
<https://doi.org/10.22141/pjs.13.2.2023.368>
27. Єсипова С, Марушко Ю, Гищак Т. Сучасні протоколи по застосуванню вітаміну D у дітей з профілактичною та лікувальною метою. Сімейна Медицина. Європейські практики. 2023; 4: 68-75.
 28. Додаток до наказу МОЗ України №254 від 27-04-2006, Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія»
 29. Марушко ЮВ, Гищак ТВ. Профілактика дефіциту вітаміну D у дітей. Стан проблеми у світі та Україні. Сучасна педіатрія. Україна. 2021; 4(116): 3645. doi 10.15574/SP.2021.116.36
 30. Марушко ЮВ, Єсипова СІ, Гищак ТВ, Бойко НС. Достатність вітаміну D та вплив його дефіциту на перебіг алергічних захворювань у дітей. Сучасна педіатрія. Україна. 2022; 6(126): 101-108. doi 10.15574/SP.2022.126.101.
 31. Марушко ЮВ, Єсипова СІ, Гищак ТВ. Вплив забезпеченості вітаміном D на перебіг гострих респіраторних інфекцій у дітей. Сучасна педіатрія. Україна. 2021; 7(119): 73-80. doi 10.15574/SP.2021.119.73
 32. Музь НМ, Большова ОВ. Порівняльна оцінка динаміки показників росту у дітей із затримкою внутрішньоутробного розвитку та соматотропною недостатністю на тлі лікування препаратами рекомбінантного гормону росту. Укр. журн. дит. ендокринології. 2019; 31(3): С. 27-31
 33. Малачкова НВ, Яценко ДА, Людкевич ГП, Шкарупа ВМ. Дослідження значення поліморфізму rs1107946 гена COL1A1 щодо розвитку міопії у дітей Подільського регіону України. Архів офтальмології України. 2019; 7(1): 35-39. doi: 10.22141/2309-8147.7.1.2019.163004
 34. Муквіч ОМ, Омельченко ЛІ, Дудка ІВ, Бельська ОА, Вдовіна НМ, Мацюк НБ, Мацкевич АМ, Людвік ТА, Ісмакаєва ДЛ. Ідентифікація пацієнта із ризиком дефіциту вітаміну D при ювенільному ідіопатичному артриті.

- Здоров'я дитини. 2021; 16(6): 12-18 doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.16.6.2021.241716>
35. Муквіч ОМ, Омельченко ЛІ, Мацкевич АМ. Поліморфізм генів вродженого імунітету та особливості вітамін D – статусу при ювенільному ідіопатичному артриті. Український ревматологічний журнал. 2021; 1(83): 74-79 DOI: 10.32471/rheumatology.2707-6970.83.16038
 36. Паньків В, Коваль С, Паньків, І, Мисниченко О. Вміст вітаміну D в амбулаторних пацієнтів ендокринологічного центру. Проблеми ендокринної патології. 2021; 78(4): 50-56. <https://doi.org/10.21856/j-PER.2021.4.07>
 37. Паньків ВІ, Юзвенко ТЮ, Паньків ІВ. Статус вітаміну D у дівчат-підлітків із синдромом полікістозних яєчників. Здоров'я дитини. 2022; 17(5): 217-220. doi: 10.22141/2224-0551.17.5.2022.1520
 38. Паньків ВІ. Дефіцит вітаміну D та автоімунні захворювання щитоподібної залози: взаємозв'язок і шляхи корекції (огляд літератури й клінічні випадки). Міжнародний ендокринологічний журнал. 2020; 16(7): 556-563. doi: 10.22141/2224-0721.16.7.2020.219010
 39. Попова В, Гетьман Н, Лабанець Я, Куликовська Г, Фурманова О. Механізм дії та особливості застосування холекальциферолу у дітей та підлітків на етапах розвитку цукрового діабету 1 типу. Ендокринологія. 2023; 28 (1): 36-50. <https://doi.org/10.31793/1680-1466.2023.28-1.36>
 40. Ризничук М, Большова О. Показники росту та вміст вітаміну D у дітей з ідіопатичним 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>
 41. Ризничук М.О. 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>

42. 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.
43. 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.
44. 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
45. 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
46. 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.
47. Ризничук МО, Кваченюк ДА. Особливості метаболізму вітаміну D у дітей із затримкою зросту. IX З'їзд ендокринологів України Харків 19-22 листопада 2019: 51-52.

48. Ризничук МО, Кваченюк ДА. Поліморфізм +1245G>Т гена COL1A1 у дітей із дефіцитом гормону росту. Фізіологічний журнал. 2024; 69 (6): 42-48.
49. Ризничук МО. Аналіз показників росту та обміну вітаміну D залежно від поліморфізму +1245G>Т 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>
50. 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.
51. 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
52. 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. 43.
53. Ризничук МО. Обмін вітаміну D у дітей із дефіцитом гормону росту залежно від поліморфізму +1245G>Т 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.

54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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
58. 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 66-68.
59. 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.
60. 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 в м. Полтава, Україна С, 41-43.

61. 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
62. Самсон ОЯ, Спринчук НА, Большова ОВ. Актуальні питання діагностики і лікування ідіопатичної низькорослості в дітей. Доп. НАН України. 2017; 4: 96-102.
63. Сенківська ЛІ, Аряєв МЛ. Клінічна та аукологічна характеристика дефіциту гормону росту у дітей південного регіону України. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2021; 25(1): 40-44. doi: 10.31393/reports-vnmedical-2021-25(1)-07
64. Соколова ЛК, Пушкарьов ВМ, Тронько МД. Ефекти вітаміну D при різних патологіях. Ендокринологія. 2021; 26 (2), 160-178. doi: 10.31793/1680-1466.2021.26-2.160
65. Спринчук НА. Диференційна діагностика деяких форм низькорослості: ізольованого дефіциту гормону росту, синдрому біологічно неактивного гормону росту, рецепторної нечутливості до гормону росту (клініко-діагностичні та молекулярно-генетичні особливості). Ендокринологія. 2016; 1(21): 75-82.
66. Спринчук НА, Марушко ЮВ, Маліновська ТМ. Оцінка функції аденогіпофіза та рівня греліну у дітей із синдромом біологічно неактивного гормону росту. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2023;19(8):566-572. doi: 10.22141/2224-0721.19.8.2023.1339
67. Ткач СМ, Паньків ВІ, Паньків ІВ. Сучасні погляди на метаболізм та біологічні ефекти вітаміну D. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2022; 18(2): 109-117. doi: 10.22141/2224-0721.18.2.2022.1156
68. Урбанович АМ, Шикуча СІ. Вітамін D та цукровий діабет. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2022; 18(1): 78-83. doi: 10.22141/2224-0721.18.1.2022.1148

69. Урбанович А, Плахетко С. Вплив вітаміну D на перебіг ендокринних захворювань на перебіг ендокринних захворювань (огляд літератури). Проблеми ендокринної патології. 2024; 81(2), 66-73. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2024.2.09>
70. Abouzid M, Głowska F, Kagan L, Karaźniewicz-Łada M. Vitamin D Metabolism Gene Polymorphisms and Their Associated Disorders: A Literature Review. *Curr Drug Metab.* 2022; 23(8): 630-651. doi: 10.2174/1389200223666220627104139
71. Aggeletopoulou I, Tsounis EP, Triantos C. Vitamin D and Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD): Novel Mechanistic Insights. *Int J Mol Sci.* 2024 Apr 30;25(9):4901. doi: 10.3390/ijms25094901
72. Agliardi C, Guerini FR, Zanzottera M, Bolognesi E, Meloni M, Riboldazzi G, Zangaglia R, Sturchio A, Casali C, Di Lorenzo C, Minafra B, Clerici M. The VDR FokI (rs2228570) polymorphism is involved in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2021 Sep 15; 428: 117606. doi: 10.1016/j.jns.2021.117606
73. Akter R, Afrose A, Sharmin S, Rezwana R, Rahman MR, Neelotpol S. A comprehensive look into the association of vitamin D levels and vitamin D receptor gene polymorphism with obesity in children. *Biomed Pharmacother.* 2022 Sep; 153: 113285. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113285.
74. Al ADK, Şükür NM, Özturan EK, Öztürk AP, Poyrazoğlu Ş, Baş F, Darendeliler FF. Body proportions in patients with Turner syndrome on growth hormone treatment. *Turk J Med Sci.* 2023 Apr; 53(2): 518-525. doi: 10.55730/1300-0144.5612
75. Al Balwi R, Al-Qahtani M, Alrowished AK, Shash HA, Alatrash R, Alhareth A, Aldossary R, Alahmari M, Hejazi Y, Alammari A, AlShawaf S, Al Balwi R, AlKhater S. Reliability of Agreement between Insulin, Clonidine, and Glucagon Stimulation Tests for the Diagnosis of Growth Hormone Deficiency in Children: A Retrospective Cohort Study. *Children (Basel).* 2023 Aug 14; 10(8): 1381. doi: 10.3390/children10081381

76. Albu AR, Anca AF, Horhoianu VV, HorhoianuIA. Predictive factors for intrauterine growth restriction. *J Med Life*. 2014 Jun 15; 7(2): 165-71.
77. Al-Shaer OS, Behiry EG, Ahmed AA, Moustafa HH. Association between vitamin D receptor (FokI) genetic variant rs2228570 and iron profile in hemodialysis patients. *Mol Biol Rep*. 2020 Jan; 47(1): 545-553. doi: 10.1007/s11033-019-05161-3
78. Alsharairi NA, Li L. Gut Microbiota, Inflammation, and Probiotic Supplementation in Fetal Growth Restriction-A Comprehensive Review of Human and Animal Studies. *Life (Basel)*. 2023 Nov 21; 13(12): 2239. doi: 10.3390/life13122239.
79. Ameri P, Giusti A, Boschetti M, Bovio M, Teti C, Leoncini G, Ferone D, Murialdo G, Minuto F. Vitamin D increases circulating IGF1 in adults: potential implication for the treatment of GH deficiency. *Eur J Endocrinol*. 2013; 169: 767–772. <http://dx.doi.org/10.1530/EJE-13-0510>
80. Amrein K, Scherkl M, Hoffmann M, Neuwersch-Sommeregger S, Köstenberger M, Tmava Berisha A, Martucci G, Pilz S, Malle O. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. *Eur J Clin Nutr*. 2020 Nov; 74(11): 1498-1513. doi: 10.1038/s41430-020-0558-y
81. Andersson B, Swolin-Eide D, Magnusson P, Albertsson-Wikland K. Short-term changes in bone formation markers following growth hormone (GH) treatment in short prepubertal children with a broad range of GH secretion. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015 Jan; 82(1): 91-9. doi: 10.1111/cen.12499
82. Andrukhova O, Streicher C, Zeitz U, Erben RG. Fgf23 and parathyroid hormone signaling interact in kidney and bone. *Mol Cell Endocrinol*. 2016 Nov 15; 436: 224-39. doi: 10.1016/j.mce.2016.07.035
83. Ansari MGA, Mohammed AK, Wani KA, Hussain SD, Alnaami AM, Abdi S, Aljohani NJ, Al-Daghri NM. Vitamin D Receptor Gene Variants Susceptible to Osteoporosis in Arab Post-Menopausal Women. *Curr Issues Mol Biol*. 2021 Sep 27; 43(3): 1325-1334. doi: 10.3390/cimb43030094

84. Antipkin YuG, Lapshyn VF, Umanets TR, Kaminska TM. Relationship between vitamin D status, rs2228570 vitamin D receptor polymorphism genotypes, and cholecalciferol supplementation in school-age children with COVID-19. *Modern Pediatrics. Ukraine.* 2022; 5(125): 6-11. doi 10.15574/SP.2022.125.6.
85. Antypkin Y, Marushko Y, Omelchenko L, Mukvich O, Liudvik T, Bondarenko N, Bovkun O, & Ismakaieva D. Calcium homeostasis and certain aspects of its disturbances in juvenile idiopathic arthritis. *Child`s health.* 2023; 17(8): 367–373. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.17.8.2022.1542>
86. Aryayev ML, Senkivska LI. GHR-exon 3 genetic polymorphism in children with growth hormone deficiency. *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics.* 2023; 1(93): 64-68. doi: 10.15574/PP.2023.93.64
87. Aryayev M, Senkivska L, Lowe JB. Psycho-Emotional and Behavioral Problems in Children With Growth Hormone Deficiency. *Front. Pediatr.* 2021; (9): 707648. doi: 10.3389/fped.2021.707648
88. Athanassiou L, Kostoglou-Athanassiou I, Tsakiridis P, Devetzi E, Mavroudi M, Fytas P, Koutsilieris M, Athanassiou P. Vitamin D levels in Greek patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2022 Jan;31(1):125-132. doi: 10.1177/09612033211066462
89. Athanassiou L, Kostoglou-Athanassiou I, Koutsilieris M, Shoenfeld Y. Vitamin D and Autoimmune Rheumatic Diseases. *Biomolecules.* 2023 Apr 21; 13(4): 709. doi: 10.3390/biom13040709
90. Bach FC, de Rooij KM, Riemers FM, Snuggs JW, de Jong WAM, Zhang Y, Creemers LB, Chan D, Le Maitre C, Tryfonidou MA. Hedgehog proteins and parathyroid hormone-related protein are involved in intervertebral disc maturation, degeneration, and calcification. *JOR Spine.* 2019 Nov 19;2(4):e1071. doi: 10.1002/jsp2.1071
91. Baczyńska-Strzecha M, Kalinka J. Influence of Apa1 (rs7975232), Taq1 (rs731236) and Bsm1 (rs154410) polymorphisms of vitamin D receptor on

- preterm birth risk in the Polish population. *Ginekol Pol.* 2016; 87(11): 763-8. doi: 10.5603/GP.2016.0084
92. Badaru A, Wilson DM. Alternatives to growth hormone stimulation testing in children. *Trends Endocrinol Metab.* 2004 Aug; 15(6): 252-8. doi: 10.1016/j.tem.2004.06.004. PMID: 15358277
 93. Bao L, Chen M, Lei Y, Zhou Z, Shen H, Le F. Association between vitamin D receptor BsmI polymorphism and bone mineral density in pediatric patients: A meta-analysis and systematic review of observational studies. *Medicine (Baltimore).* 2017 Apr; 96(17): e6718. doi: 10.1097/MD.00000000000006718
 94. Baron J, Säwendahl L, De Luca F, Dauber A, Phillip M, Wit JM, Nilsson O. Short and tall stature: a new paradigm emerges. *Nat Rev Endocrinol.* 2015 Dec; 11(12): 735-46. doi: 10.1038/nrendo.2015.165
 95. Batey L, Moon JE, Yu Y, Wu B, Hirschhorn JN, Shen Y, Dauber A. A novel deletion of IGF1 in a patient with idiopathic short stature provides insight Into IGF1 haploinsufficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Jan; 99(1): E153-9. doi: 10.1210/jc.2013-3106
 96. Baud O, Berkane N. Hormonal Changes Associated With Intra-Uterine Growth Restriction: Impact on the Developing Brain and Future Neurodevelopment. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019 Mar 26; 10: 179. doi: 10.3389/fendo.2019.00179
 97. Beketova GV, Povoroznyuk VV, Syvachenko YV, Musiienko AS. Influence of age, gender, sexual development and seasonality at 25(OH)D level in schoolchildren of Kyiv city. *Харчування та обмін речовин. Збірник статей. Випуск 5.* 2022; 5(15): 56-8.
 98. Beliard K, Wu V, Samuels J, Lipman TH, Rapaport R. Identifying and addressing disparities in the evaluation and treatment of children with growth hormone deficiency. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Aug 24; 13: 989404. doi: 10.3389/fendo.2022.989404

99. Benonisdottir S, Oddsson A, Helgason A, Kristjansson RP, Sveinbjornsson G, Oskarsdottir A, Thorleifsson G, et al. Epigenetic and genetic components of height regulation. *Nat Commun.* 2016 Nov 16; 7: 13490. doi: 10.1038/ncomms13490
100. Biercewicz M, Kwiatkowska K, Kędziora-Kornatowska K, Krintus M, Ślusarz R, Ruszkowska-Ciastek B. Significant Interactions between Adipokines and Vitamin D Combined with the Estimated Glomerular Filtration Rate: A Geriatric Case Study. *J Clin Med.* 2023 Mar 19; 12(6): 2370. doi: 10.3390/jcm12062370
101. Binder G, Reinehr T, Ibáñez L, Thiele S, Linglart A, Woelfle J, Saenger P, Bettendorf M, Zachurzk A, Gohlke B, Randell T, Hauffa BP, Claahsen van der Grinten HL, Holterhus PM, Juul A, Pfäffle R, Cianfarani S. GHD Diagnostics in Europe and the US: An Audit of National Guidelines and Practice. *Horm Res Paediatr.* 2019;92(3):150-156. doi: 10.1159/000503783
102. Binder G, Weber K, Rieflin N, Steinruck L, Blumenstock G, Janzen N, Franz AR. Diagnosis of severe growth hormone deficiency in the newborn. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2020 Sep;93(3):305-311. doi: 10.1111/cen.14264
103. Bioletto F, Varaldo E, Gasco V, Maccario M, Arvat E, Ghigo E, Grottoli S. Central and peripheral regulation of the GH/IGF-1 axis: GHRH and beyond. *Rev Endocr Metab Disord.* 2024 Nov 23. doi: 10.1007/s11154-024-09933-6
104. Blum WF, Ranke MB, Kietzmann K, Gauggel E, Zeisel HJ, Bierich JR. A specific radioimmuno assay for the growth hormone (GH)-dependent somatomedin-binding protein: its use for diagnosis of GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990 May;70(5):1292-8. doi: 10.1210/jcem-70-5-1292
105. Blades HZ, Arundel P, Carlino WA, Dalton A, Crook JS, Freeman JV, Bishop NJ. Collagen gene polymorphisms influence fracture risk and bone mass acquisition during childhood and adolescent growth. *Bone.* 2010 Nov; 47(5): 989-94. doi: 10.1016/j.bone.2010.08.014
106. Bolshova O, Ryznychuk M, Kvachenjuk 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>
107. Bolshova OV, Ryznychuk MA, Kvachenyuk 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
 108. Boguszewski MCS, Cardoso-Demartini AA, Boguszewski CL, Chemaitilly W, Higham CE, Johannsson G, Yuen KCJ. Safety of growth hormone (GH) treatment in GH deficient children and adults treated for cancer and non-malignant intracranial tumors-a review of research and clinical practice. *Pituitary*. 2021 Oct;24(5):810-827. doi: 10.1007/s11102-021-01173-0
 109. Bosch I Ara L, Katugampola H, Dattani MT. Congenital Hypopituitarism During the Neonatal Period: Epidemiology, Pathogenesis, Therapeutic Options, and Outcome. *Front Pediatr*. 2021 Feb 2; 8: 600962. doi: 10.3389/fped.2020.600962
 110. Bouillon R, Manousaki D, Rosen C, Trajanoska K, Rivadeneira F, Richards JB. The health effects of vitamin D supplementation: evidence from human studies. *Nat Rev Endocrinol*. 2022 Feb; 18(2): 96-110. doi: 10.1038/s41574-021-00593-z
 111. Bouvard B, Annweiler C, Legrand E. Osteoporosis in older adults. *Joint Bone Spine*. 2021 May;88(3):105135. doi: 10.1016/j.jbspin.2021.105135
 112. Bright GM, Fierro-Renoy JF. A rationale for the treatment of short stature in children with the combination of recombinant human growth hormone (rhGH) and recombinant human insulin-like growth factor-I (rhIGF-I). *Growth Horm IGF Res*. 2020 Jun; 52: 101318. doi: 10.1016/j.ghir.2020.101318
 113. Brustad N, Chawes BL, Thorsen J, Krakauer M, Lasky-Su J, Weiss ST, Stokholm J, Bønnelykke K, Bisgaard H. High-dose vitamin D supplementation in pregnancy and 25(OH)D sufficiency in childhood reduce the risk of fractures

- and improve bone mineralization in childhood: Follow-up of a randomized clinical trial. *E Clinical Medicine*. 2021 Dec 24; 43: 101254. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101254
114. Bugaj B, Wielńska J, Świerkot J, Bogunia-Kubik K, Górna K. VDR Polymorphic Variants Are Related to Improvements in CRP and Disease Activity in Patients with Axial Spondyloarthritis That Undergo Anti-TNF Treatment. *Genes (Basel)*. 2022 Oct 16; 13(10): 1873. doi: 10.3390/genes13101873
 115. Bulan B, Hoscan AY, Keskin SN, Cavus A, Culcu EA, Isik N, List EO, Arman A. Vitamin D Receptor Polymorphisms Among the Turkish Population are Associated with Multiple Sclerosis. *Balkan J Med Genet*. 2023 Mar 1;25(1):41-50. doi: 10.2478/bjmg-2022-0003
 116. Buldygina Y, Sokolova L, Pushkarev V, Shlyakhtych S, Tronko M. Effects of vitamin D in thyroid autoimmune pathologies: literature review and own data. *International journal of endocrinology (Ukraine)*. 2021; 17(5): 400–410. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.5.2021.241518>
 117. Campisi SC, Carbone SE, Zlotkin S. Catch-Up Growth in Full-Term Small for Gestational Age Infants: A Systematic Review. *Adv Nutr*. 2019 Jan 1; 10(1): 104-111. doi: 10.1093/advances/nmy091
 118. Cannalire G, Pilloni S, Esposito S, Biasucci G, Di Franco A, Street ME. Alkaline phosphatase in clinical practice in childhood: Focus on rickets. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Feb 2; 14: 1111445. doi: 10.3389/fendo.2023.1111445
 119. Carpenter TO, Shaw NJ, Portale AA, Ward LM, Abrams SA, Pettifor JM. Rickets. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Dec 21; 3: 17101. doi: 10.1038/nrdp.2017.101
 120. Carter-Su C, Schwartz J, Argetsinger LS. Growth hormone signaling pathways. *Growth Horm IGF Res*. 2016 Jun; 28: 11-5. doi: 10.1016/j.ghir.2015.09.002

121. Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z, Gonzalez-Gross M, Valtueña J, DeHenauw S, Moreno L, et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr*. 2016 Apr; 103(4): 1033-44. doi: 10.3945/ajcn.115.120873
122. Cashman KD, Sheehy T, O'Neill CM. Is vitamin D deficiency a public health concern for low middle income countries? A systematic literature review. *Eur J Nutr*. 2019 Feb; 58(1): 433-453. doi: 10.1007/s00394-018-1607-3
123. Castillo-Avila RG, González-Castro TB, Tovilla-Zárate CA, Juárez-Rojop IE, López-Narváez ML, Rodríguez-Pérez JM, Pérez-Hernández N. The role of TaqI, ApaI and BsmI polymorphisms of VDR gene in lumbar spine pathologies: systematic review and meta-analysis. *Eur Spine J*. 2021 Jul; 30(7): 2049-2059. doi: 10.1007/s00586-021-06872-7
124. Chang SW, Lee HC. Vitamin D and health - The missing vitamin in humans. *Pediatr Neonatol*. 2019 Jun;60(3):237-244. doi: 10.1016/j.pedneo.2019.04.007
125. Chen H, Zhang S, Sun Y, Chen J, Yuan K, Zhang Y, Yang X, Lin X, Chen R. Novel pathogenic NPR2 variants in short stature patients and the therapeutic response to rhGH. *Orphanet J Rare Dis*. 2023 Jul 27;18(1):221. doi: 10.1186/s13023-023-02757-8
126. Chen Y, Dai X, Hu T, Jiang C, Pan Y. Clinical value of prenatal screening markers in early pregnancy combined with perinatal characteristics to predict fetal growth restriction. *Transl Pediatr*. 2024 Jul 31; 13(7): 1071-1085. doi: 10.21037/tp-24-58
127. Chennaoui M, Léger D, Gomez-Merino D. Sleep and the GH/IGF-1 axis: Consequences and countermeasures of sleep loss/disorders. *Sleep Med Rev*. 2020 Feb; 49: 101223. doi: 10.1016/j.smr.2019.101223
128. Chew LC, Osuchukwu OO, Reed DJ, Verma RP. Fetal Growth Restriction. 2024 Aug 11. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 32965939.

129. Chihara K, Takahashi Y, Kaji H, Goji K, Okimura Y, Abe H. Short stature caused by a natural growth hormone antagonist. *Horm Res.* 1998; 49 Suppl 1:41-5. doi: 10.1159/000053067
130. Chiloire S, Costanza F, Riccardi E, Giampietro A, DeMarinis L, Bianchi A, Pontecorvi A, Giustina A. Vitamin D in pituitary driven osteopathies. *Pituitary.* 2024 Aug 24. doi: 10.1007/s11102-024-01439-3
131. Cho WK, Ahn MB, Kim EY, Cho KS, Jung MH, Suh BK. Predicting First-Year Growth in Response to Growth Hormone Treatment in Prepubertal Korean Children with Idiopathic Growth Hormone Deficiency: Analysis of Data from the LG Growth Study Database. *J Korean Med Sci.* 2020 May 18; 35(19): e151. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e151
132. Christakos S, Li S, DeLa Cruz J, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D and Bone. *Handb Exp Pharmacol.* 2020;262:47-63. doi: 10.1007/164_2019_338
133. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiol Rev.* 2016 Jan;96(1):365-408. doi: 10.1152/physrev.00014.2015
134. Christakos S, Veldurthy V, Patel N, Wei R. Intestinal Regulation of Calcium: Vitamin D and Bone Physiology. *Adv Exp Med Biol.* 2017; 1033: 3-12. doi: 10.1007/978-3-319-66653-2_1
135. Chudek J, Karkoszka H, Schmidt-Gayk H, Ritz E, Kokot F. Plasma parathyroid hormone, phosphatemia and vitamin D receptor genotype: are they interrelated? *J Nephrol.* 2000 Jan-Feb; 13(1): 54-8. PMID: 10720215.
136. Churilov AN, Milton JG. Modeling pulsativity in the hypothalamic-pituitary-adrenal hormonal axis. *Sci Rep.* 2022 May 19; 12(1): 8480. doi: 10.1038/s41598-022-12513-w
137. Cianfarani S. Safety of Pediatric rhGH Therapy: An Overview and the Need for Long-Term Surveillance. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Dec 24;12:811846. doi: 10.3389/fendo.2021.811846

138. Cianfarani S, Tondinelli T, Spadoni GL, Scirè G, Boemi S, Boscherini B. Height velocity and IGF-I assessment in the diagnosis of childhood onset GH insufficiency: do we still need a second GH stimulation test? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002 Aug; 57(2): 161-7. doi: 10.1046/j.1365-2265.2002.01591.x
139. Čierny D, Michalik J, Škereňová M, Kantorová E, Sivák Š, Javor J, Kurča E, Dobrota D, Lehotský J. ApaI, BsmI and TaqI VDR gene polymorphisms in association with multiple sclerosis in Slovaks. *Neurol Res*. 2016 Aug; 38(8): 678-84. doi: 10.1080/01616412.2016.1200287
140. Ciresi A, Ciccio F, Giordano C. High prevalence of hypovitaminosis D in Sicilian children affected by growth hormone deficiency and its improvement after 12 months of replacement treatment. *J Endocrinol Invest*. 2014; 37(7): 631–8. <https://doi.org/10.1007/s40618-014-0084-7>
141. Ciresi A, Giordano C. Glucose Metabolism in Children With Growth Hormone Deficiency. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 Jun 11; 9: 321. doi: 10.3389/fendo.2018.00321
142. Ciresi A, Giordano C. Vitamin D across growth hormone (GH) disorders: From GH deficiency to GH excess. *Growth Horm IGF Res*. 2017 Apr; 33: 35-42. doi: 10.1016/j.ghir.2017.02.002
143. Clayton PE, Whatmore AJ. Two years in growth hormone 2017-18. *Growth Horm IGF Res*. 2019 Oct-Dec;48-49:60-64. doi: 10.1016/j.ghir.2019.10.003
144. Clément F, Grinspon RP, Yankelevich D, Martín Benítez S, De La Ossa Salgado MC, Ropelato MG, Ballerini MG, Keselman AC, Braslavsky D, Pennisi P, Bergadá I, Finkelstein GP, Rey RA. Development and Validation of a Prediction Rule for Growth Hormone Deficiency Without Need for Pharmacological Stimulation Tests in Children With Risk Factors. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Feb 3; 11: 624684. doi: 10.3389/fendo.2020.624684

145. Cohen LE, Rogol AD. Children With Idiopathic Short Stature: An Expanding Role for Genetic Investigation in Their Medical Evaluation. *Endocr Pract.* 2024 Jul; 30(7): 679-686. doi: 10.1016/j.eprac.2024.04.009
146. Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Saenger P, Reiter EO, Ross JL, Chernausek SD, Savage MO, Wit JM; 2007 ISS Consensus Workshop participants. Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: a summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Nov; 93(11): 4210-7. doi: 10.1210/jc.2008-0509
147. Collett-Solberg PF, Ambler G, Backeljauw PF, Bidlingmaier M, Biller BMK, Boguszewski MCS, Cheung PT, et al. Diagnosis, Genetics, and Therapy of Short Stature in Children: A Growth Hormone Research Society International Perspective. *Horm Res Paediatr.* 2019; 92(1): 1-14. doi: 10.1159/000502231
148. Cosentino N, Campodonico J, Milazzo V, De Metrio M, Brambilla M, Camera M, Marenzi G. Vitamin D and Cardiovascular Disease: Current Evidence and Future Perspectives. *Nutrients.* 2021 Oct 14; 13(10): 3603. doi: 10.3390/nu13103603
149. Cousminer DL, McCormack SE, Mitchell JA, Chesi A, Kindler JM, Kelly A, et al. Postmenopausal osteoporotic fracture-associated COLIA1 variant impacts bone accretion in girls. *Bone.* 2019; 121: 221-226. doi: 10.1016/j.bone.2019.01.026
150. Coutant R, Nicolino M, Cammas B, de Buyst V, Tauber M, Hamel JF. Yearly Height Gain Is Dependent on the Truly Received Dose of Growth Hormone and the Duration of Periods of Poor Adherence: Practical Lessons From the French Easypod™ Connect Multicenter Observational Study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Jan 20;12:790169. doi: 10.3389/fendo.2021.790169
151. Coutant R, Leheup B, Nicolino M, Salles JP. Growth Hormone Dose Modulation and Final Height in Short Children Born Small for Gestational

- Age: French Real-Life Data. *Horm Res Paediatr*. 2023; 96(5): 495-508. doi: 10.1159/000530572
152. Cui L, Li Z, Yang X, Zhou H, Zhang Z, Gao Y, Ren L, Wang Y, Sun R, Ji L, Hua L. Mediating Effect of Insulin-Like Growth Factor-I Underlying the Link Between Vitamin D and Gestational Diabetes Mellitus. *Reprod Sci*. 2024 Jun; 31(6): 1541-1550. doi: 10.1007/s43032-024-01468-0
 153. Cunningham BC, Ultsch M, De Vos AM, Mulkerrin MG, Clauser KR, Wells JA. Dimerization of the extracellular domain of the human growth hormone receptor by a single hormone molecule. *Science*. 1991 Nov 8; 254(5033): 821-5. doi: 10.1126/science.1948064
 154. Daskas N, Sharples P, Likeman M, Lightman S, Crowne EC. Growth hormone secretion, fatigue and quality of life after childhood traumatic brain injury. *Eur J Endocrinol*. 2019 Sep;181(3):331-338. doi: 10.1530/EJE-19-0166
 155. Dassa Y, Crosnier H, Chevignard M, Viaud M, Personnier C, Flechtner I, Meyer P, Puget S, Boddaert N, Breton S, Polak M. Pituitary deficiency and precocious puberty after childhood severe traumatic brain injury: a long-term follow-up prospective study. *Eur J Endocrinol*. 2019 May 1; 180(5): 281-290. doi: 10.1530/EJE-19-0034
 156. Dauber A, Rosenfeld RG, Hirschhorn JN. Genetic evaluation of short stature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Sep; 99(9): 3080-92. doi: 10.1210/jc.2014-1506
 157. Davies JH, Child J, Freer J, Storr HL. Inequalities in the assessment of childhood short stature. *Br J Gen Pract*. 2023 Mar 30; 73(729): 150-151. doi: 10.3399/bjgp23X732309
 158. Davies JH, Handcock M, Cook P, Kaye O, Moon RJ. Overtesting and inadequate management of 25-hydroxyvitamin D status in paediatric secondary and tertiary care. *Arch Dis Child*. 2023 Mar;108(3):242-243. doi: 10.1136/archdischild-2022-325006
 159. Dehkhoda F, Lee CMM, Medina J, Brooks AJ. The Growth Hormone Receptor: Mechanism of Receptor Activation, Cell Signaling, and

- Physiological Aspects. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 Feb 13; 9: 35. doi: 10.3389/fendo.2018.00035
160. Deladoëy J, Stocker P, Mullis PE. Autosomal dominant GH deficiency due to an Arg183His GH-1 gene mutation: clinical and molecular evidence of impaired regulated GH secretion. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Aug; 86(8): 3941-7. doi: 10.1210/jcem.86.8.7723
 161. Derraik JGB, Miles HL, Chiavaroli V, Hofman PL, Cutfield WS. Idiopathic short stature and growth hormone sensitivity in prepubertal children. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019 Jul; 91(1): 110-117. doi: 10.1111/cen.13976
 162. Di Filippo L, Bilezikian JP, Canalis E, Terenzi U, Giustina A. New in sights into the vitamin D/PTH axis in endocrine-driven metabolic bone diseases. *Endocrine*. 2024 Sep; 85(3): 1007-1019. doi: 10.1007/s12020-024-03784-6
 163. Dias C, Giordano M, Frechette R, Bellone S, Polychronakos C, Legault L, Deal CL, Goodyer CG. Genetic variations at the human growth hormone receptor (GHR) gene locus are associated with idiopathic short stature. *J Cell Mol Med*. 2017 Nov; 21(11): 2985-2999. doi: 10.1111/jcmm.13210
 164. Divanoglou N, Komninou D, Stea EA, Argiriou A, Papatzikas G, Tsakalof A, Pazaitou-Panayiotou K, Georgakis MK, Petridou E. Association of Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms with Serum Vitamin D Levels in a Greek Rural Population (Velestino Study). *Lifestyle Genom*. 2021; 14(3): 81-90. doi: 10.1159/000514338
 165. Domené HM, Wit JM, Frank SJ. Physiology of GH action and associated human disorders. *Mol Cell Endocrinol*. 2021 Jan 15;520:111078. doi: 10.1016/j.mce.2020.111078
 166. Donati S, Palmmini G, Aurilia C, Falsetti I, Marini F, Giusti F, Iantomasi T, Brandi ML. Calcifediol: Mechanisms of Action. *Nutrients*. 2023 Oct 17; 15(20): 4409. doi: 10.3390/nu15204409
 167. Du Y, Geng P, Chen Q, Han L, Liu L, Yang M, Tan M, Meng J, Sun X, Feng L. Associations of vitamin D receptor polymorphisms with risk of Alzheimer's

- disease, Parkinson's disease, and mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Front Aging Neurosci.* 2024 Apr 12; 16: 1377058. doi: 10.3389/fnagi.2024.1377058
168. Durá-Travé T, Gallinas-Victoriano F, Moreno-González P, Urretavizcaya-Martinez M, Berrade-Zubiri S, Chueca-Guindulain MJ. Vitamin D status and response to growth hormone treatment in prepubertal children with growth hormone deficiency. *J Endocrinol Invest.* 2020 Oct; 43(10): 1485-1492. doi: 10.1007/s40618-020-01227-3
 169. Durá-Travé T, Gallinas-Victoriano F. Vitamin D and Parathyroid Hormone during Growth Hormone Treatment. *Children (Basel).* 2022 May 15; 9(5): 725. doi: 10.3390/children9050725
 170. Dusso AS, Bauerle KT, Bernal-Mizrachi C. Non-classical Vitamin D Actions for Renal Protection. *Front Med (Lausanne).* 2021 Dec 7; 8:790513. doi: 10.3389/fmed.2021.790513
 171. Erdem M, Tüfekçi Ö, Kızıldağ S, Yılmaz Ş, Kızmazoğlu D, Eroğlu Filibeli B, Ören H. Investigation of the Relationship Between *Fok1* and *Col1A1* Gene Polymorphisms and Development of Treatment-Related Bone Complications in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Turk J Haematol.* 2019 Feb 7; 36(1): 12-18. doi: 10.4274/tjh.galenos.2018.2018.0221
 172. Esposito S, Leonardi A, Lanciotti L, Cofini M, Muzi G, Penta L. Vitamin D and growth hormone in children: a review of the current scientific knowledge. *J Transl Med.* 2019 Mar 18; 17(1): 87. doi: 10.1186/s12967-019-1840-4
 173. Essaddam L, Kallali W, Cherifi E, Guedri R, Mattoussi N, Fitouri Z, Ben Becher S. Characteristics and etiologies of short stature in children: Experience of an endocrine clinic in a Tunisian tertiary care hospital. *Int J Pediatr Adolesc Med.* 2020 Jun; 7(2): 74-77. doi: 10.1016/j.ijpam.2019.07.005
 174. Falalyeyeva T, Komisarenko I, Yanchyshyn A, Kovalchuk O, Lozko Y, Tsyryuk O, et al. Vitamin D in the prevention and treatment of type-2 diabetes and associated diseases: a critical view during COVID-19 time. *Minerva*

- Biotechnol Biomol Res 2021; 33: 65-75. doi:10.23736/S2724-542X.21.02766-X
175. Ferrer-Suay S, Alonso-Iglesias E, Tortajada-Girbés M, Carrasco-Luna J, Codoñer-Franch P. Vitamin D receptor gene *Apal* and *FokI* polymorphisms and its association with inflammation and oxidative stress in vitamin D sufficient Caucasian Spanish children. Transl Pediatr. 2021 Jan;10(1):103-111. doi: 10.21037/tp-20-198
 176. Federico G, Genoni A, Puggioni A, Saba A, Gallo D, Randazzo E, Salvatoni A, Toniolo A. Vitamin D status, enterovirus infection, and type 1 diabetes in Italian children/adolescents. Pediatr Diabetes. 2018 Aug;19(5):923-929. doi: 10.1111/pedi.12673
 177. Federico G, Street ME, Maghnie M, Caruso-Nicoletti M, Loche S, Bertelloni S, Cianfarani S; Study Group on Physiopathology of growth processes; Council of ISPED. Assessment of serum IGF-I concentrations in the diagnosis of isolated childhood-onset GH deficiency: a proposal of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetes (SIEDP/ISPED). J Endocrinol Invest. 2006 Sep; 29(8): 732-7. doi: 10.1007/BF03344184
 178. Fedorczak A, Lewiński A, Stawerska R. Involvement of Sirtuin 1 in the Growth Hormone/Insulin-like Growth Factor 1 Signal Transduction and Its Impact on Growth Processes in Children. Int J Mol Sci. 2023 Oct 20; 24(20): 15406. doi: 10.3390/ijms242015406
 179. Felício JS, Janaú LC, Moraes MA, Zahalan NA, de Souza Resende F, de Lemos MN, de Souza Neto NJK, et al. Diagnosis of Idiopathic GHD in Children Based on Response to rhGH Treatment: The Importance of GH Provocative Tests and IGF-1. Front Endocrinol (Lausanne). 2019 Sep 19; 10: 638. doi: 10.3389/fendo.2019.00638
 180. Fendler A, Stephan C, Ralla B, Jung K. Discordant Health Implications and Molecular Mechanisms of Vitamin D in Clinical and Preclinical Studies of

- Prostate Cancer: A Critical Appraisal of the Literature Data. *Int J Mol Sci.* 2024 May 13; 25(10): 5286. doi: 10.3390/ijms25105286
181. Ferraz RS, Silva CS, Cavalcante GC, de Queiroz NNM, Felício KM, Felício JS, Ribeiro-Dos-Santos Â. Variants in the *VDR* Gene May Influence 25(OH)D Levels in Type 1 Diabetes Mellitus in a Brazilian Population. *Nutrients.* 2022 Feb 27; 14(5): 1010. doi: 10.3390/nu14051010
 182. Ferrer-Suay S, Alonso-Iglesias E, Tortajada-Girbés M, Carrasco-Luna J, Codoñer-Franch P. Vitamin D receptor gene *Apal* and *FokI* polymorphisms and its association with inflammation and oxidative stress in vitamin D sufficient Caucasian Spanish children. *Transl Pediatr.* 2021 Jan;10(1):103-111. doi: 10.21037/tp-20-198
 183. Ferruzzi A, Vrech M, Pietrobelli A, Cavarzere P, Zerman N, Guzzo A, Flodmark CE, Piacentini G, Antoniazzi IF. The influence of growth hormone on pediatric body composition: A systematic review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Feb 9; 14: 1093691. doi: 10.3389/fendo.2023.1093691
 184. Flechtner I, Lambot-Juhan K, Teissier R, Colmenares A, Baujat G, Beltrand J, Ajaltouni Z, Pauwels C, Pinto G, Samara-Boustani D, Simon A, Thalassinos C, Le Merrer M, Cormier-Daire V, Polak M. Unexpected high frequency of skeletal dysplasia in idiopathic short stature and small for gestational age patients. *Eur J Endocrinol.* 2014 Apr 10; 170(5): 677-84. doi: 10.1530/EJE-13-0864
 185. Fletcher J, Bishop EL, Harrison SR, Swift A, Cooper SC, Dimeloe SK, Raza K, Hewison M. Autoimmune disease and interconnections with vitamin D. *Endocr Connect.* 2022 Mar 31; 11(3): e210554. doi: 10.1530/EC-21-0554
 186. Florenzano P, Cipriani C, Roszko KL, Fukumoto S, Collins MT, Minisola S, Pepe J. Approach to patients with hypophosphataemia. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020 Feb; 8(2): 163-174. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30426-7
 187. Freedman BI, Divers J, Russell GB, Palmer ND, Wagenknecht LE, Smith SC, Xu J, Carr JJ, Bowden DW, Register TC. Vitamin D Associations With Renal,

- Bone, and Cardiovascular Phenotypes: African American-Diabetes Heart Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Oct;100(10):3693-701. doi: 10.1210/jc.2015-2167
188. Freer J, Orr J, Morris JK, Walton R, Dunkel L, Storr HL, Prendergast AJ. Short stature and language development in the United Kingdom: a longitudinal analysis of children from the Millennium Cohort Study. *BMC Med.* 2022 Dec 5; 20(1): 468. doi: 10.1186/s12916-022-02680-y
 189. Fletcher D, Faddy M. Confidence intervals for expected a abundance of rare species. *JABES.* 2007; 12:315-24. <https://doi.org/10.1198/108571107X229322>
 190. Gannagé-Yared MH, Sabbagh R, Chédid R. Relationship between 25 hydroxyvitamin D and lipid profile in Lebanese school children. *J Endocrinol Invest.* 2018 Sep; 41(9):1043-9. doi: 10.1007/s40618-018-0840-1
 191. Gariballa S, Al-Blawi GSM, Yasin J. The Effect of Vitamin D Supplementation with or without Calcium on Vitamin D Epimer and Metabolites. *Metabolites.* 2024 Sep 27;14(10):524. doi: 10.3390/metabo14100524
 192. Gaudet M, Plesa M, Mogas A, Jalaaliddine N, Hamid Q, Al Heialy S. Recent advances in vitamin D implications in chronic respiratory diseases. *Respir Res.* 2022 Sep 19;23(1):252. doi: 10.1186/s12931-022-02147-x
 193. Gherlan I, Braha E, Manole DC, Radomir L, Nedelcu I, Popa O, Schipor S. Rare dosage abnormalities - copy number variations flanking the SHOX gene. *Acta Endocrinol (Buchar).* 2023 Jan-Mar; 19(1): 115-124. doi: 10.4183/aeb.2023.115.
 194. Gil Á, Plaza-Diaz J, Mesa MD. Vitamin D: Classic and Novel Actions. *Ann Nutr Metab.* 2018; 72(2): 87-95. doi: 10.1159/000486536
 195. Gkourogiani A, Andrew M, Tyzinski L, Crocker M, Douglas J, Dunbar N, Fairchild J, et al. Clinical Characterization of Patients With Autosomal Dominant Short Stature due to Aggreacan Mutations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 Feb 1; 102(2): 460-469. doi: 10.1210/jc.2016-3313

196. Gnagnarella P, Raimondi S, Aristarco V, Johansson H, Bellerba F, Corso F, De Angelis SP, Belloni P, Caini S, Gandini S. Ethnicity as modifier of risk for Vitamin D receptors polymorphisms: Comprehensive meta-analysis of all cancer sites. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021 Feb; 158: 103202. doi: 10.1016/j.critrevonc.2020.103202
197. Goddard AD, Covello R, Luoh SM, Clackson T, Attie KM, Gesundheit N, Rundle AC, Wells JA, Carlsson LM. Mutations of the growth hormone receptor in children with idiopathic short stature. The Growth Hormone Insensitivity Study Group. *N Engl J Med*. 1995 Oct 26; 333(17): 1093-8. doi: 10.1056/NEJM199510263331701
198. Goltzman D, Mannstadt M, Marcocci C. Physiology of the Calcium-Parathyroid Hormone-Vitamin D Axis. *Front Horm Res*. 2018; 50: 1-13. doi: 10.1159/000486060
199. Goncharova O. Associative relationships between vitamin D levels, immunological characteristics and thyroid volume in patients with hypothyroidism due to autoimmune thyroiditis. *International journal of endocrinology (Ukraine)*. 2020; 16(2): 111-116. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.2.2020.201295>
200. Goncharova O, Dubovik V. Associative links between obesity and vitamin D levels as a risk factor for primary hyperparathyroidism. *International journal of endocrinology (Ukraine)*. 2022; 18(3): 184–187. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.3.2022.1167>
201. Goncharova O, Imanova N. The relationship between cardiovascular pathology and impaired glucose metabolism with vitamin D deficiency (literature review and own data). *International journal of endocrinology (Ukraine)*. 2023; 19(4): 290–294. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.4.2023.1288>
202. Gonzalez-Soltero R, Tabone M, Larrosa M, Bailen M, Bressa C. VDR gene TaqI (rs731236) polymorphism affects gut microbiota diversity and

- composition in a Caucasian population. *Front Nutr*. 2024 Sep 12; 11:1423472. doi: 10.3389/fnut.2024.1423472
203. Gorący I, Grudniewicz S, Safranow K, Ciechanowicz A, Jakubiszyn P, GorącyA, Brykczyński M. Genetic Polymorphisms of *MMP1*, *MMP9*, *COL1A1*, and *COL1A2* in Polish Patients with Thoracic Aortopathy. *Dis Markers*. 2020 Sep 24; 2020: 9567239. doi: 10.1155/2020/9567239
204. Gorette Penido M, Alon US. Phosphate homeostasis and its role in bone health. *Pediatr Nephrol*. 2012 Nov; 27(11): 2039-2048. doi: 10.1007/s00467-012-2175-z. Epub 2012 May 3. Erratum in: *Pediatr Nephrol*. 2017 Oct;32(10):1999. doi: 10.1007/s00467-017-3713-5
205. Gorvin CM. Genetic causes of neonatal and infantile hypercalcaemia. *Pediatr Nephrol*. 2022 Feb; 37(2): 289-301. doi: 10.1007/s00467-021-05082-z
206. Gou Z, LiF, QiaoF, MaimaititusvnG, LiuF. Causal associations between insulin-like growth factor 1 and vitamin D levels: a two-sample bidirectional Mendelian randomization study. *Front Nutr*. 2023 May 17; 10: 1162442. doi: 10.3389/fnut.2023.1162442
207. Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, Allen DB, Cohen LE, Quintos JB, Rossi WC, Feudtner C, Murad MH; Drug and Therapeutics Committee and Ethics Committee of the Pediatric Endocrine Society. Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency. *Horm Res Paediatr*. 2016;86(6):361-397. doi: 10.1159/000452150
208. Growth Hormone Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. GH Research Society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Nov; 85(11): 3990-3. doi: 10.1210/jcem.85.11.6984

209. Greulich WW, Pyle SI. Radiological atlas of skeletal development of the hand and wrist. USA: Pyle Stanford University Press; 1959. 272 p.
210. Guerini FR, Bolognesi E, Chiappedi M, Mensi MM, Fumagalli O, Rogantini C, Zanzottera M, Ghezzi A, Zanette M, Agliardi C, Costa AS, Sotgiu S, Carta A, Al Daghri N, Clerici M. Vitamin D Receptor Polymorphisms Associated with Autism Spectrum Disorder. *Autism Res.* 2020 May; 13(5): 680-690. doi: 10.1002/aur.2279,
211. Guevara-Aguirre J, Guevara A, Palacios I, Pérez M, Prócel P, Terán E. GH and GHR signaling in human disease. *Growth Horm IGF Res.* 2018 Feb;38:34-38. doi: 10.1016/j.ghir.2017.12.006
212. Guo MH, Shen Y, Walvoord EC, Miller TC, Moon JE, Hirschhorn JN, Dauber A. Whole exome sequencing to identify genetic causes of short stature. *Horm Res Paediatr.* 2014; 82(1): 44-52. doi: 10.1159/000360857
213. Guzzetti C, Ibba A, Pilia S, Beltrami N, Di Iorgi N, Rollo A, Fratangeli N, Radetti G, Zucchini S, Maghnie M, Cappa M, Loche S. Cut-off limits of the peak GH response to stimulation tests for the diagnosis of GH deficiency in children and adolescents: study in patients with organic GHD. *Eur J Endocrinol.* 2016 Jul; 175(1): 41-7. doi: 10.1530/EJE-16-0105
214. Haffner D, Leifheit-Nestler M, Grund A, Schnabel D. Rickets guidance: part I- diagnostic workup. *Pediatr Nephrol.* 2022 Sep; 37(9): 2013-2036. doi: 10.1007/s00467-021-05328-w
215. Hage C, Gan HW, Ibba A, Patti G, Dattani M, Loche S, Maghnie M, Salvatori R. Advances in differential diagnosis and management of growth hormone deficiency in children. *Nat Rev Endocrinol.* 2021 Oct; 17(10):608-624. doi: 10.1038/s41574-021-00539-5
216. Hamayal M, Khurshied S, Zahid MA, Khurshid N, Shahid W, Ali M, Ahmed H, Nisa M. Exploring the Significance of Vitamin D Levels as a Biomarker in Ear Diseases: A Narrative Review. *Cureus.* 2024 Feb 24; 16(2): e54812. doi: 10.7759/cureus.54812

217. Hamza RT, Hamed AI, Sallam MT. Vitamin D status in prepubertal children with isolated idiopathic growth hormone deficiency: effect of growth hormone therapy. *J Investig Med*. 2018 Jun; 66(5):1-8. doi: 10.1136/jim-2017-000618.
218. Hamza RT, Hamed AI, Sallam MT. Effect of zinc supplementation on growth hormone-insulin growth factor axis in short Egyptian children with zinc deficiency. *Ital J Pediatr*. 2012 May 24; 38:21. doi: 10.1186/1824-7288-38-21
219. Hattori A, Katoh-Fukui Y, Nakamura A, Matsubara K, Kamimaki T, Tanaka H, Dateki S, Adachi M, Muroya K, Yoshida S, Ida S, Mitani M, Nagasaki K, Ogata T, Suzuki E, Hata K, Nakabayashi K, Matsubara Y, Narumi S, Tanaka T, Fukami M. Next generation sequencing-based mutation screening of 86 patients with idiopathic short stature. *Endocr J*. 2017 Oct 28; 64(10): 947-954. doi: 10.1507/endocrj.EJ17-0150
220. Hauer NN, Popp B, Schoeller E, Schuhmann S, Heath KE, Hisado-Oliva A, Klinger P, Kraus C, Trautmann U, Zenker M, Zweier C, Wiesener A, Abou Jamra R, Kunstmann E, Wieczorek D, Uebe S, Ferrazzi F, Büttner C, Ekici AB, Rauch A, Sticht H, Dörr HG, Reis A, Thiel CT. Clinical relevance of systematic phenotyping and exome sequencing in patients with short stature. *Genet Med*. 2018 Jun; 20(6): 630-638. doi: 10.1038/gim.2017.159
221. Hauer NN, Sticht H, Boppudi S, Büttner C, Kraus C, Trautmann U, Zenker M, et al. Genetic screening confirms heterozygous mutations in ACAN as a major cause of idiopathic short stature. *Sci Rep*. 2017 Sep 22; 7(1):12225. doi: 10.1038/s41598-017-12465-6
222. Hawkes CP, Grimberg A. Insulin-Like Growth Factor-I is a Marker for the Nutritional State. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2015 Dec; 13(2):499-511
223. Hawkes CP, Mavinkurve M, Fallon M, Grimberg A, Cody DC. Serial GH Measurement After Intravenous Catheter Placement Alone Can Detect Levels Above Stimulation Test Thresholds in Children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Nov;100(11):4357-63. doi: 10.1210/jc.2015-3102

224. Helenius I, Remes V, Salminen S, Valta H, Mäkitie O, Holmberg C, Palmu P, et al. Incidence and predictors of fractures in children after solid organ transplantation: a 5-year prospective, population-based study. *J Bone Miner Res.* 2006 Mar; 21(3): 380-7. doi: 10.1359/JBMR.051107
225. Hellström A, Sigurdsson J, Löfqvist C, Hellgren G, Kistner A. The IGF system and longitudinal growth in preterm infants in relation to gestational age, birth weight and gender. *Growth Horm IGF Res.* 2020 Apr; 51: 46-57. doi: 10.1016/j.ghir.2020.02.002
226. Henneman PH, Forbes AP, Moldawer M, Dempsey EF, Carroll EL. Effects of human growth hormone in man. *J Clin Invest.* 1960 Aug; 39(8): 1223-38. doi: 10.1172/JCI104138
227. Heanel A, Carlberg C. Vitamin D and evolution: Pharmacologic implications. *Biochem Pharmacol.* 2020 Mar;173:113595. doi: 10.1016/j.bcp.2019.07.024
228. Hernigou P, Sitbon J, Dubory A, Auregan JC. Vitamin D history part III: the "modern times"-new questions for orthopaedic practice: deficiency, cell therapy, osteomalacia, fractures, supplementation, infections. *Int Orthop.* 2019 Jul; 43(7): 1755-1771. doi: 10.1007/s00264-019-04334-w
229. Hilger J, Friedel A, Herr R, Rausch T, Roos F, Wahl DA, Pierroz DD, Weber P, Hoffmann K. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Br J Nutr.* 2014 Jan 14; 111(1): 23-45. doi: 10.1017/S0007114513001840
230. Hisado-Oliva A, Ruzafa-Martin A, Sentchordi L, Funari MFA, Bezanilla-López C, Alonso-Bernáldez M, Barraza-García J, Rodriguez-Zabala M, Lerario AM, Benito-Sanz S, Aza-Carmona M, Campos-Barros A, Jorge AAL, Heath KE. Mutations in C-natriuretic peptide (NPPC): a novel cause of autosomal dominant short stature. *Genet Med.* 2018 Jan; 20(1): 91-97. doi: 10.1038/gim.2017.66
231. Hitt T, Ginsburg KR, Cousounis P, Lipman TH, Cucchiara AJ, Stallings VA, Grimberg A. Concerns and Expectations of Parents Seeking Subspecialist Care

- for Their Child's Short Stature. *Horm Res Paediatr*. 2019; 92(5): 311-318. doi: 10.1159/000506739
232. Hoel DG, Berwick M, de Gruijl FR, Holick MF. The risks and benefits of sun exposure 2016. *Dermatoendocrinol*. 2016 Oct 19; 8(1): e1248325. doi: 10.1080/19381980.2016.1248325
 233. Höglér W. Complications of vitamin D deficiency from the foetus to the infant: One cause, one prevention, but who's responsibility? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015 Jun;29(3):385-98. doi: 10.1016/j.beem.2015.03.003
 234. Holick MF, Hossein-Nezhad A. The D-lemma: narrow-band UV type B radiation versus vitamin D supplementation versus sunlight for cardiovascular and immune health. *Am J Clin Nutr*. 2017 May;105(5):1031-1032. doi: 10.3945/ajcn.117.155713
 235. Holick MF. Biological Effects of Sunlight, Ultraviolet Radiation, Visible Light, Infrared Radiation and Vitamin D for Health. *Anticancer Res*. 2016 Mar;36(3):1345-56
 236. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017 Jun; 18(2): 153-165. doi: 10.1007/s11154-017-9424-1
 237. Hong J, Hatchell KE, Bradfield JP, Bjornnes A, Chesi A, Lai CQ, Langefeld CD, et al. Transethnic Evaluation Identifies Low-Frequency Loci Associated With 25-Hydroxyvitamin D Concentrations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Apr 1; 103(4): 1380-1392. doi: 10.1210/jc.2017-01802
 238. Hribar M, Pravst I, Pogačnik T, Žmitek K. Results of longitudinal Nutri-D study: factors influencing winter and summer vitamin D status in a Caucasian population. *Front Nutr*. 2023 Nov 15; 10: 1253341. doi: 10.3389/fnut.2023.1253341
 239. Hsiao YT, Shimizu I, Yoshida Y, Minamino T. Role of circulating molecules in age-related cardiovascular and metabolic disorders. *Inflamm Regen*. 2022 Jan 10;42(1):2. doi: 10.1186/s41232-021-00187-2

240. Hu G, Fan Y, Wang L, Yao RE, Huang X, Shen Y, Yu Y, Gu X. Copy number variations in 119 Chinese children with idiopathic short stature identified by the custom genome-wide microarray. *Mol Cytogenet.* 2016 Feb 16; 9: 16. doi: 10.1186/s13039-016-0225-0
241. Huang S, Chen Z, Chen R, Zhang Z, Sun J, Chen H. Analysis of risk factors and construction of a prediction model for short stature in children. *Front Pediatr.* 2022 Dec 6; 10: 1006011. doi: 10.3389/fped.2022.1006011
242. Huang Z, Sun Y, Fan Y, Wang L, Liu H, Gong Z, Wang J, Yan H, Wang Y, Hu G, Wang R, Ye J, Han L, Qiu W, Zhang H, Liang L, Yang Y, Dauber A, Yu Y, Gu XF. Genetic Evaluation of 114 Chinese Short Stature Children in the Next Generation Era: a Single Center Study. *Cell Physiol Biochem.* 2018;49(1):295-305. doi: 10.1159/000492879
243. Hunter D, De Lange M, Snieder H, MacGregor AJ, Swaminathan R, Thakker RV, Spector TD. Genetic contribution to bone metabolism, calcium excretion, and vitamin D and parathyroid hormone regulation. *J Bone Miner Res.* 2001 Feb; 16(2): 371-8. doi: 10.1359/jbmr.2001.16.2.371
244. Hunter WL, Arsenault AL, Hodsman AB. Rearrangement of the metaphyseal vasculature of the rat growth plate in rickets and rachitic reversal: a model of vascular arrest and angiogenesis renewed. *Anat Rec.* 1991 Apr; 229(4): 453-61. doi: 10.1002/ar.1092290404
245. Hussain T, Naushad SM, Ahmed A, Alamery S, Mohammed AA, Abdelkader MO, Alkhmr NAN. Association of vitamin D receptor TaqI and ApaI genetic polymorphisms with nephrolithiasis and end stage renal disease: a meta-analysis. *BMC Med Genet.* 2019 Dec 10; 20(1): 193. doi: 10.1186/s12881-019-0932-6
246. Hwang IT. Long-term care, from neonatal period to adulthood, of children born small for gestational age. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2019; 28(4): 97-103. doi: 10.1297/cpe.28.97

247. Hwa V, Fujimoto M, Zhu G, Gao W, Foley C, Kumbaji M, Rosenfeld RG. Genetic causes of growth hormone insensitivity beyond GHR. *Rev Endocr Metab Disord*. 2021 Mar; 22(1): 43-58. doi: 10.1007/s11154-020-09603-3
248. Ibba A, Corrias F, Guzzetti C, Casula L, Salerno M, di Iorgi N, Tornese G, Patti G, Radetti G, Maghnie M, Cappa M, Loche S. IGF1 for the diagnosis of growth hormone deficiency in children and adolescents: a reappraisal. *Endocr Connect*. 2020 Nov; 9(11): 1095-1102. doi: 10.1530/EC-20-0347
249. Ibba A, Loche S. Diagnosis of GH Deficiency Without GH Stimulation Tests. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Feb 18; 13: 853290. doi: 10.3389/fendo.2022.853290
250. Ide N, Ye R, Courbebaisse M, Olauson H, Densmore MJ, Larsson TE, Hanai JI, Lanske B. In vivo evidence for an interplay of FGF23/Klotho/PTH axis on the phosphate handling in renal proximal tubules. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2018 Nov 1; 315(5): F1261-F1270. doi: 10.1152/ajprenal.00650.2017
251. Imam AA, Ibrahim HE, Farghaly MAA, Alkholy UM, Gawish HH, Abdalmonem N, Sherif AM, Ali YF, Hamed ME, Waked NM, Fathy MM, Khalil AM, Noah MA, Hegab MS, Ibrahim BR, Nabil RM, Fattah LA. Vitamin D receptor gene FokI polymorphism in Egyptian children and adolescents with SLE: A case-control study. *Lupus*. 2017 Nov; 26(13): 1426-1434. doi: 10.1177/0961203317725588
252. Infantino C, Francavilla R, Vella A, et al. Role of Vitamin D in Celiac Disease and Inflammatory Bowel Diseases. *Nutrients*. 2022 Dec 3; 14(23): 5154. doi:10.3390/nu14235154
253. Inzaghi E, Reiter E, Cianfarani S. The Challenge of Defining and Investigating the Causes of Idiopathic Short Stature and Finding an Effective Therapy. *Horm Res Paediatr*. 2019; 92(2): 71-83. doi: 10.1159/000502901
254. Ismailova A, White JH. Vitamin D, infections and immunity. *Rev Endocr Metab Disord*. 2022 Apr; 23(2): 265-277. doi: 10.1007/s11154-021-09679-5

255. Jakubowska-Pietkiewicz E, Klich I, Fendler W, Młynarski W, Chlebna-Sokół D. Effect of vitamin D receptor gene (VDR) polymorphism on body height in children - own experience. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2013 Aug 23; 67: 873-8. doi: 10.5604/17322693.1063747
256. Jamoussi M, Alaya F, Jamoussi H, Baraket G, Achouri A, Mahmoud MB, Fray S, Ben Ali N, Messaoud T, Hannachi Salhi A, Fredj M. Vitamin D receptor gene BsmI (rs1544410) polymorphism: role in multiple sclerosis and genotype-phenotype correlations. *Mol Biol Rep*. 2024 Apr 5; 51(1): 478. doi: 10.1007/s11033-024-09369-w
257. Jeon SM, Shin EA. Exploring vitamin D metabolism and function in cancer. *Exp Mol Med*. 2018 Apr 16; 50(4): 1-14. doi: 10.1038/s12276-018-0038-9
258. Jones G, Prosser DE, Kaufmann M. Cytochrome P450-mediated metabolism of vitamin D. *J Lipid Res*. 2014 Jan; 55(1): 13-31. doi: 10.1194/jlr.R031534
259. Jones G. 100 years of vitamin D: Historical aspects of vitamin D. *Endocr Connect*. 2022 Apr 22; 11(4): e210594. doi: 10.1530/EC-21-0594
260. Jorde R, Svartberg J, Joakimsen RM, Grimnes G. Associations between polymorphisms related to calcium metabolism and human height: the Troms? Study. *Ann Hum Genet*. 2012 May; 76(3): 200-10. doi: 10.1111/j.1469-1809.2012.00703.x
261. Joshi M, Uday S. Vitamin D Deficiency in Chronic Childhood Disorders: Importance of Screening and Prevention. *Nutrients*. 2023 Jun 19; 15(12): 2805. doi: 10.3390/nu15122805
262. Jung AM, Zenker M, Lißewski C, Schanze D, Wagenpfeil S, Rohrer TR. Genetic polymorphisms as predictive markers of response to growth hormone therapy in children with growth hormone deficiency. *Klin Padiatr*. 2017 Sep; 229(5): 267-73. English. doi: 10.1055/s-0043-115223
263. Juraver-Geslin H, Devotta A, Saint-Jeannet JP. Developmental roles of natriuretic peptides and their receptors. *Cells Dev*. 2023 Dec; 176: 203878. doi: 10.1016/j.cdev.2023.203878

264. Juul A, Backeljauw P, Cappa M, Pietropoli A, Kelepouris N, Linglart A, Pfäffle R, Geffner M. Early Growth Hormone Initiation Leads to Favorable Long-Term Growth Outcomes in Children Born Small for Gestational Age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023 Apr 13;108(5):1043-1052. doi: 10.1210/clinem/dgac694
265. Kalina M, Kalina-Faska B, Gruszczyńska K, Baron J, Cisowska A, Morawiec K, Biel-Lewandowska P, Małecka-Tendera E. Auxologic parameters and response to 2-year therapy with recombinant human growth hormone in growth hormone deficient children with an ectopic posterior pituitary. *Hormones (Athens).* 2015 Jul-Sep;14(3):425-30. doi: 10.14310/horm.2002.1576
266. Kant SG, Cervenková I, Balek L, Trantirek L, Santen GW, de Vries MC, van Duyvenvoorde HA, van der Wielen MJ, Verkerk AJ, Uitterlinden AG, Hannema SE, Wit JM, Oostdijk W, Krejci P, Losekoot M. A novel variant of FGFR3 causes proportionate short stature. *Eur J Endocrinol.* 2015 Jun; 172(6): 763-70. doi: 10.1530/EJE-14-0945
267. Karalius VP, Zinn D, Wu J, Cao G, Minutti C, Luke A, Kramer H, Durazo-Arvizu R. Prevalence of risk of deficiency and inadequacy of 25-hydroxyvitamin D in US children: NHANES 2003-2006. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2014 May; 27(5-6): 461-6. doi: 10.1515/jpem-2013-0246
268. Karas-Kuželicki N, Mencej-Bedrač S, Jazbec J, Marc J, Mlinarič-Raščan I. Risk factors for symptomatic osteonecrosis in childhood ALL: A retrospective study of a Slovenian pediatric ALL population between 1970 and 2004. *Exp Ther Med.* 2016 Aug;12(2): 840-846. doi: 10.3892/etm.2016.3391
269. Karczmarewicz E, Czekuc-Kryskiewicz E, Płudowski P. Effect of vitamin D status on pharmacological treatment efficiency: Impact on cost-effective management in medicine. *Dermatoendocrinol.* 2013; 5: 299–304. <https://doi.org/10.4161/derm.25279>
270. Karuppaiah K, Yu K, Lim J, Chen J, Smith C, Long F, Ornitz DM. FGF signaling in the osteoprogenitor lineage non-autonomously regulates postnatal

- chondrocyte proliferation and skeletal growth. *Development*. 2016 May 15; 143(10): 1811-22. doi: 10.1242/dev.131722
271. Kelly A, Tang R, Becker S, Stanley CA. Poor specificity of low growth hormone and cortisol levels during fasting hypoglycemia for the diagnoses of growth hormone deficiency and adrenal insufficiency. *Pediatrics*. 2008 Sep; 122(3) :e522-8. doi: 10.1542/peds.2008-0806
 272. Khundmiri SJ, Murray RD, Lederer E. PTH and vitamin D. *Compr Physiol*. 2016; 6: 561–601. doi: 10.1002/cphy.c140071
 273. Kim JH, Chae HW, Chin SO, Ku CR, Park KH, Lim DJ, Kim KJ, Lim JS, Kim G, Choi YM, Ahn SH, Jeon MJ, Hwangbo Y, Lee JH, Kim BK, Choi YJ, et al. Diagnosis and Treatment of Growth Hormone Deficiency: A Position Statement from Korean Endocrine Society and Korean Society of Pediatric Endocrinology. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2020 Jun; 35(2): 272-287. doi: 10.3803/EnM.2020.35.2.272
 274. Kimball SM, Holick MF. Official recommendations for vitamin D through the life stages in developed countries. *Eur J Clin Nutr*. 2020 Nov; 74(11): 1514-1518. doi: 10.1038/s41430-020-00706-3
 275. Klatka M, Partyka M, Polak A, Terpiłowska B, Terpiłowski M, Chałas R. Vitamin D, calcium and phosphorus status in children with short stature - effect of growth hormone therapy. *Ann Agric Environ Med*. 2021 Dec 29; 28(4): 686-691. doi: 10.26444/aaem/139569
 276. Komisarenko YI, Bobryk MI. Vitamin D Deficiency and Immune Disorders in Combined Endocrine Pathology. *Front. Endocrinol*. 2018; 9: 600. doi: 10.3389/fendo.2018.00600
 277. Kornete L, Grunte D, Zakis D. Characteristics of paediatric hypopituitarism patients in Latvia: a single-centre 25-year retrospective study. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2022; 28(4): 287-293. doi: 10.5114/pedim.2022.118320

278. Korucu B, Tükün A, Helvacı Ö, Yeter H, Gönen S, Güz G, Arınsoy T. Vitamin D receptor polymorphisms and bone health after kidney transplantation. *Turk J Med Sci.* 2021 Apr 30; 51(2): 802-812. doi: 10.3906/sag-1911-156
279. Kostik MM, Smirnov AM, Demin GS, Mnuskina MM, Scheplyagina LA, Larionova VI. Genetic polymorphisms of collagen type I α 1 chain (COL1A1) gene increase the frequency of low bone mineral density in the subgroup of children with juvenile idiopathic arthritis. *EPMA J.* 2013 Jun 13 ;4(1):15. doi: 10.1186/1878-5085-4-15
280. Kowarski AA, Schneider J, Ben-Galim E, Weldon VV, Daughaday WH. Growth failure with normal serum RIA-GH and low somatomedin activity: somatomedin restoration and growth acceleration after exogenous GH. *J Clin Endocrinol Metab.* 1978 Aug; 47(2): 461-4. doi: 10.1210/jcem-47-2-461
281. Kravchenko V, Rakov O, Kovzun E. Status vitamin D in Ukraine patients with Grave's Disease. *Journal of Endocrinology and Thyroid Research.* March 17, 2021. ISSN: 2573-2188 doi.org/10.19080/JETR.2021.05.555675
282. Kravchenko V, Rakov O, Kovzun O, Kovalenko A, Rakova V. Relationship Between Vitamin D and Autoimmune Condition and Thyroid Function with Newly Onset Grave's Disease. *Acta Scientific Women's Health.* 2021; 3(8): 65-73. doi10.31080/ASWH.2021.03.0264
283. Kumar J, Muntner P, Kaskel FJ, Hailpern SM, Melamed ML. Prevalence and associations of 25-hydroxyvitamin D deficiency in US children: NHANES 2001-2004. *Pediatrics.* 2009 Sep; 124(3): e362-70. doi: 10.1542/peds.2009-0051
284. Kurt-Sirin O, Yilmaz-Aydogan H, Uyar M, Seyhan MF, Isbir T, Can A. Combined effects of collagen type I alpha1 (COL1A1) Sp1 polymorphism and osteoporosis risk factors on bone mineral density in Turkish postmenopausal women. *Gene.* 2014 May 1;540(2):226-31. doi: 10.1016/j.gene.2014.02.028
285. Laster M, Denburg M, Okuda Y, Kumar J, Furth S, Warady B, Kalantar-Zadeh K, Norris K, Salusky IB. Race and Ethnicity Predict Bone Markers and Fracture

- in Pediatric Patients With Chronic Kidney Disease. *J Bone Miner Res.* 2021 Feb; 36(2): 298-304. doi: 10.1002/jbmr.4182
286. Lausman A, Kingdom J. Retard de croissance intra-utérin : Dépistage, diagnostic et prise en charge. *J Obstet Gynaecol Can.* 2016 Dec;38(12S):S277-S286. doi: 10.1016/j.jogc.2016.09.038
 287. Lee WS, Jalaludin MY, Wong SY, Ong SY, Foo HW, Ng RT. Vitamin D non-sufficiency is prevalent in children with chronic liver disease in a tropical country. *Pediatr Neonatol.* 2019 Feb; 60(1): 12-18. doi: 10.1016/j.pedneo.2018.03.011
 288. Leger J, Limoni C, Collin D, Czernichow P. Prediction factors in the determination of final height in subjects born small for gestational age. *Pediatr Res.* 1998 Jun; 43(6): 808-12. doi: 10.1203/00006450-199806000-00015
 289. Leite Pereira C, Grad S, Gonçalves RM. Biomarkers for intervertebral disc and associated back pain: From diagnosis to disease prognosis and personalized treatment. *JOR Spine.* 2023 Oct 2; 6(4): e1280. doi: 10.1002/jsp2.1280
 290. Lennartsson O, Nilsson O, Lodefalk M. Discordance Between Stimulated and Spontaneous Growth Hormone Levels in Short Children Is Dependent on Cut-Off Level and Partly Explained by Refractoriness. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020 Nov 17; 11: 584906. doi: 10.3389/fendo.2020.584906
 291. Levi M, Gratton E, Forster IC, Hernando N, Wagner CA, Biber J, Sorribas V, Murer H. Mechanisms of phosphate transport. *Nat Rev Nephrol.* 2019 Aug; 15(8): 482-500. doi: 10.1038/s41581-019-0159-y. PMID: 31168066.
 292. Levine MA. Diagnosis and Management of Vitamin D Dependent Rickets. *Front Pediatr.* 2020 Jun 12; 8: 315. doi: 10.3389/fped.2020.00315
 293. Li C, Tu Y, Rong R, Zhang Z, Chen W, Long L, Zhang Y, Wang C, Pan B, Wu X, Guan M, Yang B, Zheng L, Sheng P. Association of thyroid hormone with osteoarthritis: from mendelian randomization and RNA sequencing analysis. *J Orthop Surg Res.* 2024 Jul 25; 19(1): 429. doi: 10.1186/s13018-024-04939-x

294. Li L, Wan Q, Yang S, Zhao S. Impact of Vitamin D Receptor Gene Polymorphism on Chronic Renal Failure Susceptibility. *Ther Apher Dial*. 2018 Dec; 22(6): 575-587. doi: 10.1111/1744-9987.12714
295. Li X, Yao R, Chang G, Li Q, Song C, Li N, Ding Y, Li J, Chen Y, Wang Y, Huang X, Shen Y, Zhang H, Wang J, Wang X. Clinical Profiles and Genetic Spectra of 814 Chinese Children With Short Stature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Mar 24; 107(4): 972-985. doi: 10.1210/clinem/dgab863. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab*. 2024 Mar 15;109(4):e1372. doi: 10.1210/clinem/dgad733
296. Li X, Zhou B, Yao Y, Wang G, Meng H. Reduced Growth Hormone Predicts Worsening Adipose Tissue Insulin Resistance in Adults with Obesity. *Obes Facts*. 2023; 16(4): 401-410. doi: 10.1159/000530734
297. Lin P, Fu Q. [Association of collagen type I alpha1 Sp1 polymorphism with intervertebral disc degeneration in Han elderly people]. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2014 Jan; 45(1): 62-5. Chinese.
298. Lipman TH, Foote JM, Kirouac N. PENS 2023 Position Statement on Linear Growth Measurement of Children. *J Pediatr Nurs*. 2024 May-Jun;76:210-212. doi: 10.1016/j.pedn.2024.03.031
299. Lipman TH, McCurry IJ. Children with Short Stature and Growth Failure: Heightism, Gender and Racial Disparities. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2017 Jun; 14(Suppl 2): 472-477. doi: 10.17458/per.vol14.2017
300. Liu B, Yang Q, Zhao L, Shui H, Si X. Vitamin D receptor gene polymorphism predicts left ventricular hypertrophy in maintenance hemodialysis. *BMC Nephrol*. 2022 Jan 15; 23(1):32. doi: 10.1186/s12882-021-02640-3
301. Liu C, Bao X, Tian Y, Xue P, Wang Y, Li Y. Polymorphisms in the glucagon-like peptide-1 receptor gene and their interactions on the risk of osteoporosis in postmenopausal Chinese women. *PLoS One*. 2023 Dec 14; 18(12): e0295451. doi: 10.1371/journal.pone.0295451

302. Liu W, Lee B, Nagamani SCS, Nicol L, Rauch F, Rush ET, Sutton VR, Orwoll E. Approach to the Patient: Pharmacological Therapies for Fracture Risk Reduction in Adults With Osteogenesis Imperfecta. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023 Jun 16; 108(7): 1787-1796. doi: 10.1210/clinem/dgad035
303. Liu Z, Huang S, Yuan X, Wang Y, Liu Y, Zhou J. The role of vitamin D deficiency in the development of paediatric diseases. *Ann Med.* 2023 Dec; 55(1): 127-135. doi: 10.1080/07853890.2022.2154381
304. Locatelli V, Bianchi VE. Effect of GH/IGF-1 on Bone Metabolism and Osteoporosis. *Int J Endocrinol.* 2014; 2014: 235060. doi: 10.1155/2014/235060
305. Lorentzon M, Lorentzon R, Nordström P. Vitamin D receptor gene polymorphism is associated with birth height, growth to adolescence, and adult stature in healthy caucasian men: a cross-sectional and longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Apr; 85(4): 1666-70. doi: 10.1210/jcem.85.4.6566
306. Lupu VV, Lupu A, Jechel E, Starcea IM, Stoleriu G, Ioniuc I, Azoicai A, Danieleescu C, Knieling A, Borka-Balas R, Salaru DL, Revenco N, Fotea S. The role of vitamin D in pediatric systemic lupus erythematosus - a double pawn in the immune and microbial balance. *Front Immunol.* 2024 Apr 23; 15: 1373904. doi: 10.3389/fimmu.2024.1373904
307. Lyra A, de Faria Guimarães D, Meira AS, Peixoto GV, Sousa E Silva T, Longui CA, Kochi C, da Rocha AJ. Extra-pituitary midline structural abnormalities associated with ectopic posterior pituitary detected on a new rapid MRI protocol (FAST1.2). *Arch Endocrinol Metab.* 2022 Nov 17; 66(6): 831-836. doi: 10.20945/2359-3997000000505
308. Madley-Dowd P, Dardani C, Wootton RE, Dack K, Palmer T, Thurston R, Havdahl A, Golding J, Lawlor D, Rai D. Maternal vitamin D during pregnancy and offspring autism and autism-associated traits: a prospective cohort study. *Mol Autism.* 2022 Nov 12; 13(1): 44. doi: 10.1186/s13229-022-00523-4

309. Maharaj AV, Cottrell E, Thanasupawat T, Joustra SD, Triggs-Raine B, Fujimoto M, Kant SG, et al. Characterization of HMGA2 variants expands the spectrum of Silver-Russell syndrome. *JCI Insight*. 2024 Feb 20; 9(6): e169425. doi: 10.1172/jci.insight.169425
310. Mailhot G, White JH. Vitamin D and Immunity in Infants and Children. *Nutrients*. 2020 Apr 27; 12(5): 1233. doi: 10.3390/nu12051233. Taylor SN. Vitamin D in Toddlers, Preschool Children, and Adolescents. *Ann Nutr Metab*. 2020;76 Suppl 2:30-41. doi: 10.1159/000505635
311. Majewska KA, Tchorzewska-Skrobich M, Wais P, Majewski D, Naskręcka M, Kędzia A. Deficient or Normal Growth Hormone Secretion in Polish Children with Short Stature: Searching for Clinical Differences. *Biomedicines*. 2024 Jul 26; 12(8): 1673. doi: 10.3390/biomedicines12081673
312. Małecki K, Fabiś-Strobin A, Sałacińska K, Kwas K, Stelmach W, Beczkowski J, Niedzielski K, Gach A. Clinical significance of polymorphisms of genes encoding collagen (COL1A1, COL5A1) and their correlation with joint laxity and recurrent patellar dislocation in adolescents. *Sci Rep*. 2023 Dec 15;13(1):22300. doi: 10.1038/s41598-023-49378-6
313. Mameli C, Guadagni L, Orso M, Calcaterra V, Wasniewska MG, Aversa T, Granato S, Bruschini P, d'Angela D, Spandonaro F, Polistena B, Zuccotti G. Epidemiology of growth hormone deficiency in children and adolescents: asystematic review. *Endocrine*. 2024 Jul; 85(1):91-98. doi: 10.1007/s12020-024-03778-4
314. Mamilly L, Pyle-Eilola AL, Chaudhari M, Henry RK. The utility of a random growth hormone level in determining neonatal growth hormone sufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021 Mar; 94(3): 392-398. doi: 10.1111/cen.14364
315. Manghat P, Sodi R, Swaminathan R. Phosphate homeostasis and disorders. *Ann Clin Biochem*. 2014 Nov; 51(Pt6): 631-56. doi: 10.1177/0004563214521399

316. Mann V, Hobson EE, Li B, Stewart TL, Grant SF, Robins SP, et al. A COL1A1 Sp1 binding site polymorphism predisposes to osteoporotic fracture by affecting bone density and quality. *J Clin Invest.* 2001 Apr; 107(7): 899-907. doi: 10.1172/JCI10347
317. Marchini A, Ogata T, Rappold GA. A Track Record on SHOX: From Basic Research to Complex Models and Therapy. *Endocr Rev.* 2016 Aug; 37(4): 417-48. doi: 10.1210/er.2016-1036
318. Marouli E, Graff M, Medina-Gomez C, Lo KS, Wood AR, Kjaer TR, Fine RS, et al. Rare and low-frequency coding variants alter human adult height. *Nature.* 2017 Feb 9; 542(7640): 186-190. doi: 10.1038/nature21039
319. Marushko Y, Yesipova S, Hyshchak T. The effect of vitamin D supplementation on the frequency and course of recurrent respiratory diseases in children. *Child`s health.* 2023; 18(5): 345–351. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.18.5.2023.1612>.
320. Marushko YV, Hyshchak TV. Prevention of vitamin D deficiency in children. The state of the problem in the world and in Ukraine. *Modern Pediatrics.* 2021. 4 (116): 36-45. doi 10.15574/SP.2021.116.36
321. MarushkoYu V, Esipova SI, Gishchak TV. Influence of vitamin D provision on the course of acute respiratory infections in children. *Modern Pediatrics. Ukraine.* 2021; 7(119): 73-80. doi 10.15574/SP.2021.119.73
322. MarushkoYuV, Yesipova SI, Hyshchak TV, Boyko NS. Vitamin D sufficiency and the effect of its deficiency on the course of allergic diseases in children. *Modern Pediatrics. Ukraine.* 2022; 6(126): 101-108. doi 10.15574/SP.2022.126.101
323. Marwaha RK, Garg MK, Gupta S, Ganie MA, Gupta N, Narang A, Shukla M, Arora P, Singh A, Chadha A, Mithal A. Association of insulin-like growth factor-1 and IGF binding protein-3 with 25-hydroxy vitamin D in pre-pubertal and adolescent Indian girls. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2018 Mar 28; 31(3): 289-295. doi: 10.1515/jpem-2017-0275

324. Massidda M, Flore L, Scorcu M, Monteleone G, Tiloca A, Salvi M, Tocco F, Calò CM. Collagen Gene Variants and Anterior Cruciate Ligament Rupture in Italian Athletes: A Preliminary Report. *Genes (Basel)*. 2023 Jul 9; 14(7): 1418. doi: 10.3390/genes14071418
325. Mastromauro C, Giannini C, Chiarelli F. Short stature related to Growth Hormone Insensitivity (GHI) in childhood. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Mar 15; 14: 1141039. doi: 10.3389/fendo.2023.1141039
326. Matana A, Popović M, Torlak V, Punda A, Barbalić M, Zemunik T. Effects of genetic variants on serum parathyroid hormone in hyperparathyroidism and end-stage renal disease patients: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018 May; 97(21): e10834. doi: 10.1097/MD.00000000000010834
327. Mazur A, Frączek P, Tabarkiewicz J. Vitamin D as a Nutri-Epigenetic Factor in Autoimmunity-A Review of Current Research and Reports on Vitamin D Deficiency in Autoimmune Diseases. *Nutrients*. 2022 Oct 14; 14(20): 4286. doi: 10.3390/nu14204286
328. Meher A, Goel M, Jain R, Dhadse N, Paiwal K. Vitamin D Deficiency and Gingival Enlargement: A Case Report. *Cureus*. 2023 Apr 10; 15(4): e37378. doi: 10.7759/cureus.37378
329. Menezes-Júnior LAA, Sabião TDS, Moura SS, Batista AP, Menezes MC, Carraro JCC, Machado-Coelho GLL, Meireles AL. The role of interaction between vitamin D and VDR FokI gene polymorphism (rs2228570) in sleep quality of adults. *Sci Rep*. 2024 Apr 7; 14(1): 8141. doi: 10.1038/s41598-024-58561-2
330. Meyer MB, Pike JW. Genomic mechanisms controlling renal vitamin D metabolism. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2023 Apr; 228: 106252. doi: 10.1016/j.jsbmb.2023.106252

331. Michigami T. [Update on recent progress in vitamin D research. Vitamin D Metabolism and Its Regulation.]. Clin Calcium. 2017; 27(11): 1517-1523. Japanese.
332. Millar DS, Lewis MD, Horan M, Newsway V, Easter TE, Gregory JW, Fryklund L, Norin M, Crowne EC, Davies SJ, Edwards P, Kirk J, Waldron K, Smith PJ, Phillips JA 3rd, Scanlon MF, Krawczak M, Cooper DN, Procter AM. Novel mutations of the growth hormone 1 (GH1) gene disclosed by modulation of the clinical selection criteria for individuals with short stature. Hum Mutat. 2003 Apr; 21(4): 424-40. doi: 10.1002/humu.10168
333. Mitchell JA, Cousminer DL, Zemel BS, Grant SF, Chesi A. Genetics of pediatric bone strength. Bonekey Rep. 2016; 5: 823. doi: 10.1038/bonekey.2016.50
334. Mittal M, Gupta P, Kalra S, Bantwal G, Garg MK. Short Stature: Understanding the Stature of Ethnicity in Height Determination. Indian J Endocrinol Metab. 2021 Sep-Oct; 25(5): 381-388. doi: 10.4103/ijem.ijem_197_21
335. Molinari P, Regalia A, Leoni A, Campise M, Cresseri D, Cicero E, Vettoretti S, Nardelli L, Brigati E, Favi E, Messa P, Castellano G, Alfieri CM. Impact of hyperparathyroidism and its different subtypes on long term graft outcome: a single Transplant Center cohort study. Front Med (Lausanne). 2023 Aug 10; 10: 1221086. doi: 10.3389/fmed.2023.1221086
336. Mortensen C, Mølgaard C, Hauger H, Kristensen M, Damsgaard CT. Winter vitamin D₃ supplementation does not increase muscle strength, but modulates the IGF-axis in young children. EurJNutr. 2019 Apr; 58(3): 1183-1192. doi: 10.1007/s00394-018-1637-x
337. Mostafa EA, Abo Hashish MMA, Ismail NA, Hasanin HM, Hasanin RM, Wahby AA, Ashmawy I, Abd El Aziz SH, Wahed MMA. Assessment of vitamin D status and vitamin D receptor polymorphism in Egyptian children

- with Type 1 diabetes. *J Genet Eng Biotechnol*. 2024 Mar; 22(1): 100343. doi: 10.1016/j.jgeb.2023.100343
338. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, Michigami T, et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *Horm Res Paediatr*. 2016; 85(2): 83-106. doi: 10.1159/000443136
339. Muñoz A, Grant WB. Vitamin D and Cancer: An Historical Overview of the Epidemiology and Mechanisms. *Nutrients*. 2022 Mar 30; 14(7): 1448. doi: 10.3390/nu14071448
340. Murray PG, Clayton PE, Chernausk SD. A genetic approach to evaluation of short stature of undetermined cause. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 Jul; 6(7): 564-574. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30034-2
341. Murray PG, Higham CE, Clayton PE. 60 YEARS OF NEUROENDOCRINOLOGY: The hypothalamo-GH axis: the past 60 years. *J Endocrinol*. 2015 Aug;226(2):T123-40. doi: 10.1530/JOE-15-0120
342. Nabil IK, Mahmud Z, Tamanna S, Rahman MM, Rashid G, Hossain MS, Asad HB, Kamal MA, Howlader MZH. Vitamin D deficiency and the vitamin D receptor (VDR) gene polymorphism rs2228570 (FokI) are associated with an increased susceptibility to hypertension among the Bangladeshi population. *PLoS One*. 2024 Mar 14; 19(3): e0297138. doi: 10.1371/journal.pone.0297138
343. Nardoza LM, Caetano AC, Zamarian AC, Mazzola JB, Silva CP, Marçal VM, Lobo TF, Peixoto AB, Araujo Júnior E. Fetal growth restriction: current knowledge. *Arch Gynecol Obstet*. 2017 May; 295(5): 1061-1077. doi: 10.1007/s00404-017-4341-9
344. Netchine I, van der Steen M, López-Bermejo A, Koledova E, Maghnie M. New Horizons in Short Children Born Small for Gestational Age. *Front Pediatr*. 2021 May 13; 9: 655931. doi: 10.3389/fped.2021.655931
345. Ng SM, Pintus D, Turner MA. Extreme Premature Small for Gestational Age Infants Have Appropriate Catch-up Growth at Term Equivalence Compared

- with Extreme Premature Appropriate for Gestational Age Infants. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2019 Feb 20; 11(1): 104-108. doi: 10.4274/jcrpe.galenos.2018.2018.0162
346. Nowak JI, Olszewska AM, Wierzbicka JM, Gebert M, Bartoszewski R, Żmijewski MA. VDR and PDIA3 Are Essential for Activation of Calcium Signaling and Membrane Response to 1,25(OH)₂D₃ in Squamous Cell Carcinoma Cells. *Cells.* 2023 Dec 20; 13(1): 11. doi: 10.3390/cells13010011
347. Obuchowicz R, Nurzynska K, Pierzchala M, Piorkowski A, Strzelecki M. Texture Analysis for the Bone Age Assessment from MRI Images of Adolescent Wrists in Boys. *J Clin Med.* 2023 Apr 7; 12(8): 2762. doi: 10.3390/jcm12082762
348. Oostdijk W, Grote FK, de Muinck Keizer-Schrama SM, Wit JM. Diagnostic approach in children with short stature. *Horm Res.* 2009; 72(4): 206-17. doi: 10.1159/000236082
349. Page L, Younge N, Freemark M. Hormonal Determinants of Growth and Weight Gain in the Human Fetus and Preterm Infant. *Nutrients.* 2023 Sep 18; 15(18): 4041. doi: 10.3390/nu15184041
350. Pal R, Choudhury S, Kumar H, Dey S, Das N, Basu BR. Vitamin D deficiency and genetic polymorphisms of vitamin D-associated genes in Parkinson's disease. *Eur J Neurosci.* 2023 Sep; 58(5): 3362-3377. doi: 10.1111/ejn.16098
351. Paltoglou G, Ziakas N, Chrousos GP, Yapijakis C. Cephalometric Evaluation of Children with Short Stature of Genetic Etiology: A Review. *Children (Basel).* 2024 Jun 28; 11(7): 792. doi: 10.3390/children11070792
352. Pampanini V, Pedicelli S, Gubinelli J, Scirè G, Cappa M, Boscherini B, Cianfarani S. Brain Magnetic Resonance Imaging as First-Line Investigation for Growth Hormone Deficiency Diagnosis in Early Childhood. *Horm Res Paediatr.* 2015;84(5):323-30. doi: 10.1159/000439590

353. Pankiv VI, Povorozniuk VV, Pankiv IV, Pashkovska NV, Yuzvenko TY. Vitamin D status of an outpatient population attending the endocrinology center. *Nutrition and metabolism*. 2022; 5: 204-6.
354. Perez-Colon S, Lazareva O, Purushothaman R, Malik S, Ten S, Bhangoo A. Baseline IGFBP - 3 as the Key Element to Predict Growth Response to Growth Hormone and IGF-1 Therapy in Subjects with Non - GH Deficient Short Stature and IGF-1 Deficiency. *Int J Endocrinol Metab*. 2018 May 21; 16(3): e58928. doi: 10.5812/ijem.58928
355. Perrone S, Caporilli C, Grassi F, Ferrocino M, Biagi E, Dell'Orto V, Beretta V, Petrolini C, Gambini L, Street ME, Dall'Asta A, Ghi T, Esposito S. Prenatal and Neonatal Bone Health: Updated Review on Early Identification of Newborns at High Risk for Osteopenia. *Nutrients*. 2023 Aug 9; 15(16): 3515. doi: 10.3390/nu15163515
356. Petkovic V, Miletta MC, Boot AM, Losekoot M, Flück CE, Pandey AV, et al. Short stature in two siblings heterozygous for a novel bioinactive GH mutant (GH-P59S) suggesting that the mutant also affects secretion of the wild-type GH. *Eur J Endocrinol*. 2013 Feb 15; 168(3): K35-43. doi: 10.1530/EJE-12-0847
357. Phillip M, Chalew SA, Kowarski AA, Stene MA. Plasma IGFBP-3 and its relationship with quantitative growth hormone secretion in short children. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1993 Oct; 39(4): 427-32. doi: 10.1111/j.1365-2265.1993.tb02389.x
358. Pike JW, Lee SM, Meyer MB. Molecular insights into mineralotropic hormone inter-regulation. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jun 27; 14: 1213361. doi: 10.3389/fendo.2023.1213361
359. Plachy L, Petruzelkova L, Dusatkova P, Maratova K, Zemkova D, Elblova L, Neuman V, Kolouskova S, Obermannova B, Snajderova M, Sumnik Z, Lebl J, Pruhova S. Analysis of children with familial short stature: who should be

- indicated for genetic testing? *Endocr Connect*. 2023 Sep 19; 12(10): e230238. doi: 10.1530/EC-23-0238
360. Plachy L, Strakova V, Elblova L, Obermannova B, Kolouskova S, Snajderova M, Zemkova D, Dusatkova P, Sumnik Z, Lebl J, Pruhova S. High Prevalence of Growth Plate Gene Variants in Children With Familial Short Stature Treated With GH. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Oct 1; 104(10): 4273-4281. doi: 10.1210/jc.2018-02288
 361. Płudowski P, Kos-Kudła B, Walczak M, Fal A, Zozulińska-Ziółkiewicz D, Sieroszewski P, Peregud-Pogorzelski J, et al. Guidelines for Preventing and Treating Vitamin D Deficiency: A 2023 Update in Poland. *Nutrients*. 2023 Jan 30;15(3):695. doi: 10.3390/nu15030695
 362. Polidori N, Castorani V, Mohn A, Chiarelli F. Deciphering short stature in children. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2020 Jun; 25(2): 69-79. doi: 10.6065/apem.2040064.032
 363. Pollock NI, Cohen LE. Growth Hormone Deficiency and Treatment in Childhood Cancer Survivors. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Oct 22; 12: 745932. doi: 10.3389/fendo.2021.745932
 364. Portales-Castillo I, Simic P. PTH, FGF-23, Klotho and Vitamin D as regulators of calcium and phosphorus: Genetics, epigenetics and beyond. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Sep 29; 13: 992666. doi: 10.3389/fendo.2022.992666
 365. Povorozniuk VV, Beketova GV, Klymova YV, Musiienko AS. 25(OH)D level, deficiency and insufficiency in the Kyiv city school children. *World of Medicine and Biology*. 2021; 1(75): 135-8. doi:10.26724/2079-8334-2021-1-75-135-138
 366. Pramyothin P, Holick MF. Vitamin D supplementation: guidelines and evidence for subclinical deficiency. *Curr Opin Gastroenterol*. 2012 Mar; 28(2):139-50. doi: 10.1097/MOG.0b013e32835004dc

367. Puche JE, Castilla-Cortázar I. Human conditionsofinsulin-likegrowthfactor-I (IGF-I) deficiency. *J Transl Med.* 2012 Nov 14; 10: 224. doi: 10.1186/1479-5876-10-224
368. Qin X, Wang M, Wang L, Xu Y, Xiong S. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with caries risk in children: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pediatr.* 2024 Oct 11; 24(1): 650. doi: 10.1186/s12887-024-05127-w
369. Ralston SH, Uitterlinden AG, Brandi ML, Balcells S, Langdahl BL, Lips P, et al. Large-scale evidence for the effect of the COLIA1 Sp1 polymorphism on osteoporosis outcomes: the GENOMOS study. *PLoS Med.* 2006; 3(4): e90. doi: 10.1371/journal.pmed.0030090
370. Ranke MB, Wit JM. Growth hormone - past, present and future. *Nat Rev Endocrinol.* 2018 May; 14(5): 285-300. doi: 10.1038/nrendo.2018.22
371. Ranke MB. A Proposal to Develop New References for Serum IGF-I Levels in Children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2020 Jun 3; 12(2): 140-142. doi: 10.4274/jcrpe.galenos.2020.2020.0040
372. Ranke MB. Treatment of children and adolescents with idiopathic short stature. *Nat Rev Endocrinol.* 2013 Jun; 9(6): 325-34. doi: 10.1038/nrendo.2013.71
373. Rao E, Weiss B, Fukami M, Rump A, Niesler B, Mertz A, Muroya K, et al. Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome. *Nat Genet.* 1997 May; 16(1): 54-63. doi: 10.1038/ng0597-54
374. Rapaport R, Wit JM, Savage MO. Growth failure: 'idiopathic' only after a detailed diagnostic evaluation. *Endocr Connect.* 2021 Mar; 10(3): R125-R138. doi: 10.1530/EC-20-0585
375. Rasheed H, Hegazy RA, Gawdat HI, Mehaney DA, Kamel MM, Fawzy MM, Nooh MM, Darwish HA. Serum Vitamin D and Vitamin D Receptor Gene Polymorphism in Mycosis Fungoides Patients: A Case Control Study. *PLoS One.* 2016 Jun 23;11(6):e0158014. doi: 10.1371/journal.pone.0158014

376. Rasha Tarif Hamza, Amira I Hamed, Mahmoud T Sallam. Vitamin D status in prepubertal children with isolated idiopathic growth hormone deficiency: effect of growth hormone therapy. *J Investig Med*. 2018 Jun; 66(5): 1–8. doi: 10.1136/jim-2017-000618
377. Rey RA, Bergadá I, Ballerini MG, Braslavsky D, Chiesa A, Freire A, Grinspon RP, Keselman A, Arcari A. Diagnosing and treating anterior pituitary hormone deficiency in pediatric patients. *Rev Endocr Metab Disord*. 2024 Jun; 25(3): 555-573. doi: 10.1007/s11154-023-09868-4
378. Rivoira MA, Peralta López ME, Areco V, Díazde Barboza G, Dionisi MP, Tolosade Talamoni N. Emerging conceptson the FGF23 regulation and activity. *Mol Cell Biochem*. 2024 Apr 6. doi: 10.1007/s11010-024-04982-6
379. Rohayem J, Drechsel H, Tittel B, Hahn G, Pfaeffle R, Huebner A. Long-term outcomes, genetics, and pituitary morphology in patients with isolated growth hormone deficiency and multiple pituitary hormone deficiencies: a single-centre experience of four decades of growth hormone replacement. *Horm Res Paediatr*. 2016; 86(2): 106-16. doi: 10.1159/000448098
380. Rojo-Tolosa S, Pineda-Lancheros LE, Gálvez-Navas JM, Sánchez-Martínez JA, González-Gutiérrez MV, Fernández-Alonso A, Morales-García C, Jiménez-Morales A, Pérez-Ramírez C. Association between Single Nucleotide Polymorphisms Related to Vitamin D Metabolism and the Risk of Developing Asthma. *Nutrients*. 2023 Feb 5; 15(4): 823. doi: 10.3390/nu15040823
381. Rozmus D, Fiedorowicz E, Grzybowski R, Płomiński J, Cieślińska A. *VDR* Gene Polymorphisms (*BsmI*, *FokI*, *TaqI*, *ApaI*) in Total Hip Arthroplasty Outcome Patients. *Int J Mol Sci*. 2024 Jul 27; 25(15): 8225. doi: 10.3390/ijms25158225
382. Ruiz-Ballesteros AI, Meza-Meza MR, Vizmanos-Lamotte B, Parra-Rojas I, de la Cruz-Mosso U. Association of Vitamin D Metabolism Gene Polymorphisms with Autoimmunity: Evidence in Population Genetic Studies. *Int J Mol Sci*. 2020 Dec 17; 21(24): 9626. doi: 10.3390/ijms21249626

383. Ryan-Moore E, Mavrommatis Y, Waldron M. Systematic Review and Meta-Analysis of Candidate Gene Association Studies with Fracture Risk in Physically Active Participants. *Front Genet.* 2020 Jun 16; 11: 551. doi: 10.3389/fgene.2020.00551
384. Ryznychuk M, Bolshova O, Kvachenjuk D, Sprinchuk N, Malinovska T. Genetic features of children with idiopathic short stature. *WiadLek.* 2023;76(2):320-325. doi: 10.36740/Wied.Lek202302111
385. 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
386. 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.
387. Saechua C, Sarachana T, Chonchaiya W, Trairatvorakul P, Yuwattana W, Poolcharoen C, Sangritdech M, et al. Impact of gene polymorphisms involved in the vitamin D metabolic pathway on the susceptibility to and severity of autism spectrum disorder. *Sci Rep.* 2024 Nov 16; 14(1): 28333. doi: 10.1038/s41598-024-79994-9
388. Sahin ON, Serdar M, Serteser M, Unsal I, Ozpinar A. Vitamin D levels and parathyroid hormone variations of children living in a subtropical climate: a data mining study. *Ital J Pediatr.* 2018 Mar 21; 44(1): 40. doi: 10.1186/s13052-018-0479-8.
389. Saito M, Ginszt M, Semenova EA, Massidda M, Huminska-Lisowska K, Michałowska-Sawczyn M, Homma H, et al. Is COL1A1 Genes1 107946 Polymorphism Associated with Sport Climbing Status and Flexibility? *Genes (Basel).* 2022 Feb 23; 13(3): 403. doi: 10.3390/genes13030403

390. Salles Rosa Neto N, Pereira IA, Sztajnbok FR, Azevedo VF. Unraveling the genetic collagen connection: clinical and therapeutic insights on genetic connective tissue disorders. *Adv Rheumatol*. 2024 Apr 25; 64(1): 32. doi: 10.1186/s42358-024-00373-z
391. Samanta A, Lufkin T, Kraus P. Intervertebral disc degeneration-Current therapeutic options and challenges. *Front Public Health*. 2023 Jul 6; 11: 1156749. doi: 10.3389/fpubh.2023.1156749
392. Saponaro F, Saba A, Zucchi R. An Update on Vitamin D Metabolism. *Int J Mol Sci*. 2020 Sep 8; 21(18): 6573. doi: 10.3390/ijms21186573
393. Sarkissyan M, Wu Y, Chen Z, Mishra DK, Sarkissyan S, Giannikopoulos I, Vadgama JV. Vitamin D receptor FokI gene polymorphisms may be associated with colorectal cancer among African American and Hispanic participants. *Cancer*. 2014 May 1; 120(9): 1387-93. doi: 10.1002/cncr.28565
394. Savage MO, Storr HL, Backeljauw PF. The continuum between GH deficiency and GH insensitivity in children. *Rev Endocr Metab Disord*. 2021 Mar; 22(1): 91-99. doi: 10.1007/s11154-020-09590-5
395. Savanelli MC, Scarano E, Muscogiuri G, Barrea L, Vuolo L, Rubino M, Savastano S, Colao A, Di Somma C. Cardiovascular risk in adult hypopituitary patients with growth hormone deficiency: is there a role for vitamin D? *Endocrine*. 2016 Apr; 52(1): 111-9. doi: 10.1007/s12020-015-0779-3
396. Secondulfo C, Visco V, Virtuoso N, Fortunato M, Migliarino S, Rispoli A, La Mura L, Stellato A, Caliendo G, Settembre E, Galluccio F, Hamzeh S, Bilancio G. Vitamin D: A Bridge between Kidney and Heart. *Life (Basel)*. 2024 May 10; 14(5): 617. doi: 10.3390/life14050617
397. Shahidzadeh Yazdi Z, Streeten EA, Whitlatch HB, Bargal SA, Beitelshees AL, Taylor SI. Value of Vitamin D Metabolite Ratios in 3 Patients as Diagnostic Criteria to Assess Vitamin D Status. *JCEM Case Rep*. 2024 Jun 28; 2(7): luae095. doi: 10.1210/jcemcr/luae095

398. Sharma D, Farahbakhsh N, Shastri S, Sharma P. Intrauterine growth restriction - part 2. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016 Dec; 29(24): 4037-48. doi: 10.3109/14767058.2016.1154525
399. Sharma D, Shastri S, Farahbakhsh N, Sharma P. Intrauterine growth restriction - part 1. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016 Dec; 29(24): 3977-87. doi: 10.3109/14767058.2016.1152249
400. Sharma D, Shastri S, Sharma P. Intrauterine Growth Restriction: Antenatal and Postnatal Aspects. *Clin Med Insights Pediatr.* 2016 Jul 14; 10: 67-83. doi: 10.4137/CMPed.S40070
401. Shi L, Zhou L, Han M, Zhang Y, Zhang Y, Yuan XX, Lu HP, et al. Calcitriol attenuates liver fibrosis through hepatitis C virus nonstructural protein 3-transactivated protein 1-mediated TGF β 1/Smad3 and NF- κ B signaling pathways. *World J Gastroenterol.* 2023 May 14; 29(18): 2798-2817. doi: 10.3748/wjg.v29.i18.2798
402. Singh H, Tiwari P, Bhavi V, Chaudhary PS, Suravajhala P, Mohan MK, Mathur SK. Application of Chromosomal Microarray for Evaluation of Idiopathic Short Stature in Asian Indian Children: A Pilot Study. *Indian J Endocrinol Metab.* 2018 Jan-Feb; 22(1): 100-106. doi: 10.4103/ijem.IJEM_202_17
403. Sklar CA, Antal Z, Chemaitilly W, Cohen LE, Follin C, Meacham LR, Murad MH. Hypothalamic-Pituitary and Growth Disorders in Survivors of Childhood Cancer: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 Aug 1; 103(8): 2761-2784. doi: 10.1210/jc.2018-01175
404. Śledzińska K, Kloska A, Jakóbkiewicz-Banecka J, Landowski P, Oppmann A, Wilczynski S, Zagierska A, Kamińska B, Żmijewski MA, Liberek A. The Role of Vitamin D and Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms in the Course of Inflammatory Bowel Disease in Children. *Nutrients.* 2024 Jul 13;16(14): 2261. doi: 10.3390/nu16142261

405. Sobhi P, Bahrami M, Mahdizadeh F, Fazaeli A, Babaei G, Rezagholizadeh L. Vitamin D and potential effects on cancers: a review. *Mol Biol Rep.* 2024 Jan 25; 51(1): 190. doi: 10.1007/s11033-023-09111-y
406. Sodero G, Mariani F, Caprarelli M, Agazzi C, Quarta L, Benacquista L, Rigante D, Clelia C. Growth hormone responses during arginine and clonidine stimulation test: Correlations with patients' auxological and metabolic parameters in a single centre study. *Growth Horm IGF Res.* 2023 Feb; 68: 101522. doi: 10.1016/j.ghir.2022.101522
407. Spaziani M, Tarantino C, Tahani N, Gianfrilli D, Sbardella E, Isidori AM, et al. Clinical, diagnostic, and therapeutic aspects of growth hormone deficiency during the transition period: Review of the literature. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Feb 24;12:634288. doi: 10.3389/fendo.2021.634288
408. Stagi S, Tufano M, Chiti N, Cerutti M, Li Pomi A, Aversa T, Wasniewska M. Management of Neonatal Isolated and Combined Growth Hormone Deficiency: Current Status. *Int J Mol Sci.* 2023 Jun 14; 24(12): 10114. doi: 10.3390/ijms241210114
409. Stewart TL, Jin H, McGuigan FE, Albagha OM, Garcia-Giralt N, Bassiti A, et al. Haplotypes defined by promoter and intron 1 polymorphisms of the COLIA1 gene regulate bone mineral density in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Sep; 91(9): 3575-83. doi: 10.1210/jc.2005-2651.
410. Stewart TL, Roschger P, Misof BM, Mann V, Fratzl P, Klaushofer K, et al. Association of COLIA1 Sp1 alleles with defective bone nodule formation in vitro and abnormal bone mineralization in vivo. *Calcif Tissue Int.* 2005 Aug; 77(2): 113-8. doi: 10.1007/s00223-004-0188-8
411. Storr HL, Freer J, Child J, Davies JH. Assessment of childhood short stature: a GP guide. *Br J Gen Pract.* 2023 Mar 30; 73(729): 184-186. doi: 10.3399/bjgp23X732525
412. Ströhle A. Die aktuellen Empfehlungen des US-amerikanischen Institute of Medicine (IOM) für die Vitamin-D-Zufuhr. Eine kritische Würdigung [The

- updated recommendations of the US Institute of Medicine (IOM) on the intake of vitamin D. A critical appraisal]. *Med Monatsschr Pharm.* 2011 Aug;34(8):291-8. German. PMID: 21853883.
413. Szymczak-Pajor I, Drzewoski J, Śliwińska A. The Molecular Mechanisms by Which Vitamin D Prevents Insulin Resistance and Associated Disorders. *Int J Mol Sci.* 2020 Sep 11; 21(18): 6644. doi: 10.3390/ijms21186644
 414. Takahashi Y, Kaji H, Okimura Y, Goji K, Abe H, Chihara K. Brief report: short stature caused by a mutant growth hormone. *N Engl J Med.* 1996 Feb 15; 334(7): 432-6. doi: 10.1056/NEJM199602153340704
 415. Tamaro G, Pizzul M, Gaeta G, Servello R, Trevisan M, Böhm P, Materassi PMA, Macaluso A, Valentini D, Pellegrin MC, Barbi E, Tornese G. Prevalence of children born small for gestational age with short stature who qualify for growth hormone treatment. *Ital J Pediatr.* 2021 Apr 1; 47(1): 82. doi: 10.1186/s13052-021-01026-3
 416. Tian A, Meng F, Li S, Wu Y, Zhang C, Luo X. Inadequate linear catch-up growth in children born small for gestational age: Influencing factors and underlying mechanisms. *Rev Endocr Metab Disord.* 2024 Aug; 25(4): 805-816. doi: 10.1007/s11154-024-09885-x
 417. Tombari S, Amri Y, Hasni Y, Hadj Fredj S, Salem Y, Ferchichi S, Essaddam L, Messaoud T, Dabboubi R. Vitamin D status and VDR gene polymorphisms in patients with growth hormone deficiency: A case control Tunisian study. *Heliyon.* 2024 Jul 20; 10(14): e34947. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e34947
 418. Townsend R, Khalil A. Fetal growth restriction in twins. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018 May; 49: 79-88. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.02.004
 419. Tanner JM. *Growth at adolescence* (2nd ed.). Thomas: Springfield, Ill. 1962.
 420. Uday S, Högler W. Nutritional rickets & osteomalacia: A practical approach to management. *Indian J Med Res.* 2020 Oct; 152(4): 356-367. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_1961_19

421. Uday S, Högl W. Spot the silent sufferers: A call for clinical diagnostic criteria for solar and nutritional osteomalacia. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2019 Apr; 188: 141-146. doi: 10.1016/j.jsbmb.2019.01.004
422. Uitterlinden AG, Fang Y, Van Meurs JB, Pols HA, Van Leeuwen JP. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene*. 2004 Sep 1; 338(2): 143-56. doi: 10.1016/j.gene.2004.05.014
423. Ungureanu MC, Hrisca A, Caba L, Teodoriu L, Bilha S, Preda C, Leustean L. *SHOX* Deletion and Idiopathic Short Stature: What Does the Clinician Need to Know? Case Series Report. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Dec 29; 13(1): 105. doi: 10.3390/diagnostics13010105
424. Urbanovych A, Suslyk H, Lishchuk O, Kozlovska K. The Role of Vitamin D in Treatment of Polycystic Ovary Syndrome Depending on Phenotype. *Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases*. 2020; 27 (3): 237-44. <http://rjdnmd.org/index.php/RJDNMD/article/view/766>
425. Valdivielso JM, Fernandez E. Vitamin D receptor polymorphisms and diseases. *Clin Chim Acta*. 2006 Sep; 371(1-2): 1-12. doi: 10.1016/j.cca.2006.02.016
426. Van Duyvenvoorde HA, Lui JC, Kant SG, Oostdijk W, Gijsbers AC, Hoffer MJ, Karperien M, et al. Copy number variants in patients with short stature. *Eur J Hum Genet*. 2014 May; 22(5): 602-9. doi: 10.1038/ejhg.2013.203
427. Vasques GA, Amano N, Docko AJ, Funari MF, Quedas EP, Nishi MY, Arnhold IJ, Hasegawa T, Jorge AA. Heterozygous mutations in natriuretic peptide receptor-B (NPR2) gene as a cause of short stature in patients initially classified as idiopathic short stature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Oct; 98(10): E1636-44. doi: 10.1210/jc.2013-2142
428. Vasques GA, Andrade NLM, Jorge AAL. Genetic causes of isolated short stature. *Arch Endocrinol Metab*. 2019 Feb; 63(1): 70-78. doi: 10.20945/2359-3997000000105
429. Walker V. The Intricacies of Renal Phosphate Reabsorption-An Overview. *Int J Mol Sci*. 2024 Apr 25; 25(9): 4684. doi: 10.3390/ijms25094684

430. Wang R, Price G, Disharoon M, Stidham G, McLeod MC, McMullin JL, Gillis A, Fazendin J, Lindeman B, Ong S, Chen H. Resolution of Secondary Hyperparathyroidism After Kidney Transplantation and the Effect on Graft Survival. *Ann Surg.* 2023 Sep 1; 278(3): 366-375. doi: 10.1097/SLA.0000000000005946
431. Wang TJ, Zhang F, Richards JB, Kestenbaum B, van Meurs JB, Berry D, Kiel DP, et al. Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study. *Lancet.* 2010 Jul 17; 376(9736): 180-8. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60588-0
432. Waziri B, Dix-Peek T, Dickens C, Duarte R, Naicker S. Influence of vitamin D receptor polymorphisms on biochemical markers of mineral bone disorders in South African patients with chronic kidney disease. *BMC Nephrol.* 2018 Feb 7; 19(1): 30. doi: 10.1186/s12882-018-0831-7
433. Westby A, Miller L. Fetal Growth Restriction Before and After Birth. *Am Fam Physician.* 2021 Nov 1; 104(5): 486-492. PMID: 34783495
434. Weydert JA. Vitamin D in Children's Health. *Children (Basel).* 2014 Sep 12; 1(2): 208-26. doi: 10.3390/children1020208
435. Willing MC, Torner JC, Burns TL, Janz KF, Marshall T, Gilmore J, Deschenes SP, Warren JJ, Levy SM. Gene polymorphisms, bone mineral density and bone mineral content in young children: the Iowa Bone Development Study. *Osteoporos Int.* 2003 Aug; 14(8): 650-8. doi: 10.1007/s00198-003-1416-1
436. Wit JM, Bidlingmaier M, de Bruin C, Oostdijk W. A Proposal for the Interpretation of Serum IGF-I Concentration as Part of Laboratory Screening in Children with Growth Failure. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2020 Jun 3; 12(2): 130-139. doi: 10.4274/jcrpe.galenos.2019.2019.0176
437. Wit JM, Oostdijk W, Losekoot M, van Duyvenvoorde HA, Ruivenkamp CA, Kant SG. Mechanisms in endocrinology: Novel genetic causes of short stature. *Eur J Endocrinol.* 2016 Apr; 174(4): R145-73. doi: 10.1530/EJE-15-0937

438. World Health Organization. WHO child growth standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for height and body mass index-for-age: methods and development. Geneva: WHO Press; 2017. 312 p.
439. Witkowska-Sędek E, Stelmaszczyk-Emmel A, Majcher A, Demkow U, Pyrżak B. The relationship between alkaline phosphatase and bone alkaline phosphatase activity and the growth hormone/insulin-like growth factor-1 axis and vitamin D status in children with growth hormone deficiency. *Acta Biochim Pol.* 2018; 65(2): 269-275. doi: 10.18388/abp.2017_2541
440. Wójcik D, Krzewska A, Szalewski L, Pietryka-Michałowska E, Szalewska M, Krzewski S, Pels E, Beń-Skowronek I. Dental caries and vitamin D3 in children with growth hormone deficiency: ASTROBE compliant study. *Medicine (Baltimore).* 2018 Feb; 97(8): e9811. doi: 10.1097/MD.00000000000009811
441. Wu F, Zhou D, Shen G, Cui Y, Lv Q, Wei F. Association of VDR and OPG gene polymorphism with osteoporosis risk in Chinese postmenopausal women. *Climacteric.* 2019 Apr; 22(2): 208-212. doi: 10.1080/13697137.2018.1554643
442. Wungu CDK, Susilo H, Alsagaff MY, Witarto BS, Witarto AP, Pakpahan C, Gusnanto A. Role of klotho and fibroblast growth factor 23 in arterial calcification, thickness, and stiffness: a meta-analysis of observational studies. *Sci Rep.* 2024 Mar 8; 14(1): 5712. doi: 10.1038/s41598-024-56377-8
443. Wydra A, Czajka-Oraniec I, Wydra J, Zgliczyński W. The influence of growth hormone deficiency on bone health and metabolisms. *Reumatologia.* 2023;61(4):239-247. doi: 10.5114/reum/170244
444. Wysoczańska-Klaczyńska A, Ślęzak A, Hetman M, Barg E. The impact of VDR gene polymorphisms on obesity, metabolic changes, bone mass disorders and neoplastic processes. *Pediatr. Endocrinol Diabetes Metab.* 2018; 24(2): 96-105. Polish. doi: 10.18544/PEDM-24.02.0108
445. Xi WP, Yang JP, Li LQ, Zhu QY, Zhou XH. [Association of vitamin D receptor gene Apa I polymorphism with vitamin D deficiency rickets]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2005 Jul;43(7):514-6. Chinese.

446. Xiang L, Li X, Mu Y, Chen P, Xie Y, Wang Y, Dai L, Liu Z, Li Q, Li M, Liang J, Zhu J. Maternal Characteristics and Prevalence of Infants Born Small for Gestational Age. *JAMA Netw Open*. 2024 Aug 1; 7(8): e2429434. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.29434
447. Xiao P, Cheng H, Wang L, Hou D, Li H, Zhao X, Xie X, Mi J. Relationships for vitamin D with childhood height growth velocity and low bone mineral density risk. *Front Nutr*. 2023 Feb 3; 10: 1081896. doi: 10.3389/fnut.2023.1081896
448. Xiong DH, Xu FH, Liu PY, Shen H, Long JR, Elze L, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms are linked to and associated with adult height. *J Med Genet*. 2005 Mar; 42(3): 228-34. doi: 10.1136/jmg.2004.024083
449. Xu B, Feng Y, Gan L, Zhang Y, Jiang W, Feng J, Yu L. Vitamin D Status in Children With Short Stature: Accurate Determination of Serum Vitamin D Components Using High-Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Oct 13; 12: 707283. doi: 10.3389/fendo.2021.707283
450. Yang D, Anderson PH, Wijenayaka AR, et al. Both ligand and VDR expression levels critically determine the effect of 1 α ,25-dihydroxyvitamin-D3 on osteoblast differentiation. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018 Mar; 177: 83-90. doi:10.1016/j.jsbmb.2017.09.005
451. Yang H, Yan K, Xu Y, Wang L, Zhang Q, Gong F, Zhu H, Xia W, Pan H. Effects of 24 Weeks of Growth Hormone Treatment on Bone Microstructure and Volumetric Bone Density in Patients with Childhood-Onset Adult GH Deficiency. *Int J Endocrinol*. 2020 Mar 13; 2020: 9201979. doi: 10.1155/2020/9201979
452. Yang Y, Huang H, Wang W, Yang L, Xie LL, Huang W. Association of insulin growth factor-1 receptor gene polymorphisms with genetic susceptibility to idiopathic short stature. *Genet Mol Res*. 2013 Oct 18; 12(4): 4768-79. doi: 10.4238/2013.October.18.14

453. Yoon SH, Meyer MB, Arevalo C, Tekguc M, Zhang C, Wang JS, Castro Andrade CD, Strauss K, Sato T, Benkusky NA, Lee SM, Berdeaux R, Foretz M, Sundberg TB, Xavier RJ, Adelman CH, Brooks DJ, Anselmo A, Sadreyev RI, Rosales IA, Fisher DE, Gupta N, Morizane R, Greka A, Pike JW, Mannstadt M, Wein MN. A parathyroid hormone/salt-inducible kinase signaling axis controls renal vitamin D activation and organismal calcium homeostasis. *J Clin Invest*. 2023 May 1; 133(9): e163627. doi: 10.1172/JCI163627
454. Young K, Beggs MR, Grimbly C, Alexander RT. Regulation of 1 and 24 hydroxylation of vitamin D metabolites in the proximal tubule. *Exp Biol Med* (Maywood). 2022 Jul; 247(13): 1103-1111. doi: 10.1177/15353702221091982
455. Yuan J, Du Z, Wu Z, Yang Y, Cheng X, Liu X, Jia J. A Novel Diagnostic Predictive Model for Idiopathic Short Stature in Children. *Front Endocrinol* (Lausanne). 2021 Sep 17; 12: 721812. doi: 10.3389/fendo.2021.721812
456. Yuen KCJ, Johannsson G, Ho KKY, Miller BS, Bergada I, Rogol AD. Diagnosis and testing for growth hormone deficiency across the ages: a global view of the accuracy, caveats, and cut-offs for diagnosis. *Endocr Connect*. 2023 Jun 12;12(7):e220504. doi: 10.1530/EC-22-0504
457. Zahnleiter D, Uebe S, Ekici AB, Hoyer J, Wiesener A, Wieczorek D, Kunstmann E, Reis A, Doerr HG, Rauch A, Thiel CT. Rare copy number variants are a common cause of short stature. *PLoS Genet*. 2013; 9(3): e1003365. doi: 10.1371/journal.pgen.1003365
458. Zenata O, Vrzal R. Fine tuning of vitamin D receptor (VDR) activity by post-transcriptional and post-translational modifications. *Oncotarget*. 2017 May 23;8(21):35390-35402. doi: 10.18632/oncotarget.15697
459. Zhang Y, Zhou L, Ren Y, Zhang H, Qiu W, Wang H. Assessment of serum vitamin D levels in children aged 0-17 years old in a Chinese population: a comprehensive study. *Sci Rep*. 2024 May 31; 14(1): 12562. doi: 10.1038/s41598-024-62305-7

ДОДАТОК А АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
В.О. Дир. *Войтович*
 (керівник лікувального закладу де проводиться впровадження)
 «29» жовтня 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозицій для впровадження: Взаємозв'язок стану системи гормон росту/ростові чинники, рівнів вітаміну D та показників зросту в дітей із затримкою внутрішньоутробного розвитку.
2. Ким запропоновано, адреса, виконавець: ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м.Київ, вул.Вишгородська, 69.
3. Джерела інформації: Большова О.В., Музь Н.Н., Кваченюк Д.А., Ризничук М.О. Взаємозв'язок стану системи гормон росту/ростові чинники, рівнів вітаміну D та показників зросту в дітей із затримкою внутрішньоутробного розвитку. Ендокринологія. 2021; 1(26): 21-30. DOI: 10.31793/1680-1466.26-1.27.
4. Впроваджено в роботу (наіменування лікувально-профілактичного закладу): Комунальне підприємство «Хмельницька міська дитяча лікарня» Хмельницької міської ради
5. Загальна кількість спостережень 23
6. Термін впровадження: протягом 2021 н.р.
7. Результати впровадження:

позитивні (кількість спостережень)	<u>23</u>
невизначені (кількість спостережень)	<u>0</u>
негативні (кількість спостережень)	<u>0</u>

8. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

Показники	За даними	
	розробників	установи, що затверджує
Результати наукових досліджень використовуються дитячими ендокринологами під час роботи в 100%		
Підвищує на 50% ефективність лікування дітей із затримкою внутрішньоутробного розвитку.		

9. Зауваження, пропозиції: _____

Підпис виконавця _____

off / М. Муляр

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перша проректорка Івано-Франківського
національного медичного університету
д. біол. н., професор Ерстенюк Г.М.

«» 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозицій для впровадження:** Взаємозв'язок стану системи гормон росту/ростові чинники, рівнів вітаміну D та показників зросту в дітей із затримкою внутрішньоутробного розвитку.
2. **Установа-розробник:** ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м.Київ, вул.Вишгородська, 69.
3. **Автори:** Большова О.В., Музь Н.Н., Кваченюк Д.А., Ризничук М.О.
4. **Джерело інформації:** Большова О.В., Музь Н.Н., Кваченюк Д.А., Ризничук М.О. Взаємозв'язок стану системи гормон росту/ростові чинники, рівнів вітаміну D та показників зросту в дітей із затримкою внутрішньоутробного розвитку. Ендокринологія. 2021; 1(26): 21-30. DOI: 10.31793/1680-1466, 26-1.27.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра ендокринології, 76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2.
6. **Термін впровадження:** 1.09.2020-23.04.2021 рр.
7. **Впроваджено в педагогічний процес** при читанні лекцій та на практичних заняттях по темі «Захворювання гіпоталамо-гіпофізарної системи» студентам 4 та 6 курсів медичних факультетів та слухачів післядипломної освіти
8. **Ефективність впровадження:** оптимізація знань і практичних навичок з діагностики та лікування дітей з затримкою внутрішньоутробного розвитку.
9. **Зауваження та пропозиції:** немає.

Відповідальна за впровадження:

завідувачка кафедри ендокринології Івано-Франківського національного медичного університету, доктор медичних наук, професор



Скрипник Н.В.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перша проректорка Івано-Франківського
національного медичного університету
д. біол. н., професор Ерстенюк Г.М.

« »

2021 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозицій для впровадження:** Аналіз поліморфізму гена рецептора вітаміну D у дітей з дефіцитом гормону росту.
2. **Установа-розробник:** ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м.Київ, вул.Вишгородська, 69.
3. **Автори:** Большова О.В., Кваченюк Д.А., Ризничук М.О.
4. **Джерело інформації:** Bolshova O.V., Ryznychuk M.O., Kvachenyuk D.A. Analysis of the vitamin D receptor BSMI gene polymorphism in children with growth hormone deficiency. WiadLek , 2021: 74 (3р.1):498-503. DOI:10.36740/WLek202103121 (Scopus).
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра ендокринології, 76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2.
6. **Термін впровадження:** 1.09.2020-23.04.2021 рр.
7. **Впроваджено в педагогічний процес** при читанні лекцій та на практичних заняттях по темі «Захворювання гіпоталамо-гіпофізарної системи» студентам 4 та 6 курсів медичних факультетів та слухачів післядипломної освіти
8. **Ефективність впровадження:** оптимізація знань і практичних навичок з діагностики та лікування дітей з дефіцитом гормону росту.
9. **Зауваження та пропозиції:** немає.

Відповідальна за впровадження:

завідувачка кафедри ендокринології Івано-Франківського національного медичного університету, доктор медичних наук, професор

Скрипник Н.В.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор
Комунальне некомерційне підприємство «Івано-
Франківська обласна дитяча клінічна лікарня
Івано-Франківської обласної ради»

Медник Т.М.

керівник лікувального закладу де проведене впровадження)



2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозицій для впровадження: Взаємозв'язок стану системи гормон росту/ростові чинники, рівнів вітаміну D та показників зросту в дітей із затримкою внутрішньоутробного розвитку.
2. Ким запропоновано, адреса, виконавець: ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м.Київ, вул.Вишгородська, 69.
3. Джерела інформації: Большова О.В., Музь Н.Н., Кваченюк Д.А., Ризничук М.О. Взаємозв'язок стану системи гормон росту/ростові чинники, рівнів вітаміну D та показників зросту в дітей із затримкою внутрішньоутробного розвитку. Ендокринологія. 2021; 1(26): 21-30. DOI: 10.31793/1680-1466, 26-1.27.
4. Впроваджено в роботу (наіменування лікувально-профілактичного закладу): поліклініки та клінічних відділень Комунальне некомерційне підприємство «Івано-Франківська обласна дитяча клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради»
5. Загальна кількість спостережень 23
6. Термін впровадження: протягом 2021 н.р.
7. Результати впровадження:

позитивні (кількість спостережень)	<u>23</u>
невизначені (кількість спостережень)	<u>0</u>
негативні (кількість спостережень)	<u>0</u>

8. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

Показники	За даними	
	розробників	установи, що затверджує
Результати наукових досліджень використовуються дитячими ендокринологами під час роботи в 100%		
Підвищує на 50% ефективність лікування дітей із затримкою внутрішньоутробного розвитку.		

9. Зауваження, пропозиції: _____

Підпис виконавця _____

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор
 Комунальне некомерційне підприємство «Івано-
 Франківська обласна дитяча клінічна лікарня
 Івано-Франківської обласної ради»



Мельник Т.М.

Директор лікувального закладу де проведене впровадження)

2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозицій для впровадження: Аналіз поліморфізму гена рецептора вітаміну D у дітей з дефіцитом гормону росту
2. Ким запропоновано, адреса, виконавець: ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м.Київ, вул. Вишгородська, 69.
3. Джерела інформації: Bolshova O.V., Ryznychuk M.O., Kvachenyuk D.A. Analysis of the vitamin D receptor BSMI gene polymorphism in children with growth hormone deficiency. WiadLek, 2021: 74 (3p.1):498-503. DOI:10.36740/WLek202103121 (Scopus).
4. Впроваджено в роботу (наіменування лікувально-профілактичного закладу): поліклініки та клінічних відділень Комунальне некомерційне підприємство «Івано-Франківська обласна дитяча клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради»

5. Загальна кількість спостережень 17
6. Термін впровадження: протягом 2021 н.р.

7. Результати впровадження:

позитивні (кількість спостережень) 17
 невизначені (кількість спостережень) 0
 негативні (кількість спостережень) 0

8. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

Показники	За даними	
	розробників	установи, що затверджує
Результати наукових досліджень використовуються дитячими ендокринологами під час роботи в 100%		
Виявлення поліморфізму гена рецептора вітаміну D необхідно для раннього прогнозування соматотропної недостатності у дітей.		

9. Зауваження, пропозиції: _____

Підпис виконавця _____



«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 О.В. Якубович
 (керівник лікувального закладу де проведене впровадження)
 «___» _____ 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозицій для впровадження: Взаємозв'язок стану системи гормон росту/ростові чинники, рівнів вітаміну D та показників зросту в дітей із затримкою внутрішньоутробного розвитку.
2. Ким запропоновано, адреса, виконавець: ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м.Київ, вул. Вишгородська, 69.
3. Джерела інформації: Большова О.В., Музь Н.Н., Кваченюк Д.А., Ризничук М.О. Взаємозв'язок стану системи гормон росту/ростові чинники, рівнів вітаміну D та показників зросту в дітей із затримкою внутрішньоутробного розвитку. Ендокринологія. 2021. Т.26, №1. С. 21-30. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-1.21.
4. Впроваджено в роботу (найменування лікувально-профілактичного закладу): ТОВ «МАК-МЕДИК»

5. Загальна кількість спостережень 12 _____

6. Термін впровадження: впродовж 2021 н.р.

7. Результати впровадження:

позитивні (кількість спостережень) 12 _____
 невизначені (кількість спостережень) 0 _____
 негативні (кількість спостережень) 0 _____

8. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

Показники	За даними	
	розробників	установи, що затверджус
Результати наукових досліджень використовуються дитячими ендокринологами під час роботи в 100% Підвищує на 50% ефективність лікування дітей із затримкою внутрішньоутробного розвитку.		

9. Зауваження, пропозиції: рекомендовано впровадити в лікувально-профілактичних закладах.

Підпис _____
 (відповідальний за впровадження)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



О.В. Якубович
(керівник лікувального закладу де проведене впровадження)
« 9 » №1 » 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозицій для впровадження: Аналіз поліморфізму гена рецептора вітаміну D у дітей з дефіцитом гормону росту
2. Ким запропоновано, адреса, виконавець: ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м.Київ, вул. Вишгородська, 69.
3. Джерела інформації: Bolshova O.V., Ryznychuk M.O., Kvachenyuk D.A. Analysis of the vitamin D receptor BSMI gene polymorphism in children with growth hormone deficiency. Wiad Lek. 2021; 74 (Зр.1):498-503 DOI:10.36740/WLek202103121 (Scopus).
4. Впроваджено в роботу (найменування лікувально-профілактичного закладу): ТОВ «МАК-МЕДИК»
5. Загальна кількість спостережень 13
6. Термін впровадження: протягом 2021 н.р.
7. Результати впровадження:

позитивні (кількість спостережень)	13
невизначені (кількість спостережень)	0
негативні (кількість спостережень)	0

8. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

Показники	За даними	
	розробників	установи, що затверджує
Результати наукових досліджень використовуються дитячими ендокринологами під час роботи в 100%		
Виявлення поліморфізму гену рецептора вітаміну D необхідно для раннього прогнозування соматотропної недостатності у дітей.		

9. Зауваження, пропозиції: рекомендовано впровадити в лікувально-профілактичних закладах.

Підпис 
(відповідальний за впровадження)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Олександр ТЕСЛІЦЬКИЙ

(керівник лікувального закладу де проведене впровадження)

« 21 » 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозицій для впровадження: Аналіз поліморфізму гена рецептора вітаміну D у дітей з дефіцитом гормону росту
2. Ким запропоновано, адреса, виконавець: ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м.Київ, вул. Вишгородська, 69.
3. Джерела інформації: Bolshova O.V., Ryznychuk M.O., Kvachenyuk D.A. Analysis of the vitamin D receptor BSMI gene polymorphism in children with growth hormone deficiency. Wiad Lek, 2021; 74 (3p.1):498-503 DOI:10.36740/WLek202103121 (Scopus).
4. Впроваджено в роботу (найменування лікувально-профілактичного закладу): Обласне комунальне некомерційне підприємство «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня»
5. Загальна кількість спостережень 21
6. Термін впровадження: протягом 2021 н.р.
7. Результати впровадження:

позитивні (кількість спостережень)	<u>21</u>
невизначені (кількість спостережень)	<u>0</u>
негативні (кількість спостережень)	<u>0</u>

8. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

Показники	За даними	
	розробників	установи, що затверджує
Результати наукових досліджень використовуються дитячими ендокринологами під час роботи в 100%		
Виявлення поліморфізму гену рецептора вітаміну D необхідно для раннього прогнозування соматотропної недостатності у дітей.		

9. Зауваження, пропозиції: рекомендовано впровадити в лікувально-профілактичних закладах.

Підпис

(відповідальний за впровадження)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Олександр ТЕСЛІЦЬКИЙ
(керівник лікувального закладу де проведене впровадження)

2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозицій для впровадження: Взаємозв'язок стану системи гормон росту/ростові чинники, рівнів вітаміну D та показників зросту в дітей із затримкою внутрішньоутробного розвитку.
2. Ким запропоновано, адреса, виконавець: ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м.Київ, вул. Вишгородська, 69.
3. Джерела інформації: Большова О.В., Музь Н.Н., Кваченюк Д.А., Ризничук М.О. Взаємозв'язок стану системи гормон росту/ростові чинники, рівнів вітаміну D та показників зросту в дітей із затримкою внутрішньоутробного розвитку. Ендокринологія. 2021. Т.26. №1. С. 21-30. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-1.21.
4. Впроваджено в роботу (найменування лікувально-профілактичного закладу): Обласне комунальне некомерційне підприємство «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня»
5. Загальна кількість спостережень 33
6. Термін впровадження: впродовж 2021 н.р.
7. Результати впровадження:

позитивні (кількість спостережень) 33
 невизначені (кількість спостережень) 0
 негативні (кількість спостережень) 0

8. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

Показники	За даними	
	розробників	установи, що затверджує
Результати наукових досліджень використовуються дитячими ендокринологами під час роботи в 100%		
Підвищує на 50% ефективність лікування дітей із затримкою внутрішньоутробного розвитку.		

9. Зауваження, пропозиції: рекомендовано впровадити в лікувально-профілактичних закладах.

Підпис _____
 (відповідальний за впровадження)



Юрій КОЛЕСНИК

(Керівник лікувального закладу де проведене впровадження)

2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозицій для впровадження: Взаємозв'язок стану системи гормон росту/ростові чинники, рівнів вітаміну D та показників зросту в дітей із затримкою внутрішньоутробного розвитку.
2. Ким запропоновано, адреса, виконавець: ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м.Київ, вул. Вишгородська, 69.
3. Джерела інформації: Большова О.В., Музь Н.Н., Кваченюк Д.А., Ризничук М.О. Взаємозв'язок стану системи гормон росту/ростові чинники, рівнів вітаміну D та показників зросту в дітей із затримкою внутрішньоутробного розвитку. Ендокринологія. 2021. Т.26, №1. С. 21-30. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-1.21.
4. Впроваджено в роботу (найменування лікувально-профілактичного закладу): ДУ «ТМО МВС України по Чернівецькій області»
5. Загальна кількість спостережень 33
6. Термін впровадження: впродовж 2021 н.р.
7. Результати впровадження:

позитивні (кількість спостережень) 33

невизначені (кількість спостережень) 0

негативні (кількість спостережень) 0

8. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

Показники	За даними	
	розробників	установи, що затверджує
Результати наукових досліджень використовуються дитячими ендокринологами під час роботи в 100% Підвищує на 50% ефективність лікування дітей із затримкою внутрішньоутробного розвитку.		

9. Зауваження, пропозиції: рекомендовано впровадити в лікувально-профілактичних закладах.

Підпис [Підпис]
(відповідальний за впровадження)



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Юрій КОЛЕСНИК

(керівник лікувального закладу де проведене впровадження)

2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозицій для впровадження: Аналіз поліморфізму гена рецептора вітаміну D у дітей з дефіцитом гормону росту
2. Ким запропоновано, адреса, виконавець: ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м.Київ, вул. Вишгородська, 69.
3. Джерела інформації: Bolshova O.V., Ryznychuk M.O., Kvachenyuk D.A. Analysis of the vitamin D receptor BSMI gene polymorphism in children with growth hormone deficiency. Wiad Lek, 2021: 74 (3p.1):498-503 DOI:10.36740/WLek202103121 (Scopus).
4. Впроваджено в роботу (найменування лікувально-профілактичного закладу): ДУ «ТМО МВС України по Чернівецькій області»
5. Загальна кількість спостережень 21
6. Термін впровадження: протягом 2021 н.р.
7. Результати впровадження:

позитивні (кількість спостережень)	<u>21</u>
невизначені (кількість спостережень)	<u>0</u>
негативні (кількість спостережень)	<u>0</u>

8. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

Показники	За даними	
	розробників	установи, що затверджує
Результати наукових досліджень використовуються дитячими ендокринологами під час роботи в 100%		
Виявлення поліморфізму гена рецептора вітаміну D необхідно для раннього прогнозування соматотропної недостатності у дітей.		

9. Зауваження, пропозиції: рекомендовано впровадити в лікувально-профілактичних закладах.

Підпис

(відповідальний за впровадження)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
В.О. Директор
 (керівник лікувального закладу, який впроваджує)
 «29» жовтня 2021 р.

ХМЕЛЬНИЦЬКА
МІСЬКА ДИТЯЧА
ЛІКАРНЯ
ХМЕЛЬНИЦЬКОЇ
МІСЬКОЇ РАДИ

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозицій для впровадження: Аналіз поліморфізму гена рецептора вітаміну D у дітей з дефіцитом гормону росту
2. Ким запропоновано, адреса, виконавець: ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м.Київ, вул. Вишгородська, 69.
3. Джерела інформації: Bolshova O.V., Ryznychuk M.O., Kvachenyuk D.A. Analysis of the vitamin D receptor BSMI gene polymorphism in children with growth hormone deficiency. WiadLek , 2021: 74 (3p.1):498-503. DOI:10.36740/WLek202103121 (Scopus).
4. Впроваджено в роботу (наіменування лікувально-профілактичного закладу): Комунальне підприємство «Хмельницька міська дитяча лікарня Хмельницької міської ради
5. Загальна кількість спостережень 17
6. Термін впровадження: протягом 2021 н.р.
7. Результати впровадження:

позитивні (кількість спостережень)	17
невизначені (кількість спостережень)	0
негативні (кількість спостережень)	0

8. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

Показники	За даними	
	розробників	установи, що затверджує
Результати наукових досліджень використовуються дитячими ендокринологами під час роботи в 100%		
Виявлення поліморфізму гену рецептора вітаміну D необхідно для раннього прогнозування соматотропної недостатності у дітей.		

9. Зауваження, пропозиції: _____

Підпис виконавця _____

В.О. Директор

ДОДАТОК Б

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати 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, Kvachenyuk 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, Вишневська 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 М, Большова О. Показники росту та вміст вітаміну D у дітей з ідіопатичним 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>Т 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:

1. 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).

2. Большова ОВ, Музь НМ, Кваченюк ДА, Ризничук МО. Рівень вітаміну D у дітей з затримкою внутрішньоутробного розвитку на тлі нормосоматотропіємії. 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).

3. 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).

4. 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:

1. 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 подання).

2. 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 подання).

3. 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 подання).

4. 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 подання).

5. 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 ауксіологічних показників, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до подання).

6. 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 подання).

7. 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. 43.

8. 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.

9. Ryznychuk MO. Association of vitamin D receptor Apa l 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.

10.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.

11.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).

12.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.

13.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 в м. Полтава, Україна С, 41-43.

14.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.

15.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 66-68.

16.Ризничук МО. Обмін вітаміну Д 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.

17.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.

ДОДАТОК В

АЛГОРИТМ ДІАГНОСТИКИ РІЗНИХ ФОРМ НИЗЬКОРОСЛОСТІ

