

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

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

КВАЧЕНЮК ДМИТРО АНДРІЙОВИЧ

УДК 612.433.65:616-053.7:615.356

ДИСЕРТАЦІЯ

**СОМАТОТРОПНА НЕДОСТАТНІСТЬ: ВПЛИВ ВІТАМІНУ D НА
СИСТЕМУ ГОРМОН РОСТУ/РОСТОВІ ФАКТОРИ У ДІТЕЙ ТА
ПІДЛІТКІВ**

222 – Медицина

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

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

_____ Д. А. Кваченюк

Науковий керівник: Большова Олена Василівна, доктор медичних наук, професор

Київ – 2023

АНОТАЦІЯ

Кваченюк Д. А. Соматотропна недостатність: вплив вітаміну D на систему гормон росту/ростові фактори у дітей та підлітків. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина». – Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка Національної академії медичних наук України», Київ, 2023.

Мета дисертаційної роботи - підвищення ефективності лікування дітей з соматотропною недостатністю (СН) на підставі вивчення взаємозв'язку системи ГР/ростові фактори, рівню вітаміну D та поліморфізмів гена рецептора вітаміну D.

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 226 дітей з низькорослістю (середній вік $9,88 \pm 0,41$ років). Згідно міжнародними критеріями включення/виключення в дослідження були сформовані наступні групи пацієнтів: I група – 79 дітей з ізольованою формою соматотропної недостатності (ІСН), з них Ia група – діти з частковою формою ІСН (35 осіб), Ib – діти з повною формою СН (44 особи); II група – 17 дітей з множинною гіпофізарною недостатністю (МГН). Групу порівняння склали 73 дитини з ідіопатичною низькорослістю (ІПН), середній вік $10,63 \pm 0,43$ роки та 34 дитини з затримкою внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) віком від 3 до 11 років. Крім того, була сформована окрема група з 23 дітей (60,89% хлопчиків) з ІСН препубертатного віку з метою оцінки ефективності комбінованої терапії препаратами рекомбінантного ГР (pГР) та вітаміну D (віт D).

При проведенні дослідження використовувалися загальноклінічні (опитування, медичне та антропометричне обстеження); гормональні та біохімічні обстеження: визначення тиреотропного гормону (ТТГ), вільного тироксину (вільТ4), інсуліноподібного чинника росту-1 (ІПЧР-1), фонового та стимульованого рівнів ГР, вмісту віт D, греліну (Ghr), паратгормону (ПТГ),

вітамін D-зв'язуючого глобуліну (BD-3Г), креатиніну, сечовини, електролітного складу крові; молекулярно-генетичні методи (визначення поліморфізмів генів рецептора віт D TaqI T/C (rs731236), BsmI G/A (rs1544410), ApaI A/C (rs7975232) та поліморфізму гена колагену 1245 G/T (rs1800012) COL1A1); інструментальні (МРТ головного мозку, рентгенографія кистей рук) та статистичні методи дослідження.

Виявлено наявність гіповітамінозу D у більшості (64,55%) пацієнтів препубертатного віку з соматотропною недостатністю, як при ІСН ($70,26 \pm 4,74$ нмоль/л), так і при МГН ($63,03 \pm 8,67$ нмоль/л). Вміст 25 гідроксивітаміну D (25(OH)D) в цілому по групі становив $68,98 \pm 4,17$ нмоль/л, що відповідало ступеню недостатності цього вітаміну. Дефіцит або недостатність віт D спостерігали у 33,33% та 31,25% осіб із СН відповідно. Гіповітаміноз D мали 76,47% дітей з МГН та 62,02% дітей з ІСН, з перевагою в бік дефіциту в пацієнтів з МГН.

Доведено, що за наявності недостатності віт D у дітей з СН має місце потужна лінійна залежність між ПЧР-1 та кістковим віком (КВ) ($R^2=0,155$, $p=0,018$), при дефіциті віт D – ще й слабкий, але вірогідний, зв'язок між КВ та коефіцієнтом стандартного квадратичного відхилення від середньої медіани для даного віку і статі за стандартною шкалою відхилення (Ht-SDS) ($R^2=0,124$, $p=0,037$). При вмісті віт D ≥ 100 нмоль/л встановлена лінійна залежність між 25(OH)D та КВ пацієнта. Нормальний вміст віт D асоційований з прямо пропорційним зв'язком Ht-SDS з КВ; Ht-SDS та ПЧР-1; помірним прямим лінійним зв'язком ПЧР-1 та КВ. Отримані дані свідчать про участь віт D в функціонуванні системи ГР/ПЧР-1 та його вплив на ауксологічні показники у пацієнтів з низькорослістю.

У пацієнтів з СН виявлена позитивна кореляція між вмістом 25(OH)D та рівнем ПЧР-1, встановлений зворотній зв'язок віт D з КВ ($-0,311$, $p=0,002$), а також прямі кореляційні відношення між рівнем ПЧР-1, стимульованим рівнем ГР, рівнем паратгормону та КВ. Встановлено, що на тлі знижених рівнів ПЧР-1, фонового та стимульованого рівнів ГР та гіповітамінозу D, більшість (75%)

пацієнтів із СН мають нормальні показники рівнів Ghr, паратгормону та підвищені показники BD-3Г. Рівень Ghr має зворотню кореляцію з BD-3Г і прямо корелює з фоновим і стимульованим рівнями ГР та рівнем ІПЧР-1.

З'ясовано, що найчастіше у більшості пацієнтів із СН при поліморфізмі BsmI гена рецептора віт D (VDR) та при поліморфізмі гена COLIA1+1245 G/T (rs1800012) зустрічається алель G (78,57% та 92,86%, відповідно). При поліморфізмі BsmI гена VDR носіями генотипу GA були 53,57% обстежених, а генотипу GG - 25%; при поліморфізмі гена COLIA1+1245 G/T- носіями генотипу GG були 53,57%, генотипу GT - 39,29% осіб. При поліморфізмі ApaI гена VDR домінував генотип AC (71,43%). Встановлено поєднання генотипів GG BsmI VDR та TT TaqI VDR у всіх осіб з СН та ІПН, інші генотипи поліморфізмів VDR знаходились в різних комбінаціях між собою. Встановлено зв'язок середньої сили генотипу TC TaqI VDR з низьким рівнем 25(OH)D в плазмі крові. Наявність генотипу AC ApaI VDR у 8,43 раз підвищує шанси наявності гіповітамінозу D.

Визначено, що поліморфізми BsmI та ApaI гена VDR є значущими клініко-діагностичними факторами для оцінки ризику розвитку СН. Наявність алеля G локусу rs1544410 BsmI OR=5,58 (95% CI: 4,51-6,90; p<0,001) та алеля A локусу rs7975232 ApaI OR=2,91 (95% CI: 1,63-5,22; p=0,0003) вірогідно асоціюється з високим ризиком розвитку СН, як при гомо-, так і при гетерозиготних генотипах. Наявність гомозиготного генотипу AA BsmI VDR та гомозиготного генотипу CC ApaI VDR можна розглядати як протекторні поліморфізми щодо СН.

Встановлено, що додавання препаратів віт D призводить до підвищення ефективності лікування препаратами рГР. Додавання в схему лікування віт D гальмує зниження швидкості росту, яке відбувається після першого року монотерапії рГР, і в подальшому швидкість росту залишається стабільною та прийнятною для досягнення задовільних показників росту.

Наукова новизна дослідження полягає в тому, що вперше проведено комплексне дослідження особливостей стану системи ГР/ІПЧР-1 у дітей препубертатного віку із СН в умовах різного забезпечення організму віт D.

Отримано нові наукові дані щодо частоти гіповітамінозу D у дітей з СН (дефіцит віт D встановлений у 33,33%, недостатність віт D - у 31,25% дітей). Гіповітаміноз D спостерігався частіше у пацієнтів з МГН (76,47%).

З'ясована участь віт D в функціонуванні системи ГР/ПЧР-1 та його вплив на ауксологічні показники у пацієнтів з низькорослістю, що підтверджується позитивною кореляцією між вмістом 25(OH)D та рівнем ПЧР-1, зворотнім зв'язком віт D з КВ у пацієнтів з СН, а також прямим зв'язком віт D з фоновим рівнем ГР та Ht-SDS у пацієнтів з ПН та у дітей зі ЗВУР.

Встановлені асоціативні зв'язки між рівнем ПЧР-1, КВ та Ht-SDS у дітей з СН в залежності від вмісту 25(OH)D в плазмі крові.

Вивчені показники ростового фактора – греліну – у дітей препубертатного віку з СН, а також його взаємозв'язок з віссю ГР/ПЧР-1 на тлі гіповітамінозу D (прямий кореляційний зв'язок Ghg з рівнем ПЧР-1, базальним та стимульованим рівнями ГР). На тлі недостатності віт D у 26,92% дітей рівень Ghg перевищував нормальні значення в 1,5-1,7 рази. Показана пряма причинно-наслідкова залежність між рівнем ПЧР-1 та ПТГ у 24,3% випадків ($R^2=0,243$, $p=0,012$).

Вперше в Україні проведено дослідження генотипових особливостей дітей з СН, а саме вивчення розподілу частот алелів та генотипів поліморфних локусів (rs1544410) BsmI, (rs731236) TaqI, (rs7975232) ApaI гена VDR та поліморфізм гена колагену 1-го типу COL1A1+1245 G/T (rs1800012) у пацієнтів із СН, які мешкають в Україні.

Встановлено, що поліморфізми BsmI та ApaI гена VDR є значущими клініко-діагностичними факторами для оцінки ризику розвитку СН. Наявність алеля G локусу rs1544410 BsmI OR=5,58 (95% CI: 4,51-6,90; $p<0,001$) та алеля A локусу rs7975232 ApaI OR=2,91 (95% CI: 1,63-5,22; $p=0,0003$) вірогідно асоціюється з високим ризиком розвитку СН, як при гомо-, так і при гетерозиготних генотипах. Наявність гомозиготного генотипу AA BsmI VDR та гомозиготного генотипу CC ApaI VDR можна розглядати як протекторні поліморфізми щодо розвитку СН.

З'ясовано, що наявність генотипу COL1A1+1245 G/T (rs1800012) не підвищує вірогідно ризик (95% CI: 0,62-2,36; $p=0,57$) розвитку СН, однак, наявність його у

39,28% пацієнтів обумовлює підвищений ризик розвитку остеопорозу у пацієнтів з дефіцитом ГР та гіповітамінозом D.

Вперше в Україні визначена доцільність та ефективність включення препаратів віт D до комплексної терапії препаратами рГР. Включення віт D до комплексної терапії таких пацієнтів призводить до вірогідної прибавки в рості.

Практичне значення отриманих результатів полягає в наступному:

Встановлено суттєвий дисбаланс віт D у більшості дітей із СН, незалежно від форми захворювання (ізолювана - повна та часткова, множинна гіпофізарна недостатність), що передбачає обов'язкове дослідження вмісту віт D до початку та на тлі застосування препаратів рГР у дітей з даною патологією, а також нормалізацію його рівня до початку терапії препаратами рГР.

Доведена ефективність додаткового призначення препаратів віт D пацієнтам з СН, які отримують препарати рГР, що сприяє підвищенню рівнів ІПЧР-1 в плазмі крові і, як наслідок, прискоренню швидкості росту та зниженню дефіциту росту.

Встановлено, що за наявності зниження ефективності терапії препаратами рГР після перших років лікування рекомендовано застосування комбінованої терапії дітей із СН препаратами рГР та віт D із розрахунку 3000-5000 МО/добу (75-125 мкг/добу) в залежності від маси тіла та початкових рівнів віт D в плазмі крові.

Встановлено, що носійство алеля G поліморфного локусу rs1544410 BsmI VDR OR=5,58 (95% CI: 4,51-6,90; $p < 0,001$), та носійство алеля A поліморфного локусу rs7975232 ApaI VDR OR=2,91 (95% CI: 1,63-5,22; $p = 0,0003$) вірогідно асоціюється з ризиком розвитку СН, що може бути додатковим діагностичним тестом. Цей факт доцільно враховувати при проведенні медико-генетичного консультування, особливо за наявності в родині випадків низькорослості в дітей.

Результати наукової роботи впроваджені в роботу лікувально-діагностичних установ України.

Ключові слова: вітамін D, поліморфізм гена рецептора вітаміну D, гормон росту, інсуліноподібний чинник росту-1, грелін, паратгормон, вітамін D-

зв'язуючий глобулін, соматотропна недостатність, рекомбінантний людський гормон росту, діти, підлітки, лікування.

SUMMARY

Kvachenyuk D.A. Growth hormone deficiency: effects of vitamin D on the growth hormone/growth factor system in children and adolescents. - Qualifying scientific work on manuscript rights.

Dissertation for obtaining the degree of Doctor of Philosophy (PhD) in Medical Sciences, specialty 14.01.14 "Endocrinology" - State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, 2023.

The goal of study is to increase the treatment efficacy in children with growth hormone deficiency based on the study of the relationship between the GH /growth factors axis, vitamin D level and the vitamin D receptor gene polymorphisms.

Clinical evaluation was performed in the Department of Pediatric Endocrine Pathology of the State Institution " V.P Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of National Academy of Medical Sciences of Ukraine"; 226 children with short stature (average age $9,88 \pm 0,41$ years) were enrolled in the study. According to the international criteria for inclusion/exclusion in the study, the following groups of patients were formed: Group I - 79 children with an isolated form of growth hormone deficiency (GHD), of which Group Ia - children with a partial form of an isolated form of GHD (35 people), Ib - children with a complete form of GHD (44 people); Group II – 17 children with multiple pituitary insufficiency (MPI). The comparison group consisted of 73 children with idiopathic short stature (ISS), average age $10,63 \pm 0,43$ years, and 34 children with small for gestational age (SGA) aged 3 -11 years. Moreover, an additional group of 23 prepubertal children (60,89% boys) with isolated form of GHD was formed in order to evaluate the effectiveness of combined therapy with recombinant GH (rhGH) and vitamin D (vit D).

When conducting the research, general clinical (survey, medical and anthropometric examination), hormonal and biochemical methods were used: determination of thyroid-stimulating hormone TSH, free thyroxine (fT4), insulin-like growth factor-1 (IGF-1), basal and stimulated GH levels, vitamin D content, ghrelin (Ghr) , parathyroid hormone (PTH), vitamin D-binding protein (VD-BP), biochemical

blood analysis (creatinine, blood urea, electrolyte composition); molecular genetics methods (determination of vitamin D receptor gene polymorphisms TaqI T/C (rs731236), BsmI G/A (rs1544410), ApaI A/C (rs7975232) and COLIA1+1245 G/T (rs1800012) gene polymorphism); instrumental (brain MRI, X-ray of the hands); statistical research methods.

The presence of hypovitaminosis D was revealed in the majority (64,55%) of prepubertal patients with growth hormone deficiency, both with an isolated form of GHD ($70,26 \pm 4,74$ nmol/l) and with MPI ($63,03 \pm 8,67$ nmol/l). The 25(OH)D plasma levels in the group as a whole was $68,98 \pm 4,17$ nmol/l, which corresponded to the degree of deficiency of this vitamin. Vitamin D deficiency or insufficiency was observed in 33,33% and 31,25% of people with GHD, respectively. Hypovitaminosis D was present in 76,47% of children with MPI and 62,02% of children with an isolated form of GHD, with a preference for deficiency in patients with MPI.

It has been proven that in the presence of vit D insufficiency in children with growth hormone deficiency, a strong linear relationship between IGF-1 and bone age (BA) was established ($R^2=0,155$, $p=0,018$), in the case of vit D deficiency, there is also a weak, but reliable, relationship between BA and Ht-SDS ($R^2=0,124$, $p=0,037$). When the vit D content is ≥ 100 nmol/l, there is a linear relationship between 25(OH)D plasma levels and the patient's BA. Normal vit D content is associated with a direct relationship Ht-SDS and BA; Ht-SDS and IGF-1; a moderate direct linear association IGF-1 and BA. The obtained data indicate that vit D involved in the functioning of the GH/IGF-1 axis and its effect on auxological indicators in patients with short stature.

In patients with growth hormone deficiency, a positive correlation between the 25(OH)D plasma levels and IGF-1 level was shown, an inverse relationship between vit D and BA was established ($-0,311$, $p=0,002$), as well as direct correlations between IGF-1 level, stimulated GH level, PTH level and BA.

It was established that reduced IGF-1 levels, basal and stimulated GH levels and hypovitaminosis D associated with normal levels of Ghr, PTH and increased indicators of VD-BP in the majority (75%) of patients with growth hormone deficiency. Ghr level

has an inverse correlation with VD-BP and directly correlates with the basal and stimulated levels of GH and IGF-1 level.

It was found that most GHD patients with the BsmI polymorphism and COLIA1+1245 G/T (rs1800012) have the G allele (78,57% and 92,86%, respectively). With the BsmI polymorphism, 53,57% of the examinees were carriers of the GA genotype, and 25% of the GG genotype; with COLIA1+1245 G/T (rs1800012) - carriers of the GG genotype were 53,57%, GT genotype – 39,29% of individuals. The ApaI polymorphism was dominated by the AC genotype (71,43%). A combination of GG BsmI VDR and TT TaqI VDR genotypes was established in all individuals with growth hormone deficiency and ISS, other genotypes of VDR polymorphisms were found in different combinations among themselves. Medium strength between TS TaqI VDR genotype and the low plasma level of 25(OH)D was established. The presence of the AC ApaI genotype increases the chances of hypovitaminosis D by 8,43 times.

It was determined that BsmI and ApaI polymorphisms of the vit D receptor gene are significant clinical and diagnostic factors for risk assessing of developing growth hormone deficiency. Presence of G allele of locus rs1544410 BsmI OR=5,58 (95% CI: 4,51-6,90; $p<0,001$) and allele A of locus rs7975232 ApaI OR=2,91 (95% CI: 1,63-5,22; $p=0,0003$) is reliably associated with a high risk of developing growth hormone deficiency, both with homo- and heterozygous genotypes. The presence of homozygous genotype AA BsmI VDR and homozygous genotype CC ApaI VDR can be considered as protective polymorphisms for growth hormone deficiency.

It has been established that the vit D supplementation leads to an increase in the effectiveness of treatment with rhGH. Vitamin D supplementation to the treatment regimen inhibits the growth rate decrease that occurs after the first year of monotherapy with rhGH, and thereafter the growth velocity remains stable and acceptable for achieving satisfactory growth rates.

The scientific novelty of the study is that, for the first time, a comprehensive study of the GH/IGF-1 axis status was conducted in prepubertal GHD children in conditions of different supply of vit D.

New scientific data were obtained regarding the frequency of hypovitaminosis D among GHD children (vit D deficiency was observed in 33,33%, vit D insufficiency - in 31,25% of patients). Hypovitaminosis D was observed more often in patients with MPI (76,47%).

Vitamin D impact on the functioning of the GH/IGF-1 axis and its effect on auxological indicators in patients with short stature were clarified, which is confirmed by the positive correlation between the 25(OH)D plasma level and the IGF-1 level, the feedback of vit D and BA in GHD patients, as well as a direct relationship of vit D with the basal level of GH and Ht-SDS in patients with ISS and in SGA children.

Associative interaction was established between the IGF-1 level, BA and Ht-SDS in children with growth hormone deficiency, depending on 25(OH)D plasma level.

The indicators of the growth factor - ghrelin - in prepubertal GHD children were studied, as well as its relationship with the GH/ IGF -1 axis against the background of hypovitaminosis D (direct correlation of Ghr with the level of IGF-1, basal and stimulated levels of GH). Against the background of vit D insufficiency, the Ghr level exceeded normal values by 1,5-1,7 times in 26,92% of children.

A direct causal relationship between the levels of IGF-1 and PTH was shown in 24,3% of cases ($R^2=0,243$, $p=0,012$).

For the first time in Ukraine, a study of the genotypic characteristics of GHD children was conducted, namely the study of the distribution of allele frequencies and genotypes of the polymorphic loci (rs1544410) BsmI, (rs731236) TaqI, (rs7975232) ApaI of the vit D receptor gene and polymorphism of the type 1 collagen gene COL1A1+1245 G/T (rs1800012) in GHD patients- residents of Ukraine.

It was established that BsmI and ApaI polymorphisms of the vit D receptor gene are significant clinical and diagnostic factors for risk assessment of developing GHD. Presence of G allele of locus rs1544410 BsmI OR=5,58 (95% CI: 4,51-6,90; $p<0,001$) and allele A of locus rs7975232 ApaI OR=2,91 (95% CI: 1,63-5,22; $p=0,0003$) is reliably associated with a high risk of developing GHD, both with homo- and heterozygous genotypes. The presence of homozygous genotype AA BsmI VDR and

homozygous genotype CC ApaI VDR can be considered as protective polymorphisms for the development GHD.

It was found that the presence of the genotype COLIA1+1245 G/T (rs1800012) does not reliably increase the risk (95% CI: 0,62-2,36; $p=0,57$) of the development of GHD, however, its presence in 39,28% of patients determine the increased risk of developing osteoporosis in GHD patients with hypovitaminosis D.

For the first time in Ukraine, the advisability and effectiveness of vit D supplementation in complex therapy with rhGH was determined. The inclusion of vit D in the complex therapy of such patients leads to a reliably increase in growth velocity.

The practical significance of the obtained results is as follows:

A significant vit D imbalance has been established in the majority of GHD children, regardless of the form of the disease (isolated - complete and partial, multiple pituitary insufficiency), which implies a mandatory study of the vit D content before and during the use of rhGH in children with this pathology, as well as the normalization of its level before the start of rhGH therapy.

The effects of vit D supplementation on growth velocity in GHD patients treated with rhGH has been proven, which contributes to a reliable increase of IGF-1 blood levels and, as a result, to an acceleration of the growth velocity and a reduction of the growth deficit.

It has established that due to the obvious decrease in the efficacy of rhGH therapy after the first years of treatment, it is recommended to use combined therapy of GHD children with rhGH and vit D at the rate of 3000-5000 IU/day (75-125 $\mu\text{g/day}$) depending on body weight and initial vit D plasma levels.

It was established that the carrier of the allele G of the polymorphic locus rs1544410 BsmI VDR OR=5.58 (95% CI: 4,51-6,90; $p<0,001$), and the carrier of the allele A of the polymorphic locus rs7975232 ApaI VDR OR=2,91 (95% CI: 1,63-5,22; $p=0,0003$) is reliably associated with the risk of GH development, which can be an additional diagnostic test. This fact should be taken into account when carrying out medical and genetic counseling, especially if there are cases of short stature in children in the family.

The results of the scientific work are implemented in the work of medical and diagnostic institutions of Ukraine.

Keywords: vitamin D, vitamin D receptor gene polymorphism, growth hormone, insulin-like growth factor-1, ghrelin, parathyroid hormone, vitamin D-binding protein, growth hormone deficiency, recombinant human growth hormone children, adolescents, treatment.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

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. (Особистий внесок – клінічне обстеження пацієнтів, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до друку).
2. Большова О. В., Спринчук Н. А., Кваченюк Д. А., Музь Н. М., Ризничук М. О., Лукашук І. В., Маліновська Т. М., Самсон О. Я., Вишневська О. А., Пахомова В. Г. Взаємозв'язок системи гормон росту/інсуліноподібний чинник росту-1 та вітаміну D у дітей із низькорослістю. *Репродуктивна ендокринологія.* 2022;1-2(63-64):34-38. DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2022.63.34-38>. (Особистий внесок – участь в обстеженні хворих та формуванні груп, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до друку).
3. Ryznychuk M, Bolshova O, Kvachenyuk D, Sprinchuk N, Malinovska T. Genetic features of children with idiopathic short stature. *Wiad Lek.* 2023;76(02):320-325. DOI: 10.36740/WLek202302111. (Особистий внесок – участь в обстеженні хворих, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до друку).
4. Большова О. В., Ризничук М. О., Кваченюк Д. А., Спринчук Н. А., Лукашук І. В., Пахомова В. Г., Маліновська Т. М., Вишневська О. А., Самсон О. Я. Оцінка ризику розвитку соматотропної недостатності залежно від розподілу частот алелей і генотипів поліморфного локусу rs1544410 BsmI гена рецептора віт D. *Сучасна педіатрія.* 2023, 1(129):16-22. DOI: 10.15574/SP.2023.129.16. (Особистий внесок – обстеження хворих, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до друку).

5. Большова О. В., Ризничук М. О., Кваченюк Д. А. 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 – участь в обстеженні хворих, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до друку).
6. Большова О. В., Кваченюк Д. А., Ризничук М. О. 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](https://doi.org/10.31793/1680-1466.2023.28-1.67). (Особистий внесок – клінічне обстеження хворих, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до друку).
7. Кваченюк Д. А., Большова О. В. Оцінка ефективності комбінованої терапії препаратами рекомбінантного гормону росту та вітаміну D дітей препубертатного віку із соматотропною недостатністю. Сучасна педіатрія. Україна. 2023;3(131): 31-36. doi [10.15574/SP.2023.131.31](https://doi.org/10.15574/SP.2023.131.31). (Особистий внесок – спостереження пацієнтів в динаміці, антропометричне обстеження, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів).
8. Bolshova O, Ryznychuk M, & Kvachenyuk D. Поліморфізм TaqI гена рецептора вітаміну D у дітей із соматотропною недостатністю. Міжнародний ендокринологічний журнал - *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*, 2023; 19(4), 249–253. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.4.2023.1280>. (Особистий внесок – участь в обстеженні хворих, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до друку).

**Наукові праці, які додатково відображають наукові результати
дисертації:**

1. Большова О. В., Ризничук М. О., Кваченюк Д. А. 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 О. В., Музь Н. М., Кваченюк Д. А., Ризничук М. О. 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. (Особистий внесок – участь в обстеженні хворих, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до друку).
 3. Большова О. В., Музь Н. М., Кваченюк Д. А., Ризничук М. О. 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 О. В., Музь Н. М., Кваченюк Д. А., Ризничук М. О. Патент. Большова О.В., Музь Н.М., Кваченюк Д.А., Ризничук М.О. 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. Ризничук М. О., Кваченюк Д. А. Особливості метаболізму вітаміну D у дітей із затримкою зросту. ІХ З'їзд ендокринологів України 19-22 листопада 2019:51-52. (Особистий внесок – участь в обстеженні хворих, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до подання).
2. Вишневська О. А., Кваченюк Д. А. Рівень вітаміну D в плазмі крові дітей з порушенням росту внаслідок дефіциту гормону росту. ІХ З'їзд ендокринологів України, Харків, 19-22 листопада 2019:30-1. (Особистий

- внесок – клінічне обстеження хворих, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до подання).
3. Кваченюк Д. А., Большова О. В., Вишневська О. А. Рівень 25-гідроксикальциферолу (25(OH)D) у дітей з низькорослістю. IX З'їзд ендокринологів України, Харків, 19-22 листопада 2019:38-9. (Особистий внесок – клінічне обстеження пацієнтів, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до подання).
 4. Большова О. В., Кваченюк Д. А., Ризничук М. О. 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.) (Особистий внесок – участь в обстеженні хворих, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до подання).
 5. Ризничук М. О. Кваченюк Д. А. 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).
 6. Большова О. В., Ризничук М. О., Кваченюк Д. А. Рівень вітаміну D у дітей із соматотропною недостатністю залежно від поліморфізму гена рецептора вітаміну D VDR BsmI. The 2nd International scientific and practical conference —Topical issues of modern science, society and education Proceedings of II International Scientific and Practical Conference, Kharkiv, 5-7 September 2021 р., С. 64–67. (Особистий внесок – участь в обстеженні хворих, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до подання).
 7. Большова О. В., Ризничук М. О., Кваченюк Д. А. 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).
8. Большова О. В., Ризничук М. О., Кваченюк Д. А. 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 – участь в обстеженні хворих, аналіз ауксіологічних показників, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до подання).
 9. Ризничук М. О., Большова О. В., Кваченюк Д. А. Ідіопатична низькорослість у дітей: особливості обміну вітаміну D залежно від поліморфізму гена VDR рецептора вітаміну D. II Scientific and Practical Internet Conference Development of natural sciences as a basis of new achievements in medicine, Chernivtsi, Ukraine June 22, 2022 p115-116 (Особистий внесок – участь в обстеженні хворих, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів).
 10. Ризничук М. О., Большова О. В., Кваченюк Д. А. Соматотропна недостатність у дітей: аналіз генотипу залежно від поліморфізму TaqI гена VDR рецептора вітаміну D. III науково-практична інтернет-конференція Розвиток природничих наук як основа новітніх досягнень у медицині, Україна, Чернівці, 21 червня 2023 року, с 110-111. (Особистий внесок – статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до подання).
 11. Кваченюк Д. А. «Взаємозв'язок між греліном, вітаміном D, вітамін D – зв'язуючим глобуліном, паратгормоном, ПЧР-1, гормоном росту, Ht-SDS і кістковим віком у дітей з соматотропною недостатністю», I Міжнародна науково-практичної конференції «Globalization of scientific knowledge: international cooperation and integration of sciences» (13.10.2023; Вінниця,

Україна - Відень, Австрія), с 384-386 (Особистий внесок – формування групи пацієнтів для дослідження, антропометричне та клінічне обстеження пацієнтів, проведення кореляційного аналізу, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до подання).

ЗМІСТ

ЗМІСТ	20
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	23
ВСТУП.....	25
Методи дослідження:	29
Наукова новизна одержаних результатів.....	29
Практичне значення отриманих результатів.....	31
Впровадження результатів дослідження в практику	32
Особистий внесок здобувача.	32
Апробація результатів дисертації.	33
Публікації.....	33
Структура та обсяг дисертації.	34
РОЗДІЛ 1	35
РІСТ І ФІЗИЧНИЙ РОЗВИТОК ДИТИНИ	35
1.1 Особливості росту та фізичного розвитку дитини	35
1.1.1 Чинники росту дитини.....	35
1.1.2 Основні періоди зростання дитини	35
1.2 Гормон росту та його участь у рості дитини	37
1.3 Інсуліноподібний чинник росту 1 – найважливіший посередник дії гормону росту.....	38
1.4 Соматотропна недостатність – медична і соціальна проблема. Основні принципи діагностики соматотропної недостатності.....	40
1.5 Вітамін D та його вплив на організм людини. Механізми фізіологічної дії вітаміну D	46
1.5.1 Метаболізм вітаміну D	51
1.5.2 Біологічна роль вітаміну D	53
1.5.3 Вітамін D і ріст дитини	55
1.5.4 Роль вітаміну D та вісі ГР/ПЧР-1 у рості та розвитку дитини.....	60
РОЗДІЛ 2	65
МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	65
2.1 Клінічна характеристика обстежених хворих.....	65
2.2 Етичні аспекти дослідження	71

2.3 Лабораторні та інструментальні методи дослідження	71
2.4 Молекулярно-генетичні методи дослідження	76
2.5 Методи статистичного аналізу	82
РОЗДІЛ 3	84
АУКСОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ, РІВНІ БАЗАЛЬНОГО І	
СТИМУЛЬОВАНОГО ГОРМОНУ РОСТУ, ІПЧР-1 ТА ВМІСТ ВІТАМІНУ D	
В ПЛАЗМІ КРОВІ ПАЦІЄНТІВ З СОМАТОТРОПНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ	
.....	84
3.1 Ауксологічні, гормональні показники, вміст 25(OH) D в сироватці крові	
дітей із соматотропною недостатністю в залежності від форми	
захворювання.....	84
3.2 Корелятивні взаємовідносини між досліджуваними показниками в	
залежності від рівня вітаміну D у пацієнтів з соматотропною недостатністю	
.....	92
РОЗДІЛ 4	99
ВИВЧЕННЯ МОЖЛИВОГО ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ МІЖ ГРЕЛІНОМ,	
ВІТАМІНОМ D, ВІТАМІН D-ЗВ'ЯЗУЮЧИМ ГЛОБУЛІНОМ,	
ПАРАТГОРМОНОМ, ІПЧР-1, ФОНОВИМ ТА СТИМУЛЬОВАНИМ	
РІВНЯМИ ГР ТА Ht-SDS І КІСТКОВИМ ВІКОМ У ДІТЕЙ З	
СОМАТОТРОПНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ.....	99
РОЗДІЛ 5	108
ВИЗНАЧЕННЯ ПОЛІМОРФІЗМІВ ГЕНА РЕЦЕПТОРА ВІТАМІНУ D ТА	
ГЕНА КОЛАГЕНУ 1-ГО ТИПУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ СОМАТОТРОПНОЮ	
НЕДОСТАТНІСТЮ	108
РОЗДІЛ 6	118
ОЦІНКА РИЗИКУ РОЗВИТКУ СОМАТОТРОПНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ	
ЗАЛЕЖНО ВІД РОЗПОДІЛУ ЧАСТОТ АЛЕЛІВ І ГЕНОТИПІВ	
ПОЛІМОРФНИХ ЛОКУСІВ ГЕНА РЕЦЕПТОРА ВІТАМІНУ D	118
6.1 Оцінка ризику розвитку соматотропної недостатності залежно від	
розподілу частот алелів і генотипів поліморфного локусу rs1544410 BsmI	
гена рецептора вітаміну D.....	118
6.2 Оцінка ризику розвитку соматотропної недостатності в залежності від	
розподілу частот алелів і генотипів поліморфного локусу rs731236 TaqI гена	
рецептора вітаміну D.....	124

6.3 Оцінка ризику розвитку соматотропної недостатності в залежності від розподілу частот алелів і генотипів поліморфного локусу rs7975232 ApaI гена рецептора вітаміну D	128
6.4 Оцінка ризику розвитку соматотропної недостатності в залежності від розподілу частот алелів і генотипів поліморфного локусу rs1800012 гена колагену 1-го типу COL1A1+1245 G/T	132
РОЗДІЛ 7	137
ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ ПРЕПАРАТАМИ РЕКОМБІНАНТНОГО ГОРМОНУ РОСТУ ТА ВІТАМІНУ D ДІТЕЙ ПРЕПУБЕРТАТНОГО ВІКУ З СОМАТОТРОПНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ	137
РОЗДІЛ 8	141
УЗАГАЛЬНЕННЯ ТА АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	141
ВИСНОВКИ	160
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	163
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	164
ДОДАТКИ.....	215
Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації	222
Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації	223
Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації	224
Відомості про апробацію результатів дисертації.....	227

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АКТГ	– адренокортикотропний гормон
АТ	– артеріальний тиск
Віт D	– вітамін D
ВООЗ	– Всесвітня організація охорони здоров'я
VD-ЗГ	– вітамін D-зв'язуючий глобулін
ГР	– гормон росту, соматотропін
ГР-РГ	– гормон росту рилізінг гормон
ДГР	– дефіцит гормону росту
ДНК	– дезоксирибонуклеїнова кислота
ЗВУР	– затримка внутрішньоутробного розвитку
ІДГР	– ізольований дефіцит гормону росту
ІМТ	– індекс маси тіла
ІПН	– ідіопатична низькорослість
ІПЧР-1	– інсуліноподібний чинник росту – 1
ІПЧР-2	– інсуліноподібний чинник росту – 2
ІПЧР-ЗБ	– білок, що зв'язує інсуліноподібний чинник росту
ІСН	– ізольована соматотропна недостатність
КВ	– кістковий вік
МГН	– множинна гіпофізарна недостатність
МДГГ	– множинний дефіцит гормонів гіпофізу
МРТ	– магнітно–резонансна томографія
МТ	– маса тіла
МЩКТ	– мінеральна щільність кісткової тканини
НДР	– науково-дослідна робота
ПТГ	– паратгормон
рГР	– рекомбінантний гормон росту
СН	– соматотропна недостатність

ТТГ	– тиреотропний гормон
Т4в	– тироксин вільний
ШР	– швидкість росту
ХВ	– хронологічний вік
D2	– ергокальциферол
D3	– холекальциферол
GPCR	– G-білок-зв'язаний рецептор
GHS	– рецептор стимулятора секреції гормону росту
Ghr	– грелін
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. Затримка росту залишається однією з провідних проблем сучасної ендокринології. В дослідженні KärkinenJ et al. (2020) встановлено, що у 20% дітей має місце синдромальна низькорослість, у 15% – органічна природа захворювання водночас дефіцит гормону росту (ГР), внутрішньоутробна затримка в рості та скелетна дисплазія спостерігається приблизно в 10% дітей зі значним відставанням у рості; приблизно 50% дітей мають генетичну етіологію захворювання [1].

Важливою причиною затримки росту та фізичного розвитку дитини є соматотропна недостатність, що виникає внаслідок порушення секреції ГР гіпофізом, порушення гіпоталамічної регуляції секреції ГР гіпоталамусом, дефекту біосинтезу ГР, зниження чутливості периферичних тканин до ГР (зниження продукції ростових факторів).

Соматотропна недостатність – захворювання обумовлене значним порушенням в системі ГР/ростові фактори, виникає внаслідок різних спадкових або набутих причин і характеризується, в першу чергу, суттєвим відставанням у рості та фізичному розвитку дитини. Дефіцит ГР виникає внаслідок різних спадкових або набутих причин, може бути ізольованим або поєднуватися з недостатністю інших гормонів гіпофіза. У дітей і підлітків основним ефектом ГР є стимуляція лінійного росту трубчастих і, в меншій мірою, губчатих кісток, ГР відіграє певну роль у ліпідному, білковому та вуглеводному метаболізмі.

Секреція ГР з передньої частки гіпофіза регулюється гіпоталамічними нейропептидами і медіаторами дії ГР. Головними регуляторними факторами є ГР-релізинг-гормон (ГР-РГ), соматостатин, інсуліноподібний чинник росту-1 (ІПЧР-1), ГР-релізинг-пептид (грелін, Ghr) [2]. Інші гормони - інсулін, тиреоїдні гормони (тироксин та трийодтиронін), кортикостероїди, статеві гормони (андрогени та естрогени), паратгормон також мають суттєве значення для реалізації функцій ГР [3].

Фізіологічними механізмами регуляції секреції ГР є нервовий ендогенний ритм, сон, стрес, фізичні вправи, а також харчові та метаболічні сигнали [4]. Біологічні ефекти ГР різноманітні та посередником в цьому процесі є ІПЧР-1 та інсуліноподібний чинник росту-2 (ІПЧР-2). Тканинні ефекти ГР опосередковуються переважно через ІПЧР-1, який під впливом ГР синтезується переважно в печінці, а також утворюється безпосередньо в органах-мішенях (зокрема, в області епіфізарної ростової пластинки).

Нещодавно виявлений новий стимулятор вивільнення ГР - грелін [5]. Прогормон грелін секретується, в більшою мірою, P/D1-клітинами слизової оболонки фундального відділу шлунку та через кровообіг досягає аденогіпофізу. Іншим місцем синтезу Ghr є також ядра гіпоталамусу. Через вплив на гіпоталамо-гіпофізарну вісь Ghr стимулює секрецію ГР гіпофізом. Рецептори Ghr експресуються нейронами в дужкообразному та вентромедіальному ядрах гіпоталамусу. Рецептор Ghr – G-білок-зв'язаний рецептор (GPCR), відомий як рецептор GHS (рецептор стимулятора секреції ГР). Регуляція секреції Ghr та його участь у виникненні патології росту докінця не з'ясована. Вміст Ghr у крові впливає на стан нервової системи, особливо на функції гіпокампа та є суттєвим для пізнавальної адаптації процесів прийому їжі та змін навколишнього середовища. Рівень Ghr у крові зростає перед прийомом їжі та зменшується після [6].

Таким чином, ріст і фізичний розвиток дитини визначаються багатьма ендот-а екзогенними факторами і регулюються своєрідною гормональною системою росту, що забезпечує ріст дитини на різних стадіях його розвитку.

Останніми роками великий інтерес наукового світу викликає віт D, який є потужним регулятором гомеостазу кісток, залучений до процесів імуномодуляції, клітинного диференціювання та реплікації в різних тканинах-мішенях, бере участь в регуляції кальцієво-фосфорного обміну та, відповідно, в процесах росту та мінералізації кісток [7].

Не можна виключити, що дефіцит віт D може впливати на зростання дитини після народження та викликати в подальшому затримку росту [7, 8, 9].

Внутрішньоутробно та в дитинстві дефіцит віт D може викликати затримку росту і скелетні деформації, підвищує ризик переломів стегна, остеопенії, остеопорозу, остеомалаяції та м'язової слабкості у дорослих [10]. Ефекти 1,25 - дигідроксिवітаміну D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$) опосередковані рецептором віт D (VDR), який діє як фактор транскрипції та регулює експресію генів [11]. VDR відіграє роль у мінералізації кісток, всмоктуванні кальцію в кишківнику та диференціюванні клітин [12]. В кожному нуклеотиді гена VDR можуть випадково виникати поліморфізми (тобто можливе існування різних варіантів алелів у популяції). Найбільш значущі поліморфізми гена VDR, які беруть участь у розвитку захворювань: BsmI, FokI, TaqI, ApaI [13]. На сьогодні описано 1518 одонуклеотидних поліморфізмів гена VDR у людини [13,14]. Показано, що несприятливий генетичний фон VDR може значно знизити ефективність дії віт D [15]. Ген VDR важливий для зростання людини, оскільки він опосередковує метаболічні шляхи, гомеостаз кальцію та гомеостаз фосфатів, які впливають на ріст. Відомості відносно асоціації поліморфного локусу rs1544410 BsmI гена VDR з дефіцитом ГР/ПЧР-1 у дітей вкрай обмежені та фрагментарні і присвячені, головним чином, вивченню взаємодії генотипів VDR і рецептора естрадіолу [16], вірогідного впливу поліморфізмів гена VDR на ефективність лікування рГР [17,18], мінеральній щільності кісток (МЩК) в залежності від типу поліморфізму [19] та при синдромі Тернера [20].

Практично не вивчена роль віт D в патогенезі різних форм патології росту та фізичного розвитку, не досліджений вплив віт D на функціонування системи ГР/ростові фактори у дітей та підлітків з дефіцитом ГР [21]. Не вивчені генотипові особливості у дітей із низькорослістю, зокрема із СН, не визначена роль поліморфізмів гена VDR в розвитку СН, існують розбіжності між дослідженнями, присвяченими генетичним ризикам виникнення низькорослості. Наявність взаємозв'язку між системою ГР/ростові фактори та віт D зумовлюють участь генетичних змін VDR в патогенезі СН. Вивчення у певних популяційних групах поліморфізмів гена VDR є досить актуально.

У зв'язку з чим, **метою нашої роботи** стало підвищення ефективності лікування дітей з соматотропною недостатністю на підставі вивчення взаємозв'язку системи ГР/ростові фактори, рівню вітаміну D та поліморфізмів гена рецептора вітаміну D.

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»: «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. Встановити ступінь забезпеченості вітаміном D дітей препубертатного віку з ізольованою та множинною формою соматотропної недостатності.
2. Вивчити фонові та стимульовані значення гормону росту, вміст інсуліноподібного чинника росту-1, греліну, паратгормону, білка, що зв'язує вітамін D та ауксологічні показники у дітей препубертатного віку із соматотропною недостатністю в умовах різного забезпечення віт D.
3. Визначити характер генотипів, розподіл частот алелів поліморфних локусів rs1544410 BsmI, rs731236 TaqI, rs7975232 ApaI гена рецептора віт D і поліморфізму гена колагену 1-го типу COL1A1+1245 G/T (rs1800012) та взаємозв'язок виду поліморфізму та певних алелів з рівнями вітаміну D, піком викиду ГР та ІПЧР-1 в плазмі крові пацієнтів з соматотропною недостатністю
4. Провести оцінку ризику розвитку соматотропної недостатності на підставі вивчення розподілу частот алелів і генотипів поліморфних локусів rs1544410 BsmI, rs731236 TaqI, rs7975232 ApaI гена рецептора віт D та поліморфізм гена колагену 1^{го} типу COL1A1+1245 G/T (rs1800012);

5. Дослідити ефективність замісної терапії препаратами рекомбінантного гормону росту у дітей із соматотропною недостатністю та запропонувати оптимальну схему лікування таких пацієнтів.

Об'єкт дослідження: соматотропна недостатність у дітей препубертатного віку.

Предмет дослідження: стан системи ГР/ростові фактори, вміст вітаміну D в плазмі крові дітей із соматотропною недостатністю

Методи дослідження:

Загальноклінічні, антропометричні, радіоімунологічні, молекулярно-генетичні, біохімічні, імунохемілюмінесцентні, інструментальні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів.

В дисертаційній роботі вперше проведено комплексне дослідження особливостей стану системи ГР/ПЧР-1 у дітей препубертатного віку із СН в умовах різного забезпечення організму віт D.

Встановлено, що у дітей, які страждають на СН, у більшості випадків (64,55%) мав місце гіповітаміноз D; дефіцит віт D спостерігався у 33,33%, недостатність віт D у 31,25% пацієнтів. Гіповітаміноз D спостерігався частіше у пацієнтів з МГН (76,47%) ніж у пацієнтів з ізольованим дефіцитом ГР (62,02%), за рахунок більшої частки осіб з дефіцитом віт D (52,94%).

З'ясована участь віт D в функціонуванні системи ГР/ПЧР-1 та його вплив на ауксологічні показники у пацієнтів з низькорослістю, що підтверджується позитивною кореляцією між вмістом 25(OH)D та рівнем ПЧР-1, зворотнім зв'язком віт D з кістковим віком (-0,311, $p=0,002$) у пацієнтів з СН, а також прямим зв'язком віт D з фоновим рівнем ГР та Ht-SDS у пацієнтів з ПН та у дітей зі ЗВУР.

Встановлені асоціативні зв'язки між рівнем ПЧР-1, KB та Ht-SDS у дітей з СН в залежності від вмісту 25(OH)D в плазмі крові, а саме: за наявності недостатності віт D має місце потужна лінійна залежність між ПЧР-1 та KB ($R^2=0,155$, $p=0,018$); при дефіциті віт D – ще й слабкий, але вірогідний, зв'язок між KB та Ht-SDS ($R^2=0,124$, $p=0,037$). При вмісті 25(OH)D ≥ 100 нмоль/л має

місце лінійна залежність між 25(OH)D та КВ пацієнта; водночас, для нормального вмісту віт D характерним є прямо пропорційний зв'язок Ht-SDS з КВ; Ht-SDS з ПЧР-1 та помірний прямий лінійний зв'язок ПЧР-1 та КВ.

Вивчені показники ростового фактора - греліну (Ghr) - у дітей препубертатного віку з СН, а також його взаємозв'язок з віссю ГР/ПЧР-1 на тлі гіповітамінозу D. Показано, що середній рівень Ghr в плазмі крові у дітей з ІСН та МГН в цілому по групі знаходився в межах нормальних показників, однак у 26,92% дітей на тлі недостатності віт D рівень Ghr перевищував нормальні значення в 1,5-1,7 рази. Встановлено зворотній кореляційний зв'язок Ghr з рівнем ВD-3Г, прямий кореляційний зв'язок Ghr з рівнем ПЧР-1, слабкий, але вірогідний, прямий зв'язок між рівнем Ghr та фоновим рівнем ГР ($R^2=0,226$, $p=0,015$) та пряму асоціацію з піком стимульованого рівня ГР.

Показана пряма причинно-наслідкова залежність між рівнем ПЧР-1 та ПТГ у 24,3% випадків ($R^2=0,243$, $p=0,012$).

Вперше в Україні проведено дослідження генотипових особливостей дітей з СН, а саме вивчення розподілу частот алелів та генотипів поліморфних локусів (rs1544410) BsmI, (rs731236) TaqI, (rs7975232) ApaI гена VDR та поліморфізм гена колагену 1^{го} типу COL1A1+1245 G/T (rs1800012) у пацієнтів із СН, які мешкають в Україні.

Встановлено, що поліморфізми BsmI та ApaI гена рецептора віт D є значущими клініко-діагностичними факторами для оцінки ризику розвитку СН. Наявність алеля G локусу rs1544410 BsmI OR=5,58 (95% CI: 4,51-6,90; $p<0,001$) та алеля A локусу rs7975232 ApaI OR=2,91 (95% CI: 1,63-5,22; $p=0,0003$) вірогідно асоціюється з високим ризиком розвитку СН, як при гомо-, так і при гетерозиготних генотипах. Наявність гомозиготного генотипу AA BsmI VDR та гомозиготного генотипу CC ApaI VDR можна розглядати як протекторні поліморфізми щодо СН.

З'ясовано, що наявність генотипу COL1A1+1245 G/T (rs1800012) не підвищує вірогідно ризик (95% CI: 0,62-2,36; $p=0,57$) розвитку саме СН, однак, наявність

його у 39,28% пацієнтів зумовлює підвищений ризик розвитку остеопорозу у пацієнтів з дефіцитом ГР та гіповітамінозом D.

Вперше в Україні визначена доцільність та ефективність включення препаратів віт D до комплексної терапії препаратами рГР. Включення віт D до комплексної терапії таких пацієнтів призводить до вірогідної ($p < 0,05$) прибавки у рості. За наявності зниження ефективності терапії препаратами рГР після перших років лікування вважається доцільним застосування комбінованої терапії препаратами рГР та віт D дітей із СН.

Практичне значення отриманих результатів

Встановлено суттєвий дисбаланс віт D у більшості дітей із СН, незалежно від форми захворювання (ізолювана повна та часткова, множинна гіпофізарна недостатність), що передбачає обов'язкове дослідження вмісту віт D до початку та на тлі застосування препаратів рГР у дітей з даною патологією, а також нормалізацію його рівня до початку терапії препаратами рГР.

Доведена ефективність додаткового призначення препаратів віт D пацієнтам з СН, які отримують препарати рГР, що сприяє вірогідному підвищенню рівнів ПЧР-1 в плазмі крові і, як наслідок, прискоренню швидкості росту та зниженню дефіциту росту.

Встановлено, що за наявності зниження ефективності терапії препаратами рГР після першого року лікування рекомендовано застосування комбінованої терапії дітей із СН препаратами рГР та віт D із розрахунку 3000-5000 МО/добу (75-125 мкг/добу) в залежності від маси тіла та початкових рівнів віт D в плазмі крові згідно протоколами лікування дефіциту віт D [22].

Вперше проведено порівняльний молекулярно-генетичний аналіз генотипових особливостей поліморфізмів BsmI VDR (rs1544410), ApaI VDR (rs7975232), TaqI VDR (rs731236) та гена COL1A1+1245 G/T (rs1800012) у дітей- мешканців України із СН.

Встановлено, що носійство алеля G поліморфного локусу rs1544410 BsmI гена рецептора вітаміну D OR=5,58 (95% CI: 4,51-6,90; $p < 0,001$), та носійство алеля A поліморфного локусу rs7975232 ApaI VDR OR=2,91 (95% CI: 1,63-5,22;

$p=0,0003$) вірогідно асоціюється з ризиком розвитку СН, що може бути додатковим діагностичним тестом. Цей факт доцільно враховувати при проведенні медико-генетичного консультування, особливо за наявності в родині випадків низькорослості в дітей.

Доцільно залучення отриманих даних до Протоколів обстеження і лікування пацієнтів з низькорослістю внаслідок СН.

Впровадження результатів дослідження в практику

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), 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), КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня імені А. Новака» (м.Ужгород).

Теоретичні положення та практичні рекомендації дисертаційної роботи впроваджені у Технології «Визначення ризику розвитку соматотропної недостатності у дітей з низькорослістю», використовуються в поліклінічних та клінічних відділеннях ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України».

Особистий внесок здобувача.

Дисертант виконав інформаційно-патентний пошук, визначив мету та завдання дослідження, вивчив та узагальнив вітчизняну та зарубіжну літературу щодо клінічних та гормональних особливостей перебігу різних форм низькорослості дитячому віці, стану системи гормон росту/ростові фактори, ролі вітаміну D в патогенезі затримки росту, лікування таких пацієнтів. Самостійно в повному обсязі виконав відбір хворих та розподіл їх по групах. Особисто автором здійснено клінічне спостереження пацієнтів в динаміці, проведений аналіз результатів із застосуванням сучасних статистичних програм, оформлені результати власних досліджень у вигляді таблиць та рисунків. Сформульовані

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

Співавторами наукових праць є керівник дисертаційної роботи і науковці, спільно з якими проведено дослідження.

Апробація результатів дисертації.

Основні положення дисертаційної роботи були представлені та обговорені на IX З'їзді ендокринологів України, Харків, 19-22 листопада 2019; «Дев'ятнадцятих Данилевських читаннях», Харків, 27-28 лютого 2020 р.; 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.; науково-практичній конференції II Scientific and Practical Internet Conference Development of natural sciences as a basis of new achievements in medicine, Чернівці, червень 22, 2022 р.; III науково-практичній інтернет-конференції «Розвиток природничих наук як основа новітніх досягнень у медицині», Україна, Чернівці, 21 червня 2023 р.; I Міжнародній науково-практичній конференції «Globalization of scientific knowledge: international cooperation and integration of sciences», 13 жовтня 2023, Вінниця, Україна - Відень, Австрія.

Публікації.

За матеріалами дисертації опубліковано 11 статей у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України (7 з них – у виданнях України та світу, які включені до міжнародних наукометричних баз Scopus); 11 тез доповідей в матеріалах з'їздів та конференцій; технологія; отримано 1 патент на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації.

Дисертаційна робота викладена державною мовою на 227 сторінках друкованого тексту. Складається з анотації, вступу, огляду літератури, восьми розділів власних досліджень, узагальнення та аналізу результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури та додатків. Дисертація ілюстрована 24 рисунками і 34 таблицями. Список використаних джерел літератури включає 423 наукових публікацій, в тому числі 13 – з кириличною графікою і 410 публікацій – з латинською графікою, що складає 50 сторінок.

РОЗДІЛ 1

РІСТ І ФІЗИЧНИЙ РОЗВИТОК ДИТИНИ (Огляд літератури)

1.1 Особливості росту та фізичного розвитку дитини

1.1.1 Чинники росту дитини

Ріст людини є інтегральним показником здоров'я, показником гармонійної взаємодії систем організму та складним механізмом, який бере початок від внутрішньоутробного періоду розвитку і закінчується закриттям зон росту в постпубертатному періоді [23]. А відтак існує багато чинників, що можуть, порушивши цю природну гармонію, спричиняти відхилення у рості дитини [9, 24, 25, 26, 27]. Згідно з Біоекологічною теорією Бронфенбреннера, лінійний ріст дітей визначається взаємопов'язаними чинниками, які охоплюють аспекти до народження дитини, а також соціально-економічні, політичні, сімейні та суспільні проблеми [28, 29, 30, 31, 32].

Фізичний розвиток це динамічний процес росту та біологічного дозрівання дитини в тому чи іншому періоді дитинства. Рівень фізичного розвитку в дитячому віці є одним з об'єктивних показників стану здоров'я, що є результатом взаємодії ендогенних та екзогенних чинників і регулюється своєю системою гормональною системою росту [9, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39]. За визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), фізичний розвиток дитини є сумарним індикатором стану здоров'я дитини та популяції в цілому, а показники фізичного розвитку дітей раннього віку – критерієм оцінки соціально-економічного розвитку окремого регіону або країни в цілому [25, 33, 40, 41].

1.1.2 Основні періоди зростання дитини

Зростання дитини можна розділити на чотири основні періоди – пренатальний, період дитинства (неонатальний та малюковий період), дитинство (ранній дитячий та шкільний вік) та пубертатний період з різними гормональними

компонентами, які впливають на ріст на кожній стадії [42]. Суттєве значення для майбутнього зросту мають безпосередньо загальний стан, розміри та адекватність живлення плода протягом усього періоду внутрішньоутробного розвитку, аж до моменту народження. Генетичні чинники в антенатальному періоді, ймовірно, не є суттєвими. Натомість, домінуюче значення мають: здоров'я вагітної, спосіб її життя, розміри матки, функція плаценти (плацентарне живлення) та загальний стан плода. На молекулярному рівні критичну роль для росту у внутрішньоутробному періоді, очевидно, мають інсуліноподібні чинники росту, їхні рецептори та материнський інсулін, тоді як роль ГР є незначною. У постнатальному періоді (перші місяці життя) головним стимулятором росту є харчування [43]. По мірі дорослішання дитини домінуючий вплив на ріст набувають механізми генетичного контролю, продукція ГР і гормонів щитоподібної залози. До 2–3 річного віку ГР недостатньо активний, пік його активності припадає на період від 3 років до пубертатного періоду (до 11 років). Впродовж цього періоду ГР забезпечує лінійний ріст завдяки посиленню поділу клітин, особливо хрящових, за умови, що харчування [30, 44] та продукція тиреоїдних гормонів, які сприяють як лінійному росту, так і диференціюванню тканин, є адекватними [45]. Крім тиреоїдних гормонів і ГР, до періоду статевого дозрівання на ріст дитини впливає також інсулін, хоча сила його дії порівняно з іншими гормонами відносно невелика (потенціює дію ГР) [46]. З початком пубертації ріст дитини збільшується за рахунок впливу статевих гормонів, насамперед андрогенів, які прискорюють диференціювання кісткової тканини більше, ніж лінійний ріст [47, 48]. В цей період відбувається активація вісі гіпоталамус-гіпофіз-гонади та вісі гіпоталамус-гіпофіз-наднирники, а отже, й підвищення синтезу андрогенів та естрогенів, що призводить до значного збільшення секреції ГР і концентрації ІПЧР-1 у сироватці [49]. Під час статевого дозрівання статеві гормони та ГР забезпечують ростовий “стрибок” у підлітковому віці [50]. Генетичні чинники визначають швидкість дозрівання та кінцевий зріст у дорослому віці.

Таким чином, серед усіх гормонів, що відповідають за зріст дитини, основними є гормон росту і тканинні ростові чинники [42, 51].

1.2 Гормон росту та його участь у рості дитини

Гормон росту – пептид величиною 22 кілодальтони, є продуктом соматотропних клітин гіпофізу [52] та основним регулятором росту в дитячому віці [53]. Він необхідний, зокрема, для фази швидкого росту в періоді статевого дозрівання [54]. Пульсуюча секреція ГР регулюється двома гіпоталамічними пептидами: ГР-РГ, який стимулює секрецію, та соматостатином, котрий її пригнічує [55, 56, 57, 58]. Після виділення ГР зв'язується з рецепторами ГР в печінці та інших органах-мішенях, що підвищує продукцію та вивільнення інсуліно-подібних чинників росту. Останні циркулюють у крові в поєднанні з родиною специфічних зв'язуючих білків (ІПЧР-ЗБ). Розрізняють прямий та непрямий вплив ГР на ріст кісток. Прямий вплив полягає у стимулюванні диференціації прехондроцитів та місцевої продукції ІПЧР, які внаслідок своїх мітогенних властивостей стимулюють поділ клітин у ділянці ростової пластинки, що спричинює видовження кістки. ГР має також специфічні метаболічні властивості, які не залежать від ІПЧР. Це стимуляція ліполізу, транспорту амінокислот у м'язах діафрагми та серця, а також контрінсулярні та азотзберігаючі властивості [57, 59]. Крім того, ГР впливає на білковий, вуглеводний, жировий обміни та водно-електролітний баланс; він володіє анаболічною дією, посилює синтез білка, не впливаючи на протеоліз, збільшує число клітин у м'язовій тканині.

Отже, ГР в тій чи іншій мірі бере участь на всіх етапах росту дитини. Крім стимуляції росту людини та проліферації клітин, ГР має плейотропну метаболічну дію в усі періоди життя [57, 60, 61].

Дослідження ГР та його клінічне застосування для лікування порушень росту охоплюють понад століття. У першій половині 20-го століття клінічні спостереження та анатомо-біохімічні дослідження лягли в основу вивчення

структури ГР та його різноманітних метаболічних ефектів у тварин. Наступний період (1958-1985 рр.), протягом якого використовувався гіпофізарний ГР людини, генерував велику кількість інформації про його регуляцію та фізіологічну роль – у поєднанні з ІПЧР – та використання у дітей з дефіцитом ГР. Наступна ера (від 1985 року до теперішнього часу) молекулярної генетики, рекомбінантної технології та створення генетично модифікованих біологічних систем розширила наше розуміння регуляції та ролі вісі ГР/ІПЧР [62, 63, 64, 65, 66, 67, 68].

У дітей та підлітків основним ефектом ГР є стимуляція лінійного росту трубчастих і в меншій мірі – губчастих кісток. ГР має здатність стимулювати ріст кісткової тканини без паралельної активації ІПЧР-1 у печінці, проте не виключається і можлива роль ІПЧР-1, який утворюється безпосередньо в ділянці епіфізарної ростової пластинки [69]. Також існує гіпотеза, так званого, подвійного ГР [70], згідно з якою він спочатку ініціює диференціювання різних клітин-попередників сполучної тканини, після чого ІПЧР-1 впливає на ріст клону цих клітин.

Гормон росту та ІПЧР-1 є важливими регуляторами кісткового ремоделювання і метаболізму й відіграють важливу роль у досягненні та підтримці кісткової маси протягом усього життя [61]. Дані, отримані на моделях тварин і захворюваннях людини, показують, що як дефіцит, так і надлишок ГР пов'язані зі змінами в ремоделюванні кісток і викликають глибокі зміни в мікроструктурі кісток призводять до крихкості скелета та остеопорозу [71].

1.3 Інсуліноподібний чинник росту 1 – найважливіший посередник дії гормону росту

ІПЧР-1 (соматомедин-С) є найважливішим посередником дії ГР. Він належить до білків родини інсуліноподібних чинників росту, виконує різні метаболічні функції, є регулятором клітинної проліферації, диференціації, апоптозу та розвитку організму, має інсуліноподібний метаболічний ефект [59, 72].

В організмі ІПЧР-1 виконує мітогенну й метаболічну місцеву дію за паракринним механізмом. Є докази важливої ролі ІПЧР-1 у регуляції процесів ремоделювання кісткової тканини, його впливу на ріст і проліферацію тканин та клітин *in vivo* та *in vitro* [73, 74, 75]. Синтез ІПЧР-1 відбувається в кістках, хрящах, мозку, м'язах й інших тканинах. Хоча його утворення у клітинах печінки та інших клітинах (наприклад, у фібробластах) залежить від таких чинників, як харчування, фізичне навантаження, функція печінки, рівень у крові статевих гормонів та інсуліну. Секреція цього білка переважно регулюється ГР, а через систему зворотного зв'язку ІПЧР-1 впливає на гіпофіз і пригнічує його секрецію. У крові ІПЧР-1 знаходиться більш тривалий час порівняно з ГР. Рівень сироваткового ІПЧР-1 досягає піку в пубертатному періоді і з віком знижується [76, 77].

ІПЧР-1 відіграє важливу роль у розвитку плода, рості дитини в дитячому і підлітковому віці та гомеостазі тканин дорослих [76]. Крім того, ІПЧР-1, ймовірно, має атеропротекторний, інсуліноподібний та нейропротекторний ефекти і як найпоширеніший чинник росту в кістковому матриксі є важливим регулятором кісткового метаболізму й регенерації м'язів. Однак під дією гормону росту ІПЧР-1 продукується також і хрящовими клітинами ростових пластинок довгих трубчастих кісток та діє локально [71]. Вважають, що для росту більш важливий ІПЧР-1, який продукується паракринним шляхом у кістках, ніж у печінці.

ІПЧР-1 – це основний медіатор дії ГР, особливо для лінійного росту. Він циркулює у крові у зв'язку зі зв'язуючим білка-3 (ІПЧР-ЗБ-3) і, взаємодіючи зі специфічними рецепторами, виконує свої системні функції [76]. Зв'язок ІПЧР-1 із ІПЧР-ЗБ-3 забезпечує більшу стійкість у кровотоці і, отже, тривалішу взаємодію з клітинами-мішенями. Гормон росту та ІПЧР-1 стимулюють ріст тканин інтегрованим чином. ГР сприяє проліферації і диференціації прехондроцитів й остеобластів, тоді як ІПЧР-1 стимулює клітини на більш пізній стадії дозрівання, знижує апоптоз остеобластів і сприяє остеобластогенезу [76, 77].

Гормон росту, що виробляється в гіпофізі, стимулює продукцію ІПЧР-1 у печінці та інших тканинах [71]. Вісь ГР/ІПЧР-1 є ендокринною віссю, яка відіграє

важливу роль у рості та розвитку дітей. Фізіологічна дія вісі ГР/ІПЧР-1 на скелет є складною і походить від подвійних ефектів системного та місцевого виробництва ІПЧР-1, а також від автокринної та паракринної дії ІПЧР-зв'язуючих білків, синтезованих кістковими клітинами [71, 78, 79]. ІПЧР-1 діє на остеобласти (утворення кісток), остеокласти (резорбція кістки) та інші пов'язані з кістками клітини [76]. ІПЧР-1 може посилити резорбції кістки і впливати насамперед на кортикальну цілісність кістки шляхом посилення диференціації остеобластів, сприяючи синтезу активаторів рецепторів ліганду NF- κ B (RANKL), а також запобіганню апоптозу [75, 80].

1.4 Соматотропна недостатність – медична і соціальна проблема. Основні принципи діагностики соматотропної недостатності

Наразі патологія росту, а саме затримка зросту в дітей, є поширеною та соціально значущою проблемою, яка залишається однією із основних серед усіх ендокринних захворювань [81, 82]. Однією із найтяжчих ендокринних форм затримки росту є СН, яка зумовлена порушенням секреції ГР гіпофізом, порушенням регуляції секреції ГР гіпоталамусом або повною відсутністю вироблення ГР (вади розвитку або захворювання гіпоталамуса чи гіпофіза), дефектом біосинтезу ГР, зниженням чутливості периферичних тканин до ГР (зниження продукції ростових чинників). СН виникає у будь-який період життя в результаті різних відомих або невідомих причин [27, 61]. Тяжкість захворювання зумовлена тим, що дефіцит зросту супроводжується метаболічними порушеннями: підвищенням рівня холестерину, зниженням м'язової маси, толерантністю до фізичних навантажень, остеопенією, порушенням вуглеводного обміну, зниженням імунітету тощо. Почавши формуватися ще в дитячому віці, у дорослих вони призводять до ранньої інвалідизації, підвищеної захворюваності, кісткових переломів і передчасної смертності від серцево-судинних порушень [83, 84].

Соматотропна недостатність (гіпофізарний нанізм, низькорослість, карликовість) – гетерогенна група захворювань, клінічними проявами якої у

неонатальному періоді є гіпоглікемія і жовтяниця; після 3-річного віку – затримка зросту, надлишкова маса тіла (МТ) або ожиріння; частота СН становить від 1:4000 до 1:10000 [60, 68,85, 86].

СН може бути вродженою та набутою з маніфестацією у будь-який період після народження. У разі вродженого варіанту дефект росту виникає з раннього віку, тоді як варіант набутої недостатності – з моменту розвитку патологічного процесу. Найчастіше причиною СН є патологія гіпоталамуса та його ніжки, що призводить до недостатності гіпоталамічних сигналів до гіпофіза [87]. Для дітей з дефіцитом ГР характерним є пропорційна затримка росту, лицьовий дизморфізм, статевий та психологічний інфантилізм. За супутнього дефіциту інших гормонів аденогіпофізу мають місце клінічні прояви гіпотиреозу, гіпокортицизму, гіпогонадізму, нецукрового діабету. Ключовою ознакою СН у дітей є значення росту більше ніж на 2 сигмальні відхилення нижче середнього для відповідної статі та раси [101, 102]. Значна кількість дітей із екстремальними значеннями варіацій росту та фізичного розвитку загалом мають також і ряд психологічних проблем [103, 104].

Низький зріст є найчастішою причиною звернення до дитячого ендокринолога і, в більшості випадків вимагає лікування рГР [88].

Дефіцит ГР у дитячому віці проявляється поєднанням клінічних, антропометричних, рентгенологічних, гормональних, генетичних та метаболічних порушень [89, 90, 91, 92, 93]. Завдяки генетичним тестам, таким як каріотип, хромосомний мікрочип, цільове секвенування генів або секвенування екзомів, наразі є можливість виявлення основних генетичних причин низького зросту [91, 94, 95, 96, 97, 98, 99].

Генетично зумовлені форми дефіциту ГР можна поділити на: автосомно-рецесивні, автосомно-домінантні та зчеплені з X-хромосомою. До автосомно-рецесивних форм відносять – тип ІА: делеція гену ГР, тип ІБ, карликовість Коварські та нанізм Ларона. Тип ІІ – це автосомно домінуюча форма дефіциту ГР. X-зчеплений рецесивний тип – це тип ІІІ [51, 100].

Затримка зросту призводить до розвитку комплексу неповноцінності у пацієнта й часто – до порушення його самореалізації в суспільстві [104]. Складнощі починаються ще в дитячому віці: пониження не тільки з боку однолітків, але й з боку дорослих; відмічена висока частота шкільного насильства (булінгу) серед низькорослих дітей з СН порівняно з дітьми з нормальним зростом [105]. Складнощі продовжуються і в дорослому житті щодо недоступності багатьох професій через низький зріст і МТ. Крім того, серйозною проблемою є невлаштованість особистого життя.

Для досягнення оптимального кінцевого зросту хворим на СН необхідне раннє виявлення патології з метою своєчасного лікування [106, 107]. СН діагностують за допомогою вивчення ритму секреції соматотропіну, оцінки його стимульованої секреції, вимірювання рівнів ІПЧР-1 та ІПЧР-3Б3 [60, 94, 108, 109], проте різноманітність нозологічних форм затримки росту, різко виражений поліморфізм створюють істотні труднощі у процесі диференціальної діагностики та при лікуванні цих захворювань [87, 110, 111].

Крім того, діагностика затримки росту відрізняється серед різних країн. Так, діагностика дефіциту ГР істотно відрізняється у восьми європейських країнах і в США [112]. Розроблені міжнародні Консенсуси та рекомендації з метою вдосконалення та оптимізації методів діагностики дефіциту ГР у дітей, підлітків та дорослих.

Діагноз СН, крім клінічних ознак, ґрунтується на результатах стимуляційних тестів (визначення піку викиду ГР при введенні інсуліну/клонідину/аргініну), визначенні кісткового віку та МРТ гіпофізу [60, 85, 113, 114, 115, 116, 117, 118]. Однак, досі тривають дискусії щодо оптимального діагностичного процесу [67, 91, 112, 119, 120, 121, 122, 123].

Для оцінки причин низького зросту пацієнтів, в першу чергу, проводять дослідження антропометричних показників і соматотропної функції [89, 100, 124]. Зріст оцінюють за даними перцентильних таблиць стандартів зросту та МТ, окремо для хлопчиків і дівчаток відповідної популяції. Крім абсолютних показників зросту, вкрай важливим показником є швидкість росту [125]. У дітей із

дефіцитом ГР швидкість росту не перевищує 4 см/рік, найчастіше вона складає 1-2 см/рік. За вродженого дефіциту ГР кістковий вік відстає від паспортного більше ніж на 2 роки. Для визначення КВ переважно використовують два методи: Гроліха-Пайла або Таннера-Уайтхауса. Дослідження соматотропної функції проводять із застосуванням стимуляційних тестів з інсуліном, клонідином, рідше – з аргініном та іншими [118, 126, 127]. Визначення рівня ГР має свої особливості, зумовлені, насамперед, пульсуючим характером його секреції з інтермітуючими піками після фізичних навантажень, гіпоглікемією, під час глибокого сну. Всі дослідження проводять при еутиреоїдному стані дитини. Максимально високі піки ГР спостерігаються вночі: до 70% добової кількості гормону. Фізіологічними стимуляторами викиду ГР є сон, фізичне навантаження. Рівень ГР в сироватці крові, взятій протягом 20 хвилин після інтенсивних фізичних навантажень у більшості здорових дітей підвищений, зростає він також і через 45-90 хвилин після засинання. Ці тести інформативні тільки для скринінгу. Тому після встановлення базального рівня секреції (<10 мг/дл) проводять провокацію інсуліном, L-DOPA, аргініном, клонідином з подальшим визначенням у серії проб (на 30, 60, 90, 120 хвилинах) стимульованого рівня ГР. В нормі реакція на стимуляцію проявляється збільшенням вмісту ГР понад 10 нг/мл, іноді до 30 нг/мл. Якщо ж при фармакологічній стимуляції рівень ГР не збільшується більше ніж 7-10 нг/мл у всіх пробах, то це є доказом класичного соматотропного дефіциту. Вказані тести проводяться в умовах ендокринологічного стаціонару. Іноді першим кроком діагностики низькорослості є дослідження ІПЧР-1 у крові, що може бути скринінговим тестом, який дозволяє запідозрити СН [86, 128, 129, 130, 131]. Зниження рівня ІПЧР-1 свідчить про зниження секреції ГР або про його неактивну дію на периферії. Вміст ІПЧР-1 та його основного зв'язуючого білка ІПЧР-ЗБ-3 характеризує не лише абсолютний рівень ГР у крові, а також його біологічну активність [109, 132, 133].

Наразі визначення рівня ІПЧР-1 у сироватці крові є одним із досить простих і доступних методів диференційної діагностики [111, 128, 130, 134, 135], проте його застосування рекомендують не завжди [136].

За відсутності нормальних величин ПЧР-1 або за показника, що наближається до нижньої межі, крім клінічної картини, для підтвердження діагнозу необхідно як визначення базального рівня ГР у сироватці крові, так і вивчення його секреції у відповідь на різні стимулятори.

Базальне й одноразове визначення ГР є малоінформативним, тому для підтвердження діагнозу недостатності секреції ГР, як правило, застосовується не менше ніж 2 стимулюючих тестів [137]. Підвищення рівня ГР у відповідь на введення соматоліберину свідчить про гіпоталамічний рівень патології, відсутність реакції – про ураження гіпофіза. Аналогічно, при діагностиці дефіциту ГР в дітей високоінформативним показником є рівень у плазмі крові високомолекулярного ПЧР-ЗБ-3, який залежить від секреції ГР і знижений за умови його недостатності.

Клініко-епідеміологічні дослідження низького зросту дітей сприяють реальній оцінці гостроти проблеми та своєчасній діагностиці цих станів. Неповна діагностика може стати причиною помилок у плануванні медичної допомоги та лікуванні дітей і призводити до несприятливих медико-соціальних наслідків [60]. У зв'язку з цим є актуальними локальні дослідження СН в дітей, які виявляють і монітують можливі регіональні особливості клінічної презентації захворювання та ростової відповіді на терапію. Так, при аналізі клініко-ауксологічних особливостей різних форм СН у дітей Одеської області на основі клінічної інтегрованої оцінки анамнезу, фізикального обстеження, ауксологічних даних, КВ, результатів інсулінового та клонідинового тестів стимуляції ГР, ПЧР-1 та МРТ у 92 дітей з СН виявлено зниження SDS росту від -2,1 до -6,6. Ізольований СН (ІСН) діагностований у 65,2% захворювань, множинний дефіцит гормонів гіпофізу (МГН) – у 34,8% випадків. ІСН частіше був ідіопатичним, а МГН частіше виникав на органічній основі. Хронологічний вік (ХВ), КВ та зріст дітей з МГН були меншими на початок терапії в порівнянні з ІСН. Повний дефіцит ГР частіше відзначався у дітей з МГН (62,7%), у той час як частковий дефіцит ГР частіше виявлявся у дітей з ІСН (81,7%). Дуже низькі значення коефіцієнта ХВ/КВ (менше 0,55) достовірно частіше виявлялися у дітей з МГН у порівнянні з ІСН. На думку

авторів, регіональна клініко-ауксологічна характеристика СН у дітей в Одеській області може використовуватись при подальшому вивченні популяційних аспектів і закономірностей росту [138]. Аряєв М. Л. та співавт. запропонували поліпшити виявлення СН у дітей на основі використання даних локальної географічної інформаційної системи і результатів дослідження взаємозв'язку між клінічними особливостями, захворюваністю, поширеністю СН і регіональними геофізичними чинниками [139].

Корисним для оцінки тестів стимуляції ГР у дітей з низьким зростом деякі автори вважають визначення індексу маси тіла (ІМТ), але він не повинен бути визначальним чинником для прийняття рішення щодо лікування. У декількох дослідженнях було проаналізовано зв'язок між максимальним рівнем ГР в сироватці крові, отриманим під час тесту на стимуляцію ГР та ІМТ [140]. Так, у відділенні дитячої ендокринології Медичного центру Лейпцигського університету у дітей з низьким зростом (зріст <10 процентиля) провели тести стимуляції ГР з аргініном або глюкагоном. Досліджувана популяція включала 1438 тестів (633 тести дівчаток, 805 тестів хлопчиків), причому більшість тестів були у дітей препубертатного віку (тести = 1138). Середній вік на момент тестування складав 7,74 років. В результаті спостерігали негативний зв'язок, незалежно від типу тесту. Значення гормонального стимуляційного тесту були значно вищими ($p < 0,001$) для глюкагону (середнє значення: 9,65 нг/мл), ніж для тестів на аргінін (середнє значення: 8,50 нг/мл). Вік, стать, передчасні пологи та статеве дозрівання не були істотно пов'язані зі значеннями гормонального стимуляційного тесту [141]. Дані про негативний зв'язок підтверджені також у роботах і інших авторів [101, 142].

Прогноз щодо кінцевого зросту ґрунтується на зрості дитини та величині КВ в конкретний момент і здійснюється за відповідними таблицями та програмами. Прогноз може бути ненадійним у дітей з патологічним ростом, суттєвим відставанням КВ або при швидкому прогресуванні останнього. Прогнози дорослого зросту у дітей з хронічними ендокринопатіями пропонують здійснювати за допомогою автоматизованого та звичайного визначення КВ

використовуючи радіологічний атлас Greulich-Pyle, що удосконалює допомогу при порушеннях росту, проте традиційні методи іноді можуть перевершити автоматизовані аналізи в окремих випадках [143, 144].

Отже, як було підкреслено раніше, головні регулятори росту на різних стадіях розвитку дитини – це ГР та його медіатор ІПЧР-1 [9]. Однак інші чинники (грелін, тиреоїдні гормони, кортикостероїди, віт D) також мають прямий вплив на систему ГР/ІПЧР-1 або опосередкований на проліферацію клітин у пластинах росту.

1.5 Вітамін D та його вплив на організм людини. Механізми фізіологічної дії вітаміну D

Останніми роками спостерігається підвищена зацікавленість серед науковців в усьому світі до вивчення впливу віт D на організм людини, особливо - наслідків його дефіциту [145, 146, 147, 148].

Знання про віт D були відомі ще з початку минулого століття, коли німецький вчений-хімік Адольф Віндаус у 1922 році описав його структуру та отримав Нобелівську премію за його відкриття та синтез у 1928 році. Однак, призначення його при несkeletalних проявах тривалий час було дуже обмежене. Дефіцит віт D довгий час асоціювався в педіатрів лише з класичним рахітом у малюків, а в терапевтів – з остеопорозом [149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156].

Наразі визнано, що віт D перетнув межі метаболізму кальцію та фосфатів і став чинником забезпечення найважливіших фізіологічних функцій.

На сьогоднішній день низький рівень забезпеченості віт D пов'язують не тільки з порушеннями опорно-рухового апарату, а й з ризиком розвитку таких поширених патологій як рак, запальні, алергічні, інфекційні, серцево-судинні [157, 158, 159], автоімунні (цукровий діабет 1-го типу [160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169], ожиріння [170], резистентність до інсуліну [171, 172]) та іншими захворюваннями [169, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179].

Безперечно, дефіцит віт D є глобальною проблемою охорони здоров'я, про яку повідомляють у багатьох країнах світу, однак епідеміологічні дані для багатьох країн залишаються заниженими [149, 180, 181, 182].

У нашій країні вважали, що дефіцит віт D відсутній. На жаль, це абсолютно не так. Завдяки вітчизняним дослідженням в Україні було встановлено наявність його дефіциту [183]. Оскільки низка досліджень свідчить про поширеність дефіциту віт D у зимові місяці [184, 185], було здійснено вивчення поширеності дефіциту віт D протягом календарного року та проаналізовано для порівняння дані в зимові місяці в ретроспективному дослідженні багатоетнічної Закарпатської області України. До цього дослідження було залучено 1823 людини, (1551 жінок; 85,03%) і 273 чоловіків (14,97%). Більшість (1639 або 89,9%) були дорослі і лише 184 (10,1 %) діти, або підлітки (віком < 18 років). Середній вік (середнє \pm SD) серед дорослих складав $40,13 \pm 13,41$ років (діапазон 18–82). Серед дітей та підлітків (< 18 років) середній вік складав $10,67 \pm 4,83$ років. Дефіцит віт D оцінювали за допомогою вимірювання рівня 25-гідроксिवітаміну D (25(OH)D) у сироватці крові. Дані аналізували з урахуванням двох встановлених граничних концентрацій 25(OH) D, що вказують на дефіцит: < 12 нг/мл (згідно з визначенням Національної академії медицини США) та < 20 нг/мл (за визначенням Товариства ендокринологів США). Середня концентрація 25(OH)D у дорослих демонструє значно нижче порівняно з дітьми ($p < 0,001$). У дорослих жінок виявляли значно нижчі показники 25(OH)D у сироватці крові порівняно з чоловіками ($p < 0,001$). Навпаки, у дітей не виявлено статевих відмінностей. У зимові місяці в 51,74% дорослого населення Закарпаття рівень 25(OH)D опускався нижче 20 нг/мл, а в 12,91% – нижче 12 нг/мл. Отже, в результаті найбільшої репрезентативної вибірки в Україні на сьогодні серед дорослих і дітей спостерігали значну сезонну варіабельність рівнів експресії 25-гідроксिवітаміну D (тест ANOVA, $p = < 0,001$). Серед дорослих найнижчий рівень спостерігався у лютому (19,44 нг/мл), а найвищий – у вересні та липні (26,97 нг/мл і 26,83 нг/мл відповідно). Так само у дітей та підлітків виявляли найнижчий рівень 25(OH)D у лютому (16,60 нг/мл), а найвищий – у серпні (32,53 нг/мл). Результати дослідження показали поширеність дефіциту віт D серед населення Закарпаття, підтверджене помірним зниженням рівня 25(OH)D (< 20 нг/мл) приблизно у половини досліджуваних людей у зимові місяці. Таким

чином, майже половина населення Закарпаття має дефіцит віт D [186]. На сезонних змінах віт D наголошують і інші автори [187].

У когортному дослідженні рівнів 25(OH)D у сироватці крові було досліджено поширення дефіциту та недостатності віт D серед 2-річних японських дітей. На концентрацію 25(OH)D у сироватці крові впливали стать, сезон і широта. Найвищий рівень дефіциту віт D спостерігався в Хоккайдо, найпівнічнішій префектурі Японії. Це підтверджує те, що відсутність ультрафіолетового спектру сонячного випромінювання впродовж тривалого періоду викликає дефіцит віт D [188].

Відомо, що виникнення дефіциту віт D пов'язано як з екзогенними, так і з ендогенними факторами. Ендогенні причини спостерігають за наявності патології шлунково-кишкового тракту, нирок і печінки – це ті органи, в яких йде активний метаболізм віт D. Екзогенні причини, які й зумовлюють його дефіцит у більшій частині населення, – це харчування, яке не забезпечує достатнього надходження вітаміну до організму з продуктами (яєчний жовток, жир тріски, печінка риб і птахів, ікра, молоко, вершкове масло тощо) та недостатня інсоляція, яка призводить до порушення утворення віт D₃ із 7-дегідрохолестерину в епідермісі під променями довжиною хвилі 290 – 320 нм [185, 189].

Серед причин дефіциту мікроелементів і затримки росту необхідно відзначити соціально-економічний статус. Найвищу поширеність анемії та затримки росту виявили у групі з найнижчим соціально-економічним статусом [81,190].

Навіть, незважаючи на велику кількість протягом усього року сонячного світла, для синтезу віт D через шкіру дефіцит віт D досягає рівня пандемії в різних регіонах з достатньою кількістю сонячного світла протягом усього року для синтезу віт D через шкіру [191].

Для визначення поширеності дефіциту віт D і чинників ризику, було виконано дослідження визначення 25(OH)D у сироватці крові у дітей і підлітків віком від 10 до 19 років, а також можливого зв'язку віт D з рівнями кальцію, магнію та фосфату в якому показано, що дефіцит віт D був поширенішим серед

підлітків із надмірною МТ та ожирінням, переважно серед хлопчиків. Магній і фосфат були нижчими у підлітків і дітей з нижчим рівнем 25(OH)D у сироватці крові, що свідчить про чіткий зв'язок між цими біомаркерами та 25(OH)D. Результати показали, що відсоток дефіциту віт D (<20 нг/мл) був значно вищим у хлопчиків (96,2%), ніж у дівчаток (88,3%) ($p = 0,004$). Дефіцит віт D був поширенішим серед учасників із надмірною МТ (96,8%) і ожирінням (96,2%), ніж серед учасників із нормальною МТ та худих ($p < 0,001$). Отже, чоловіча стать, надмірна МТ або ожиріння позитивно пов'язані з ризиком дефіциту віт D [192]. На зв'язок дефіциту віт D з недостатнім надходженням ззовні фосфатів і кальцію до організму дитини наголошують і інші автори [173].

Наразі досягнуто значних успіхів у вивченні метаболізму віт D в організмі, механізмів і шляхів реалізації його біологічних ефектів.

Віт D схожий за структурою зі стероїдними гормонами, і його дія реалізується також через ядерні рецептори, схожі на рецептори до гормонів щитоподібної, статевих і надниркових залоз [194]. Фізіологічні ефекти віт D поширюються на широкий спектр тканин, оскільки рецептори віт D (VDR) є в багатьох типах клітин, включаючи імунні, а саме дендритні клітини, макрофаги та Т-лімфоцити. Цей факт привертає особливу увагу, оскільки є багатообіцяючим із точки зору розробки нових терапевтичних підходів [195, 196, 197].

До групи віт D належить шість стеринів (вітаміни D1, D2, D3, D4, D5 та D6) [198], два з яких відіграють ключову роль в організмі людини: віт D2 – ергокальциферол та віт D3 – холекальциферол [199]. Дефіцит віт D може перешкоджати синтезу кісткової матриці остеобластами та мінералізації колагенових волокон, тим самим впливаючи на ріст, формування та засвоєння кісток у дітей. D2 та D3 хімічно відрізняються в бічних ланцюгах. Ці структурні відмінності змінюють їхнє зв'язування з білком-носієм, тобто з BD-3Б та метаболізмом, але в цілому біологічна активність їхніх активних метаболітів є близькою [200, 201, 202, 203, 204, 205].

D2 (ергокальциферол) надходить до організму людини з харчовими продуктами, а D3 (холекальциферол) переважно утворюється ендогенно, шляхом

фотохімічної реакції в шкірі з відповідних попередників. Унаслідок цієї реакції, під впливом ультрафіолетових променів 7-дегідрохолестерол (7ДХК, присутній у шкірі) перетворюється на превітамін D₃ і лише потім шляхом термічної ізомеризації – на віт D₃ [206, 207, 208, 209, 210, 211, 212]. Подальше гідроксилювання віт D₃ відбувається в печінці завдяки ферменту 25-гідроксилазі (кодує ген CYP2R1), унаслідок чого утворюється 25-гідроксивітамін D₃ – 25(OH)D₃, кальцидіол. Саме він є головним циркулюючим метаболітом віт D в організмі людини, за рівнем якого в сироватці крові визначається його статус. Наступне гідроксилювання 25(OH)D₃ 1- α -гідроксилазою (кодує ген CYP27B1) у нирках або в екстраренальних клітинах, таких як макрофаги, призводить до утворення біологічно активного 1,25-дигідроксивітаміну D₃ – 1,25(OH)₂D₃, кальцитріолу [213].

1,25(OH)₂D₃ здатен зв'язуватися з високою спорідненістю із VDR, який гетеродимеризується з ретиноїдним X-рецептором альфа (RXR α). Комплекс VDR-RXR α надалі переміщується в ядро клітин і зв'язується з елементами відповіді до віт D (VDRE) у ділянках регуляторних елементів генів-мішеней віт D. Віт D реалізує свій ефект на геном людини через залучення низки чинників транскрипції саме в цих ділянках, що регулює широкий спектр біологічних процесів, включаючи всмоктування кальцію та фосфатів, проліферацію та диференціацію клітин [214, 215].

Широкий спектр фізіологічної дії віт D пояснюється тим, що в геномі людини існують приблизно 2700 сайтів, що зв'язуються з VDR [216]. В організмі людини існує також зворотна регуляція рівня метаболітів віт D: ензим 24-гідроксилаза (ген CYP24A1) обмежує надлишок концентрацій обох метаболітів – 25(OH)D₃ і 1,25(OH)₂D₃ шляхом метаболічної деградації (біоінактивації) [217].

У кровообігу більшість метаболітів віт D транспортуються до різних органів-мішеней (тканин/клітин) у стані, зв'язаному з білком-транспорттером – BD-3Г [218]. Мегалін і кубілін (мультигігантні рецептори, що відповідають за ендцитоз), відповідають за всмоктування 25(OH)D, зв'язаного з BD-3Г, усередину клітин [179].

Циркулюючі рівні віт D залежать як від генетичних, так і від чинників довкілля.

1.5.1 Метаболізм вітаміну D

Віт D є потужним регулятором гомеостазу скелету і кальцію, а також імуномодуляції, клітинного диференціювання та реплікації в різних тканинах-мішенях [219]. За допомогою специфічних метаболічних процесів в організмі людини віт D перетворюється на високоактивну гормональну форму. Рецептори до цієї форми наявні в багатьох органах і тканинах організму. Рецепторні білки до віт D ідентифіковані у клітинах шкіри, серця, легенів, головного мозку, скелетних м'язів, товстого кишечника, шлунка, плаценти, молочних залоз, підшлункової та ендокринних залоз [220]. Крім того рецептори віт D виявлені на активованих CD4+ і CD8+ Т-лімфоцитах, В-лімфоцитах, нейтрофілах, макрофагах, дендритних клітинах [221]. Враховуючи, що рецептори до віт D наявні в організмі у величезній кількості, необхідно, щоб у крові була його певна кількість. На жаль, за даними досліджень, в багатьох країнах світу спостерігається його дефіцит [93, 222].

Після надходження віт D до організму людини, він попадає у кров і з'єднується з VD-ЗГ (85–88 %), що в основному утворюється в печінці, або з альбумінами (12–15 %). Період напіврозпаду харчового та ендогенного віт D складає від 12 до 24 годин, тривалість якого залежить від швидкості перетворення його на кальцидіол печінкою. Циркулюючи з VD-ЗГ, віт D попадає в печінку, де відбувається його перше гідроксилювання. Цей процес забезпечується ферментом вітамін D-25-гідроксилазою, який знаходиться не тільки в печінці, а й у м'язах, нирках, кишечнику, легенях, шкірі та кістках. За його допомогою відбувається перетворення віт D на 25(OH)D, або кальцидіол, після чого він потрапляє у кров, продовжуючи циркулювати в поєднанні з VD-ЗГ [223, 224].

Існують різні засоби, які здатні впливати на рівень 25(OH)D, збільшуючи або зменшуючи його. Збільшують рівень 25(OH)D – тіазидні діуретики, статини, прогестерон, естрогени; зменшують – кортикостероїди, теофілін, орлистат та

інші. Подальший метаболізм віт D відбувається у проксимальних каналцях нирок, де під дією 1α -гідроксилази $25(\text{OH})\text{D}$ перетворюється на $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ або кальцитріол (гормонально-активна форма віт D). Активна форма віт D регулює кальцій-фосфорний гомеостаз через взаємодію з рецептор віт D [225]. У мозку, плаценті, яєчках, кишечнику, макрофагах, лімфатичних вузлах, кістках і хрящах також наявна віт D- 1α -гідроксилаза. Синтез $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ у нирках контролюється та стимулюється гормоном парашитоподібних залоз (паратгормоном, ПТГ). Статеві гормони (естрогени та андрогени), кальцитонін, пролактин і ГР також можуть стимулювати 1α -гідроксилювання. Гальмується 1α -гідроксилювання кальцієм, фосфатами, чинником росту фібробластів 23, глюкокортикостероїдами, протиепілептичними засобами та $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ у вигляді зворотного зв'язку. Екстраренальне виробництво $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ як у кератиноцитах, так і в макрофагах піддається іншій регуляції: стимулюється насамперед цитокінами, такими як чинник некрозу пухлини-альфа й гамма-інтерфероном. Нирки також синтезують інший важливий метаболіт $25(\text{OH})\text{D}$, а саме $24,25(\text{OH})_2\text{D}$, і фермент, відповідальний за це вітамін D-24-гідроксилазу. Віт D 24-гідроксилаза вимагає $25(\text{OH})$ групи, але може гідроксилювати як $25(\text{OH})\text{D}$, так і $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Внаслідок цього гідроксилювання утворюється кальцитроєва кислота – метаболіт, який не є біологічно активним. Хоча віт D-24-гідроксилаза експресується на високому рівні в ниркових каналцях, його розподіл у тканинах досить широкий, включаючи кишечник, плаценту, простату, остеобласти та кератиноцити. Спорідненість з $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ вища, ніж із $25(\text{OH})\text{D}$, що робить цей фермент ефективним при усуненні $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Таким чином, віт D-24-гідроксилаза, імовірно, відіграє важливу роль у захисті організму від надлишкового $1,25(\text{OH})_2\text{D}$.

Таким чином, активні метаболіти віт D впливають на спеціальні рецептори, віт D - VDR і знаходяться в більш ніж тридцяти тканинах організму людини. VDR є членом досить великої родини ядерних рецепторів гормону, який включає в себе рецептори глюкокортикоїдів, мінералокортикоїдів, статевих гормонів, гормонів щитоподібної залози й метаболітів вітаміну A або ретиноїду [226].

Вплив активних метаболітів віт D відбувається на всі органи та системи. 1,25 - дигідроксिवітамін D виконує свої важливі функції у кишківнику, нирках, кістках, у прищитоподібних залозах, у печінці в імунній системі, у серцево-судинній системі тощо. Отже основні процеси біотрансформації віт D відбуваються в шкірі, печінці та нирках [227, 228].

1.5.2 Біологічна роль вітаміну D

Віт D бере участь у різноманітних біологічних процесах, включаючи кістковий метаболізм, модуляцію імунної відповіді та регуляцію проліферації й диференціювання клітин. Він є основним регулятором кальцій-фосфорного метаболізму, що підтримує нормальний рівень цих елементів для адекватного остеогенезу [193, 228]. Кальцитріол підсилює абсорбцію кальцію в тонкій кишці, в нирках стимулює реабсорбцію кальцію і фосфору за рахунок взаємодії зі специфічними VDR, що в сукупності призводить до підвищення вмісту кальцію і фосфору в сироватці до рівня та забезпечує адекватну мінералізацію остеоїду. При взаємодії з рецепторами на остеобластах стимулює експресію ліганда рецептора активатора фактора транскрипції каппа-бета (кВ), який, у свою чергу, призводить до взаємодії з рецептором активатора ядерного фактора кВ і перетворення незрілих моноцитів у зрілі остеокласти [75, 223, 229, 230]. При гіпокальціємії віт D впливає на кістку подібно ПТГ, тобто підсилює резорбцію кісткової тканини та одночасно підвищує всмоктування кальцію з кишечника. При дефіциті віт D у кишківнику абсорбується лише 10–15% кальцію і 60% фосфору, що надійшов з їжею [223, 228, 231].

Крім цього, віт D володіє анаболічним ефектом: він стимулює експресію трансформуючого чинника росту й ІПЧР-2, а також підвищує щільність рецепторів до соматомедину С, що зумовлює проліферацію остеобластів та їхнє диференціювання [232]. Одночасно відбувається прискорення синтезу колагену І типу та білків кісткового матриксу (остеокальцину та остеопонтіну), які необхідні для повноцінної мінералізації скелету та метаболізму кісткової тканини. Поряд з цим синтез мінорного активного метаболіту віт D - 24,25-

дигідроксикальциферолу – має велике значення для прискорення формування кісткових мозолів при переломах та підвищує щільність кісток. Також кальцитріол – один із ключових ендокринних чинників регуляції утворення ПТГ, який має прямий супресивний вплив на синтез і вивільнення останнього, а також пригнічує його ефекти на кістку. Є дані, що віт D підвищує рівень матричної РНК кальцитоніну і знижує утворення попередника ПТГ. При значеннях 25(OH)D менше 30 нг/мл достовірно знижується абсорбція кальцію в кишківнику, що супроводжується підвищенням секреції ПТГ. При цьому ПТГ збільшує каналцеву реабсорбцію кальцію і підвищує утворення в нирках кальцитріолу із кальцидіолу, а також стимулює остеобласти, які активують трансформацію преостеокластів в остеокласти, що, в свою чергу, призводить до остеопенії та підвищення ризику переломів. Таким чином, під дією кальцитріолу в кістковій тканині відбуваються два взаємопов'язані процеси. Остеокласти здійснюють резорбцію кістки, забезпечуючи підвищення сироваткового рівня кальцію і фосфору з подальшим утворенням гідроксиапатиту. Водночас при активації остеобластів кальцитріол підсилює синтез остеокальцину, остеопонтіну, колагену, необхідних для мінералізації і формування кістки [219, 231,233].

VDR виявлені в м'язових поперечно-смугастих і гладких волокнах. Дія гормону, опосередкована даними рецепторами, спрямована на регуляцію процесів росту і диференціювання клітин у м'язових волокнах, а також метаболізму кальцію в м'язовій тканині, контролюючи тим самим акт скорочення і розслаблення м'язів [234, 235].

Значення віт D для організму людини полягає не тільки в його впливі на процеси формування кісткової системи, але й у багатьох позакісткових ефектах холекальциферолу.

Крім геномної, кальцитріол володіє і негеномною дією на мембранні рецептори, які опосередковуються синтезом вторинних месенджерів (цАМФ, інозитолтрифосфат, арахідонова кислота). Рецептори до кальцитріолу виявлені в більшості тканин організму, пояснюючи багатогранну роль 1,25(OH)₂D₃ у

регуляції внутрішньоклітинного метаболізму Ca, росту та диференціювання клітин [236, 237].

Позаскелетні ефекти включають регуляцію клітинної проліферації і диференціювання клітин, інгібування ангиогенезу, стимуляцію вироблення інсуліну, інгібування синтезу реніну, стимуляцію утворення макрофагів [149, 189, 238].

В організмі людини 90–95% віт D виробляється зі шкіри під впливом сонячних променів, які є основним джерелом синтезу віт D, тому якщо є достатній вплив сонячного світла, немає необхідності в прийомі додаткового віт D [191].

Враховуючи основні шляхи надходження віт D профілактика його дефіциту може бути досягнута шляхом збільшення сонячного опромінення, вживання продуктів, багатих на віт D, і щоденного прийому віт D в дозі 400 або 600 МО/добу залежно від віку дитини (менше або старше 1 року). Щодо терапії дефіциту віт D ($25(\text{OH})\text{D} < 20$ нг/дл), рекомендована доза для пацієнтів віком від 0 до 18 років становить 2000 МО/добу протягом 6 тижнів із подальшим прийомом профілактичної дози [239]. У якості альтернативи, кумулятивна доза віт D 50000 МО/тиждень може призначатися дітям до 6 років без будь-якого ризику токсичності [182, 210, 240, 241, 242].

1.5.3 Вітамін D і ріст дитини

Віт D є важливим жиророзчинним вітаміном і стероїдним прогормоном, що синтезується в печінці, основною біологічною функцією якого є регуляція засвоєння кальцію та фосфору в крові та позаклітинній рідині, а також забезпечення їхньої адекватної концентрації для утворення гідроксиапатиту кальцію в кістковому матриксі та мінералізації кісток. Отже, його дефіцит може перешкоджати синтезу кісткового матриксу остеобластами та мінералізації колагенових волокон, тим самим впливаючи на ріст, формування кісток та абсорбцію у дітей [164, 243].

Доведено, що значення віт D для організму дитини полягає не тільки в його впливі на процеси росту, фізичного розвитку та формування кісткової системи, але й у багатьох позакісткових ефектах [244].

Віт D є потужним регулятором гомеостазу кісток і кальцію, а також імуномодуляції, клітинного диференціювання та реплікації в різних тканинах-мішенях [224]. У дітей дефіцит цього вітаміну дуже небезпечний, оскільки може призводити до гіпокальціємічних станів, переломів, затримки росту та розвитку, кардіореспіраторних станів і навіть летального наслідку [219].

Важливість достатнього рівня віт D (1,25-дигідроксिवітаміну D3) на ранніх стадіях розвитку дитини, пов'язане з довгостроковими наслідками у дорослому віці [225]. Крім зниження соматичного росту, дефіцит впливає на метаболічний стан, порушуючи баланс між соматичним ростом і накопиченням жиру, що було показано в експериментальних дослідженнях [247]. Низький зріст у дітей також часто асоціюються з дефіцитом віт D та зниженням абсорбції (засвоєння) кальцію та фосфору, формування і резорбції кісток [248].

Хоча є повідомлення, що діти низького зросту мають низькі концентрації віт D, чітких доказів зв'язку між віт D і ростом у маленьких дітей немає. У результаті аналізу взаємозв'язку між дефіцитом віт D і ростом у 3624 дітей віком 2-4 років та кореляції між концентрацією віт D у сироватці крові та впливом сонця було виявлено, що дефіцит віт D (<10 нг/мл) уповільнює ріст на 0,6 см /рік навіть у маленьких дітей. Автори показали, зменшення активності на свіжому повітрі, особливо взимку може бути чинником ризику дефіциту віт D [245].

Віт D має вирішальне значення для метаболізму кальцію та його недостатність погіршує мінералізацію скелета та швидкість росту кісток у дитинстві, що впливає на зріст і здоров'я [249]. Вплив дефіциту віт D на ріст спостерігали і інші автори у дітей з низьким зростом порівняно зі здоровими [248].

Віт D також відіграє важливу роль під час вагітності. Гіповітаміноз пов'язують з ускладненнями вагітності, негативним впливом на ріст і розвиток новонародженого та здоров'я матері [149, 250, 251, 252]. Тоді як Ni M. та співавт.

при вивченні статусу віт D у вагітних жінок Китаю не виявили жодної кореляції між статусом віт D у матері та МТ й зростом при народженні немовляти [253].

Holmlund-Suila E. та співавт. вважають, що призначення препаратів віт D вагітним жінками, особливо в зимовий період, може призвести до зменшення ризику остеопоротичних переломів у їхніх дітей в майбутньому [254]. На зменшенні ризику переломів та поліпшенні мінералізації кісток у дітей наголошують і інші автори в разі прийому вагітною віт D у високих дозах [255, 256]. У дослідженні за участю 350 вагітних жінок, рандомізованих в одну із трьох груп лікування (400 (10 мкг), 2000 (50 мкг) або 4000 (100 мкг) МО віт D3/добу), які спостерігалися із 12-го тижня вагітності до пологів було показано, що добавки віт D в кількості 4000 МО/добу є безпечними і найефективнішими для покращення мінералізації кісток дітей у віці до 6 років порівняно зі стандартною дозою. Це є свідченням того, що підвищення споживання віт D (2800 МО/добу (висока доза) проти 400 МО/день (стандартна доза) з 24 тижня вагітності до 1 тижня після пологів) може впливати на кісткову масу, ризик переломів та остеопорозу в подальшому житті. Впливу добавок на антропометричні параметри не виявлено [257]. Роль материнського дефіциту віт D у розвитку дитини все ще залишається нез'ясованою. Значущих зв'язків між концентрацією віт D у матері та антропометричними показниками (такими як МТ, довжина, ІМТ) у дітей віком від 0 до 3 років не виявлено. Тому Xiang X. і співавт. вважають, що дефіцит віт D у матері може не бути пов'язаним із несприятливими наслідками вагітності, а також довжиною новонароджених [258].

Добавки віт D під час вагітності, за припущенням Luo T. та співавт., можуть бути пов'язані зі збільшенням довжини плечової кістки у матці, довжини тіла при народженні та вищою концентрацією 25(OH)D у пуповинній крові. Проте доказів його впливу на довгостроковий ріст дітей немає. На думку авторів, потрібні додаткові ретельні високоякісні, довгострокові та масштабніші рандомізовані дослідження, щоб детальніше дослідити вплив добавок віт D під час вагітності [259].

Окрім того, що дефіцит віт D у матері пов'язаний із ризиком несприятливих наслідків вагітності, він також може негативно вплинути на фізичний розвиток дітей. Оцінка взаємозв'язку між рівнями віт D у матері та пуповинній крові й показниками МТ та зросту двох- та чотирирічних дітей не виявили жодного зв'язку між концентрацією віт D у матері та новонародженого і значеннями МТ й зросту досліджуваних, незважаючи на надзвичайні відмінності у матері (4,0-37,7 нг/мл) і новонародженого (5,9-46,6 нг/мл), і те, що дефіцит віт D виявлено майже у 54% матерів і 37% новонароджених. Таким чином, зв'язку між концентрацією віт D у матері та плоду й антропометричними показниками досліджуваних дітей до 4 років не виявлено [260].

Для з'ясування взаємозв'язку між віт D у матері та дитини в ранньому дитинстві, який залишається недостатньо зрозумілим, було виконано рандомізоване, подвійне сліпе, одноцентрове інтервенційне дослідження починаючи від вагітності до 2-річного віку дитини з метою дослідження, як 25(ОН)D і добавки віт D у матері та дитини впливають на ріст дитини протягом перших 2 років життя. Щоденно добавку віт. D3 в дозі 10 мкг або 30 мкг у віці від 2 тижнів до 2 років отримували 812 дітей. Результати дослідження показали, що віт D і ранній розвиток дитини можуть мати зворотний U-подібний зв'язок [240]. В іншому дослідженні зв'язку концентрації 25(ОН)D з ростом немовляти автори показали, що висока концентрація віт D під час вагітності, у пуповинній крові та у немовлят може мати негативний вплив на їхній ріст [262].

Під час вагітності жіноча фізіологія адаптується до додаткових мінеральних потреб плоду. Тим часом плід активно транспортує мінерали через плаценту та підтримує високий рівень циркуляції для мінералізації скелета, що швидко розвивається. Більша частина мінералів накопичується протягом останнього триместру, включаючи 30 г кальцію, 20 г фосфату та 0,8 г магнію. Враховуючи залежність гомеостазу кальцію від віт D і кальцитріолу у дорослих і дітей, можна очікувати, що достатнє забезпечення віт D буде ще більш критичним під час вагітності та внутрішньоутробного розвитку [263].

В результаті подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження 3046 афганських низькорослих дітей віком від 1 до 11 місяців з'ясувалось, що призначення віт D перорально (100 000 МО) не впливало на ризик виникнення рахіту та лінійний ріст, за винятком тих дітей, які споживали більше кальцію [264]. Подібні дані отримали й інші автори, які також продемонстрували відсутність впливу додаванню віт D на зріст дітей або ризик розвитку рахіту, за винятком дітей, які отримували кальцій з їжею у високій дозі (>300 мг/добу) [265]. Chowdhury R. та співавт. також не пов'язують дефіцит віт D з лінійним ростом [266], тоді як в інших роботах був продемонстрований вплив віт D на ріст дітей в перші 2 роки життя [261]. Zeng Q. та співавт. вважають, що віт D може сприяти росту та підвищувати рівень 25-гідроксिवітаміну D у дітей, але з ризиком виникнення ускладнень [267]. Результати обстеження 34 дітей також показали, що замісна терапія віт D покращує ШР у дітей з дефіцитом/недостатністю віт D. У цьому дослідженні автори підкреслюють важливість оцінки статусу віт D у дітей із низьким ростом і роблять припущення, що альфакальцидол може бути варіантом для лікування низького зросту [268].

Для дослідження впливу сироваткового 25(ОН)D на ШР та ризик зниження МЩКТ у дітей, в популяційне проспективне когортне дослідження було залучено 10 450 дітей із подальшим спостереженням когорти. Концентрацію 25(ОН)D у сироватці крові вимірювали на початку та через 2 роки після спостереження, а для аналізу використовували середнє значення дворазових вимірювань. Зв'язок віт D зі ШР та ризиком виникнення зниження МЩКТ оцінювали за допомогою скоригованого коефіцієнта β та співвідношення ризиків. Після багатофакторного коригування спостерігався обернений L-подібний зв'язок між концентраціями 25(ОН)D у сироватці крові та ШР. Збільшення концентрації 25(ОН)D у сироватці крові на 10 нмоль/л було пов'язане зі збільшенням ШР на 0,15 см/рік ($P < 0,001$) і падіння ризику зниження МЩКТ на 7% [(95%): 0,93 (0,87~0,98)]. У порівнянні з тими, хто мав дефіцит віт D, діти, які мали достатню кількість віт D, мали на 22% нижчий ризик зниження МЩКТ [(95%): 0,78 (0,62~0,98)]. Однак у дітей із надмірною МТ та ожирінням значущих зв'язків між віт D і ризиком зниження

МЩКТ не було виявлено. Тому автори підкреслюють важливість підтримки достатніх концентрацій 25(OH)D в дитинстві для росту та зміцнення здоров'я кісток [269].

Huey S.L. та співавт. в огляді показали, що вживання більших доз віт D в порівнянні з меншими, може призвести до незначної різниці в лінійному рості, затримці росту, гіперкальціурії або гіперкальціемії [219]. В іншому дослідженні 791 дитини 45,8 % мали дефіцит віт D, 32,7 % - недостатність, а 21,5% - достатній рівень статус віт D не був пов'язаний з лінійним ростом [266].

1.5.4 Роль вітаміну D та вісі ГР/ПЧР-1 у рості та розвитку дитини

Вісь ГР/ПЧР-1 є ендокринною віссю, яка відіграє важливу роль у рості та розвитку дітей. Фізіологічна дія вісі ГР/ПЧР-1 на скелет є складною і походить від подвійних ефектів системного та локального виробництва ПЧР-1, а також від автокринної та паракринної дії ПЧР-3Б-3 [71, 270]. Однак взаємодія їх у нормі та при патології вивчена недостатньо. Фактично, рівень віт D вищий в літній період, коли найбільша кількість сонячного світла, і, навпаки, нижчий взимку. Аналогічно існує залежність росту, який більший в літній період, ніж у зимовий [184, 186].

При дослідженні зв'язку сили м'язів, вісі ПЧР-1, лінійного росту та будови тіла з вмістом 25(OH)D у сироватці крові та впливом прийому віт D взимку у здорових дітей було виконано подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження доза-реакція в 117 дітей віком від 4 до 8 років. Протягом 20 тижнів дітям призначали віт D в дозі 10 мкг/добу або 20 мкг/добу. В результаті ПЧР-1 в плазмі був вищим після призначення 20 мкг/добу порівняно з плацебо ($p = 0,043$ та $p = 0,006$ відповідно); ПЧР-3Б-3 також був вищим після 20 мкг/добу порівняно з 10 мкг/добу ($p = 0,011$). Діти мали тенденцію до збільшення лінійного росту після 20 мкг/добу порівняно з плацебо ($p = 0,064$). Отже, уникнення пов'язаного з зимовим зниженням рівня 25(OH)D у сироватці може вплинути на рівні ПЧР-1 та ПЧР-3Б-3 у дітей [184].

Порушення будь-якої ланки вісі ГР/ІПЧР-1 призводить до уповільнення ШР дитини і стає причиною значного зниження показників росту в дорослому віці [71, 271]. У деяких країнах дефіцит ГР і дефіцит віт D визнають головними причинами низького росту дітей з адекватним харчуванням. Низькорослі діти з дефіцитом віт D мають вірогідно меншу ШР порівняно з тими, в яких недостатній або нормальний рівень цього вітаміну [245, 248].

На відміну від ГР /ІПЧР-1, віт D бере участь у процесах росту та мінералізації кісток через регуляцію метаболізму кальцію та фосфору. Тим не менш, жодне наукове дослідження ще чітко не з'ясувало, яким чином вони взаємодіють один з одним, навіть якщо численні біохімічні та клінічні дослідження підтверджують наявність тісного зв'язку [71, 239, 271].

Згідно з дослідженнями щодо встановлення взаємодії на біохімічному рівні між віт D і віссю ГР/ІПЧР-1, зроблено припущення про вплив рівня віт D на печінкову секрецію ІПЧР-1 і ІПЧР-3Б-3 й експресію рецепторів ІПЧР-1 у різних тканинах [60]. Рівні віт D і ГР впливають один на одного прямо пропорційно: з одного боку, підвищення рівня віт D підвищує рівень ІПЧР-1, а з іншого боку, ІПЧР-1 стимулює підвищення активності ферменту 1 α -гідроксилази, який, в свою чергу, регулює ниркове гідроксилювання віт D з утворенням активного метаболіту 1,25(ОН)₂D або кальцитріолу. Крім того, сам ГР має пряму стимулюючу дію на вироблення 1,25(ОН)₂D. ГР та ІПЧР-1 підвищують активність СУР27А1, багатофункціонального ферменту цитохрому Р450, який серед своїх складних функцій каталізує 25-гідроксилювання віт D у клітинах печінки [272].

Рівні 25(ОН)D та ІПЧР-1 у сироватці мають високу чутливість і специфічність для діагностики дітей з ідіопатично низьким зростом (ідіопатичною низькорослістю), що позитивно корелює зі зростом і МТ. Дослідження показали, що ГР індукує синтез ІПЧР-1 у печінці під час росту та розвитку в дитинстві, підвищуючи активність Р450 у мітохондріях печінки, тоді як Р450 безпосередньо індукує 25-гідроксилювання віт D і підвищує достатню концентрацію в сироватці крові; порушується також нормальна мінералізація кісток, що призводить до порушення метаболізму кісток у дітей [273].

Вважають, що 25(OH)D та ПЧР-1 мають вирішальне значення для здоров'я кісток. У деяких дослідженнях показана їхня взаємодія, тоді як в інших – вона відсутня [274]. Залишається незрозумілим, чи взаємодія між ними залежить від дози віт D. Гоу Z. та співавт. дослідили зв'язок між 25(OH)D та ПЧР-1 у перехресному дослідженні, в яке було залучено 6046 осіб, які брали участь у Третньому національному дослідженні здоров'я та харчування (NHANES III) та виявили кореляцію між рівнями 25(OH)D та ПЧР-1. Коли рівень 25(OH)D був <75 нмоль/л, спостерігалася позитивна кореляція ($\beta=0,43$, 95% ДІ: 0,25–0,62, $P<0,0001$). Коли рівень 25(OH)D був >75 нмоль/л – негативна кореляція ($\beta=-0,53$, 95% ДІ: від $-0,90$ до $-0,15$, $P=0,0057$). Це дослідження продемонструвало нелінійну залежність між 25(OH)D та ПЧР-1. Це передбачає, що збереження рівня 25(OH)D у певному діапазоні може бути сприятливішим для здоров'я кісток. Крім того, коли ПЧР-1 використовують для оцінити ефективності та безпеки рГР при лікуванні СН, слід враховувати вплив 25(OH)D на фактичний рівень ПЧР-1 [275].

В результаті аналізу клінічних досліджень, в яких розглядали зв'язок між віт D і віссю ГР/ПЧР-1 у дітей, автори висунули гіпотезу про більшу частоту гіповітамінозу D у дітей з СН, зменшену можливість його корекції лише замісною терапією рГР і покращення рівня ПЧР-1 після додаткового лікування за допомогою прийому віт D [9, 276].

Існуючі суперечності щодо впливу добавок віт D на рівні ПЧР-1 спонукали Kord-Varkaneh H. та співавт. здійснити дослідження з визначення впливу добавок віт D на рівні ПЧР-1 у систематичному огляді та мета-аналізі рандомізованих контрольованих досліджень.

У систематичному огляді та мета-аналізі 6 рандомізованих контрольованих досліджень ($n=773$ учасники), порівняно з контрольною групою не було виявлено взаємозв'язків між віт D та ПЧР-1. Прийом віт D не мав значного впливу на рівень ПЧР-1 у сироватці крові. Автори вважають, що відсутність клінічно значущого впливу на рівні ПЧР-1 можна пояснити обмеженою кількістю

публікацій, тому для консенсусного висновку, потрібні додаткові високоякісні дослідження [274].

Наразі все більше доказів свідчить про ймовірну взаємодію між віт D та ІПЧР-1. У деяких роботах показано, що віт D підвищує рівень ІПЧР-1 у дорослих з дефіцитом ГР. Виявлено позитивну кореляцію між концентраціями 25(ОН)D та ІПЧР-1. Однак, взаємодія між віт D і системою ІПЧР-1 дуже складна і не повністю вивчена на сьогодні. Лінійний ріст після лікування харчової недостатності віт D, вірогідно, опосередковується через активацію вісі ГР/ ІПЧР-1, що свідчить про важливу роль віт D як зв'язку між хрящовими клітинами пластини росту, що проліферують, і секрецією ГР та ІПЧР-1. Рівні віт D зазвичай нижчі у пацієнтів з СН, ніж у контрольній групі, із різною частотою недостатності або дефіциту, і цей стан може погіршити вже відомий серцево-судинний та метаболічний ризик СН. З іншого боку Durá-Travé T. та співавт. при дослідженні 110 препубертатних пацієнтів, віком 3,3-9,1 років з СН, яких лікували рГР, і 377 здорових дітей, віком 3,8-9,7 років (контрольна група) не виявили суттєвих відмінностей в частоті дефіциту віт D серед контрольної групи (11,43%) і групи з СН (13,6%) на момент встановлення діагнозу, що залишались без істотних змін через 12 (12,9%), 24 (14,6%), 36 (13,1%) та 48 місяців (13,3 %) після лікування, однак пацієнти з дефіцитом віт D показали меншу ШР ($p < 0,05$) при лікуванні рГР [278].

Для визначення впливу віт D на рівень ІПЧР-1 у дітей з ідіопатичною затримкою росту до клінічного дослідження були залучені 30 дітей віком 5-10 років, які отримували 50 000 віт D3 щотижня протягом 8 тижнів. В результаті прийому віт D значно підвищився рівень ІПЧР-1. Дане дослідження показало, що зменшення дефіциту віт D призвело до підвищення рівня ІПЧР-1. Ймовірно, що у дітей з ідіопатично низьким зростом усунення дефіциту віт D може бути ефективним для підвищення рівня ІПЧР-1 [279].

Таким чином, літературні дінні вказують на вплив віт D на зростання та фізичний стан дитини на різних стадіях розвитку та можливий вплив віт D на процес зростання дитини. Однак, ці дані обмежені та, іноді, суперечливі.

Особливо це стосується низькорослості, що викликана дефіцитом гормону росту. В зв'язку з чим, питання взаємозв'язку віт D та системою ГР /чинники росту потребують подальшого детального вивчення.

Результати власних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях

1. Большова О. В., Ризничук М. О., Кваченюк Д. А. Метаболізм вітаміну D у дітей із затримкою зросту. Сучасна педіатрія. 2019; 7(103): 50-57. DOI: 10.15574/SP.2019.103.50.
2. Ризничук М. О., Кваченюк Д. А. Особливості метаболізму вітаміну D у дітей із затримкою зросту. IX З'їзд ендокринологів України 19-22 листопада 2019: 51-52.
3. Ризничук М. О. Кваченюк Д. А. Особливості метаболізму вітаміну D 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.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1 Клінічна характеристика обстежених хворих

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 226 дітей з низькорослістю. Групи пацієнтів сформовані згідно міжнародними критеріями включення в дослідження. У всіх пацієнтів було проведено загальноклінічне, антропометричне, біохімічне, інструментальне обстеження, визначено рівні ППЧР-1, фонові та стимульовані рівні ГР за допомогою фармакологічних агентів (інсулін, клонідин), вміст 25(OH)D. Крім того, в окремих групах додатково проведені молекулярно-генетичні дослідження, визначення рівнів греліну, паратгормону, VD–3Г в плазмі крові.

Всі пацієнти із СН були розподілені на групи: I група – з ізольованою формою СН, в тому числі Ia група – діти з повною формою ІСН, Ib – діти з часткової формою ІСН; II група – діти з множинним дефіцитом гормонів аденогіпофізу (табл. 2.1.1). При аналізі гендерної структури хворих із СН встановлено, що хлопчики складають 64,58%, а дівчатка – лише 35,42%.

Таблиця 2.1.1

Розподіл хворих із соматотропною недостатністю залежно від типу захворювання та статі

№	Форма захворювання	Кількість хворих, n, (х/д)	%
I	з ізольованою формою, в тому числі Ia – повна форма Ib – часткова форма	79 (52/27) 44 (29/15) 35 (23/12)	82,3
II	діти з множинним дефіцитом гормонів аденогіпофізу.	17 (10/7)	17,7
	Всього	96 (62/34)	100,00

I групу склали 79 пацієнтів: 52 хлопчики (65,8%) та 27 дівчаток (34,2%), які мали відставання у зрості від мінус 4,65 SD до мінус 0,93 SD, ІМТ= 16,33±0,28 кг/м². Відставання КВ від хронологічного становило 1-5 років. Максимальний стимульований пік викиду ГР складав 9,85 нг/мл, середній стимульований рівень ГР складав 5,94±0,29 нг/мл. Рівень ІПЧР-1 був зниженим або нормальним. Середній рівень віт D у крові становив 70,26±4,74 нмоль/л. Дефіцит віт D мали 23 дитини, у 26 дітей був субоптимальний рівень віт D, нормальний рівень віт D визначили у 29 дітей, у однієї дитини був підвищений рівень віт D.

Ia групу склали 44 пацієнти: 29 хлопчиків (65,9%) та 15 дівчаток (34,1%), які мали відставання у рості від мінус 4,65 SD до мінус 0,93 SD, ІМТ= 16,57±0,36 кг/м². Відставання КВ від хронологічного становило 1-5 років. Максимальний стимульований пік викиду ГР складав 6,98 нг/мл, середній стимульований пік викиду ГР складав 4,24±0,29 нг/мл. Рівень ІПЧР-1 був знижений. Середній рівень віт D у крові становив 74,89±7,17 нмоль/л. 10 дітей мали дефіцит віт D, ще у 16 дітей був субоптимальний рівень віт D, нормальний рівень віт D був у 17 дітей, у однієї дитини встановлений підвищений рівень віт D.

Iб групу склали 35 пацієнтів: 23 хлопчики (65,7%) та 12 дівчаток (34,3%), які мали відставання у рості від мінус 4,5 SD до мінус 1,16 SD, ІМТ = 16,02±0,45 кг/м². Відставання КВ від хронологічного становило 1-4 роки. Максимальний стимульований пік викиду ГР складав 9,85 нг/мл, середній стимульований пік викиду ГР складав 7,98±0,29 нг/мл. Рівень ІПЧР-1 був нормальним або, в деяких випадках, дещо знижений. Середній рівень віт D у крові становив 64,44±5,75 нмоль/л. Дефіцит віт D мали 13 дітей, ще у 10 дітей був субоптимальний рівень віт D, нормальний рівень віт D спостерігався у 12 дітей.

II групу склали 17 пацієнтів з МГН: 10 хлопчиків (58,82%) та 7 дівчат (41,18%), які мали відставання у рості від мінус 4,73 SD до мінус 0,5 SD, ІМТ становив 18,86±1,43 кг/м², відставання КВ від хронологічного становило 2-4,5 роки. Базальний рівень ГР був зниженим, середній вміст стимульованого

максимального піку ГР складав $1,84 \pm 0,71$ нг/мл. Рівень ПЧР-1 був різко зниженим. Середній рівень віт D становив $63,03 \pm 8,67$ нмоль/л. Дефіцит віт D мали 9 дітей, ще у 4 дітей був субоптимальний рівень віт D, нормальний рівень віт D був у 4 дітей.

Клінічну характеристику обстежених хворих надано в табл. 2.1.2.

Таблиця 2.1.2

Клінічні характеристики дітей основної групи (соматотропна недостатність) та груп порівняння

Показники	I група, n=79	II група, n=17	Ідіопатична низькорослість, n=73	Пацієнти зі ЗВУР, n=34
Паспортний вік (роки), $M \pm m$	$9,81 \pm 0,43$	$10,3 \pm 1,24$	$10,03 \pm 0,43$	$6,96 \pm 0,46$
Хлопчики/дівчатка	52/27	10/7	49/24	20/14
Відставання у рості (SD), $M \pm m$	$-2,39 \pm 0,10$	$-2,53 \pm 0,32$	$-2,15 \pm 0,10$	$-2,83 \pm 0,13$
ІМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$), $M \pm m$	$16,33 \pm 0,28$	$18,86 \pm 1,43$	$15,96 \pm 0,25$	$15,04 \pm 0,23$
Кістковий вік (роки), $M \pm m$	$7,58 \pm 0,43$	$7,66 \pm 1,45$	$8,23 \pm 0,44$	-
Відставання у кістковому віці (роки), $M \pm m$	$2,33 \pm 0,20$	$2,49 \pm 1,17$	$2,03 \pm 0,26$	-
Вітамін D, нмоль/л, $M \pm m$	$70,26 \pm 7,58$	$63,03 \pm 8,67$	$71 \pm 4,46$	$51,05 \pm 3,48$

Для встановлення можливих зв'язків між рівнями Gh, віт D, BD-3Г, ПТГ, ПЧР-1, викидом ГР на тлі тесту з клонідином та Ht-SDS з основної групи виділено 26 пацієнтів із СН віком від 4 років 10 міс до 13 років 11 міс ($10,46 \pm 0,56$ роки), 20 хлопчиків ($10,27 \pm 0,67$ роки та 6 дівчаток ($11,09 \pm 1,16$ роки). Середній ріст пацієнтів становив $127,03 \pm 3,31$ см, середня МТ - $28,34 \pm 2,04$ кг. Всі вказані

показники вивчали в тих самих пацієнтів та проводили аналіз можливих кореляційних зв'язків.

Крім того, була сформована окрема група з 23 дітей віком від 7 до 10 років (60,89% хлопчиків) із ізольованою формою СН з метою оцінки ефективності комбінованої терапії препаратами рГР та віт D. Проведено спостереження в динаміці лікування тільки препаратом рГР та при зниженні ефективності монотерапії в комплекс лікування були додані препарати віт D.

В якості першої групи порівняння проведено обстеження 34 дітей (14 дівчаток і 20 хлопчиків) із затримкою росту (середній вік $6,95 \pm 0,46$ років, які при народженні мали ознаки затримки внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР). Симетричний тип ЗВУР (маса і довжина тіла при народженні менше мінус 2 SD) виявили у 15 (44,2%) пацієнтів, асиметричний тип (або МТ, або довжина тіла при народженні менше мінус 2 SD) – у 19 (55,8%) пацієнтів. За результатами функціональних тестів у всіх пацієнтів встановлено наявність нормального піку викиду ГР (більше 10 нг/мл). Середній рівень зниження ППЧР-1 порівняно з нормою складав $-1,49 \pm 0,11$ SDS.

В якості другої групи порівняння обстежено 73 дитини з діагнозом ідіопатична низькорослість (ІПН), які перебували на лікуванні ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». Були проаналізовані: стать та вік пацієнта, антропометричні дані, рівень віт D у крові (пацієнти були обстежені з вересня по травень), КВ, рівень ГР на тлі стимуляційних тестів (з клонідином, інсуліном), рівні ППЧР-1, рівень у крові загального та іонізованого кальцію. Середній вік дітей (49 хлопчиків, 24 дівчинки), включених у дослідження, становив $10,03 \pm 0,43$ років. Середнє відставання у рості становило мінус 2,15 ($\pm 0,10$) SDS.

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

Для отримання й обробки результатів обстеження хворих були використані амбулаторні карти та історії хвороби, а також тематичні карти хворих, оформлені

згідно вимогам до виконання науково-дослідних робіт (НДР), які проводились у відділі дитячої ендокринної патології.

Всім дітям було проведено клінічне дослідження, яке включало вивчення скарг, анамнезу життя та захворювання, вивчення спадкового анамнезу, проведення лабораторних та інструментальних досліджень.

Основною скаргою хворих із СН було відставання у рості. Пацієнти відзначали поганий апетит, підвищену втомлюваність, слабкість, головний біль, сухість шкіри, сухе та ламке волосся. У 44% матерів спостерігався патологічний перебіг вагітності, обумовлений гіпертонусом матки, гестозом, внутрішньоутробною гіпоксією плода, хронічним пієлонефритом у матері, викиднями при попередніх вагітностях. Патологічний перебіг пологів спостерігався у 24% матерів.

При огляді дитини звертали увагу на пропорції тіла, риси обличчя, наявність стигм дизембріогенезу, стан волосся, шкіри, тембр голосу, МТ, стан статевих органів, психомоторний розвиток. У всіх дітей проведена клінічна оцінка кістково-м'язової, дихальної, серцево-судинної, сечової системи, шлунково-кишкового тракту. Множинні стигми дизембріогенезу (макроцефалія, плоске обличчя, макрогловія, мікрогнатія, коротка шия, синдактилія та інші) встановлені у 10 пацієнтів.

Сповільнення швидкості росту (ШР) спостерігали у всіх обстежених дітей. За результатами клінічного огляду пацієнтів із затримкою росту виявлено різний ступінь відставання – від субнанізму (мінус 2,0 SD) до нанізму (мінус 3 – 4,73 SD) на тлі пропорційної будови тіла. Дефіцит МТ був пропорційний затримці росту. Індекс маси тіла у більшості дітей був у межах середніх значень і становив 12,01 – 36,41 кг/м². При дослідженні КВ встановлено відставання дозрівання скелета на 1-5 років.

Для оцінки гіпоталамо-гіпофізарної системи в усіх пацієнтів досліджували рівень ГР у плазмі крові: визначали базальний рівень, пік викиду ГР при пробі з клонідином і інсуліном. Вміст ПЧР-1 визначали одноразово в ранковій пробі крові. Також було проведено дослідження тиреоїдних гормонів: тиреотропного

гормону (ТТГ), тироксину вільного (Т4 віль.). На момент обстеження всі пацієнти знаходились в стані еутиреозу.

34 пацієнтам з ознаками ЗВУР та 73 пацієнтам з ІПН проведено дослідження вмісту віт D в плазмі крові. Усі обстежені пацієнти зі ЗВУР та 67,12% дітей з ІПН мали дефіцит або недостатність віт D. Проведений порівняльний аналіз вмісту віт D у дітей із СН, у дітей з ознаками ЗВУР, та пацієнтів з ІПН.

З метою оптимізації схеми лікування та досягнення кращих показників ШР пацієнтам з СН та пацієнтам зі ЗВУР крім препаратів рГР в схему терапії був доданий препарат віт D. Терапію препаратами рГР отримували 23 пацієнти з СН, середня доза становила 0,033 мг/кг на добу, при зниженні ефективності лікування препаратами рГР в схему терапії додавали препарати віт D. Лікування рГР (в дозі 0,033 мг/кг на добу) з/без додавання препаратів віт D також отримували 14 пацієнтів з низькорослістю, обумовленою ЗВУР. Проведено спостереження в динаміці та порівняльний аналіз ефективності комбінованої схеми терапії.

У 28 дітей з СН та у 22 дітей з ІПН проведено дослідження поліморфізму рецептора гена віт D (VDR BsmI, VDR TaqI, VDR ApaI) та поліморфізму рецептора гена колагену 1го типу COL1A1. Проведено порівняльний аналіз як вмісту 25(OH)D в сироватці крові у пацієнтів цих двох груп, так і особливостей генетичного статусу пацієнтів відносно поліморфізму рецептора гена віт D.

Критеріями залучення до дослідження були: відставання в рості на 2 і більше стандартних відхилень (SD) від середньої норми, що відповідає віку та статі; сповільнення ШР за останній рік відповідно до вікових норм і статі; допубертатна стадія статевого розвитку, яка визначається як I стадія за Tanner; викид ГР при проведенні стимуляційних тестів (клонідин, інсулін) <10 нг/мл, вік від 3 років до 11 років 9 місяців.

Критерії виключення: недостатність ГР органічного походження (новоутворення); травма головного мозку з пошкодженням гіпоталамо-гіпофізарної ділянки; недостатність ГР внаслідок променевої терапії; метаболічні

порушення, хромосомні аномалії, синдроми, що призводять до низькорослості, за винятком синдрому Рассела-Сільвера.

2.2 Етичні аспекти дослідження

Дане дослідження виконано з дотриманням основних принципів Гельсінської декларації з біомедичних досліджень і положень GCNICH, із дотриманням етичних принципів і рекомендацій із залученням людей як суб'єктів, викладених у Белмонтській доповіді. Дизайн дослідження передбачає дотримання принципів конфіденційності та поваги особистості хворого, концепцію інформованої згоди, врахування переваг користі над ризиком шкоди й інших етичних принципів стосовно людей, які виступають суб'єктами досліджень.

До початку проведення обстеження кожний з батьків всіх пацієнтів був поінформований у доступній формі: про мету дослідження, методи дослідження, про потенційні користь і можливий дискомфорт при проведенні діагностики. Батьки пацієнтів мали розуміти, що згода дається ними добровільно; згода не може бути одержана примусово; дитина може вийти з дослідження у будь-який час і що вихід з дослідження не вплине на подальше медичне обслуговування. Уся вищевказана інформація надавалась у вигляді «Інформованої згоди», яку після ознайомлення особисто підписували батьки дітей-пацієнтів

2.3 Лабораторні та інструментальні методи дослідження

До плану обов'язкового обстеження входило: загальний клінічний огляд, вимірювання росту, МТ, огляд шкіри та видимих слизових, оцінка пропорцій тіла, визначення стадії статевого дозрівання за Таннером (1962), вимірювання артеріального тиску (АТ), частоти серцебиття і дихання, температури тіла, пальпація і аускультация внутрішніх органів.

Для вивчення показників фізичного розвитку використано антропометричні методи (вимірювання росту за допомогою стадіометра «Harpender stadiometr» («HoltainLtd», Велика Британія) та МТ - за допомогою електронних ваг «TanitaBC 587» (Японія). Зріст та МТ оцінювали за нормованими відхиленнями та

співвідносили з ростовими та ваговими показниками. Ht-SDS вираховували за допомогою перцентильних кривих зросту, отриманих на основі даних антропометричних обстежень здорових дітей різного віку та статі [280]. Також визначали швидкість росту, SDS швидкості росту; KB, відставання KB, розраховували ІМТ.

Дефіцит росту визначали за перцентильними таблицями варіантів нормального росту. Дані таблиці створені за результатами вимірювання національної когорти дітей і підлітків з дня народження до кінцевого росту. Перцентилі росту і МТ (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.

Оцінку росту проводили за сигмальними відхиленнями, тобто в залежності від дефіциту росту, вираженого у сигмах (SD) – значення середнього квадратичного відхилення. За норму приймали проміжок від мінус 1 до плюс 1 SD, а саме $M \pm 1$ SD. Затримку фізичного розвитку діагностували, якщо проміжок складав 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/суворому відставанню в рості згідно класифікації BOO3 [280].

Коефіцієнт стандартного відхилення (SDS) вказує скільки стандартних (сигмальних) відхилень становить різниця між середнім арифметичним і вимірюваним значенням. Розраховується SDS росту за формулою:

$$\text{SDS росту} = (X_1 - X_2) / \text{SD}$$

де X_1 – 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 з декількох показників росту, отриманих за період щонайменше 6 місяців. МТ хворих оцінювали за нормованими відхиленнями та порівнювали з ростовими показниками.

ІМТ вимірювали за формулою:

$$\text{ІМТ} = m/p^2$$

де m – маса тіла в кг; p – ріст в метрах.

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

КВ має важливе значення для комплексної оцінки росту. Ступінь дозрівання скелету оцінювали за допомогою рентгенологічного дослідження кісток лівої кисті. Оцінювали кількість і розмір епіфізарних зон росту; послідовність їхньої появи; розмір, щільність і форму кісток; ступінь закриття епіфізарних зон росту. Для визначення КВ використано атлас W.W. Greulich, S.P. Pyle [281].

Статевий розвиток оцінювали за J. M. Tanner [282]. У хлопчиків оцінювали стадії розвитку геніталій (G) і ступінь аксилярного (Ax) та лобкового (P) оволосіння; у дівчат – розвиток молочних залоз (Ma), аксилярне (Ax), лобкове (P) оволосіння; також з'ясували наявність або відсутність менструацій (Me), їхній характер і тривалість.

В разі підозри на наявність хромосомної патології визначали статевий хроматин і каріотип.

Лабораторні дослідження виконували 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 Ca, Ca²⁺, P 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 «GLOBALSCIENTIFIC» (США) на автоматичному аналізаторі серії GBGChemWell.

МРТ головного мозку виконували у разі потреби з метою виявлення патології турецького сідла, гіпоплазії гіпофіза, пухлини головного мозку, синдрому «порожнього турецького сідла». Згідно з Протоколом [283] МРТ

головного мозку обов'язково проводили перед початком призначення терапії препаратом рГР [284].

Рівні ТТГ, Т4 вільного досліджено імунорадіометричним методом за допомогою стандартних наборів (Immunotechkit, Чехія).

Рівні ГР, ППЧР-1 в плазмі крові (нг/мл) визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням наборів Immulite 2000 X3i (Siemens, США). Коливання рівнів ППЧР-1 у крові протягом дня досить незначні, тому достатньо одноразового (базального) визначення [285, 286].

Рівень греліну (Ghr) в сироватці крові визначали імунологічним методом імуноферментного аналізу (ІФА, ELISA) із використанням наборів фірми Elabscience Human GHRL (Ghrelin) ELISA Kit (China) з межами виявлення від 0,16 до 10 нг/мл, з чутливістю 0,1 нг/мл, та нормальними значеннями в межах від 0,5 до 4,1 нг/мл.

Діагностика СН ґрунтувалась на дослідженні фонового значення, піку викиду ГР на тлі фармакологічної стимуляції (табл. 2.3.1). За норму стимульованої секреції ГР при стандартних пробах вважали рівні 10 нг/мл та вище [287]. Часткову недостатність ГР вважали при піку викиду ГР під час стандартних проб від 7 до 10 нг/мл, при рівнях піка викиду ГР нижче 7 нг/мл вважали як повну СН згідно з протоколам лікування нанізму [288] та даних літератури [289]

Клінічними показаннями до проведення стимуляційних проб були: зниження швидкості лінійного росту (в середньому менше ніж 4 см за рік) та відставання в рості $\geq 2,0$ SD від нормального значення росту для відповідного віку і статі.

Таблиця 2.3.1

Фармакологічні стимуляційні проби, що використовували для оцінки соматотропної функції гіпофізу

Фарм. препарат	Механізм дії	Доза і метод введення	Дизайн забору крові (хвилини)	Побічні ефекти
Клонідин	Нейротрансмітер	0,15 мг/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 вегетосудинні розлади

Рівень 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 менше 20 нг/мл (менше 50 нмоль/л); недостатність віт D - 25 (OH)D - 21-29 нг/мл (51-75 нмоль/л); нормальний вміст віт D - 25 (OH)D 30-100 нг/мл (76-250 нмоль/л). Вміст 25(OH)D більше 100 нг/мл (більше 250 нмоль/л) розцінювали як надлишок віт D [290].

Рівень вітамін D - зв'язуючого глобуліну (BD-3Г) в сироватці крові визначали імунологічним методом сендвіч-імуноферментного аналізу (сендвіч-ІФА, Sandwich-ELISA) із використанням наборів фірми Elabscience Human DBP (Vitamin D Binding Protein) ELISA Kit (China) з межами виявлення 3,91 – 250 нг/мл, з чутливістю 2,35 нг/мл та нормативними показниками BD-3Г в межах 12,1 – 91,12 нг/мл.

Рівень ПТГ в сироватці крові визначали імунологічним методом сендвіч-імуноферментного аналізу (сендвіч-ІФА, Sandwich-ELISA) із використанням

наборів фірми Monobindinc. AccuBind® ELISA PTH Intact AccuBind ELISA Kits (The Netherlands) з межами виявлення 0,15 – 1000 пг/мл, з чутливістю 0,49 пг/мл. Нормальні показники ПТГ знаходяться в межах 10,4 – 66,5 пг/мл.

2.4 Молекулярно-генетичні методи дослідження

Геномну ДНК для молекулярно-генетичного дослідження виділяли з периферійної крові за допомогою комерційної тест-системи “Quick-DNA™UniversalKit” (ZymoResearch, USA) згідно з інструкцією виробника. Для визначення поліморфних варіантів TaqI T/C (rs731236), BsmI G/A (rs1544410) та ApaI A/C (rs7975232) гену VDR [291, 292, 293] і +1245 G/T (rs1800012) гену COL1A1 [294] використовували метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з наступним аналізом поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів (ПДРФ) за модифікованими протоколами з олігонуклеотидними праймерами виробництва «Metabion», Німеччина (табл. 2.4.1) та комерційним набором DreamTaqGreen PCR MasterMix («ThermoScientific», США).

Таблиця 2.4.1

Нуклеотидна послідовність праймерів для ПЛР

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

Пробірки з готовою ампліфікаційною сумішшю переносили в ампліфікатор «FlexCyclerBU» (AnalytikJena, Німеччина) для забезпечення відповідного температурного режиму ПЛР (табл. 2.4.2).

Таблиця 2.4.2

Температурні цикли ампліфікації фрагментів ДНК

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

Продукти ампліфікації фрагментів ДНК (амплікони) підлягали гідролітичному розщепленню за допомогою відповідних ендонуклеаз рестрикції виробництва «ThermoScientific», США (табл. 2.4.3) з дотриманням температурних умов виробника.

Таблиця 2.4.3

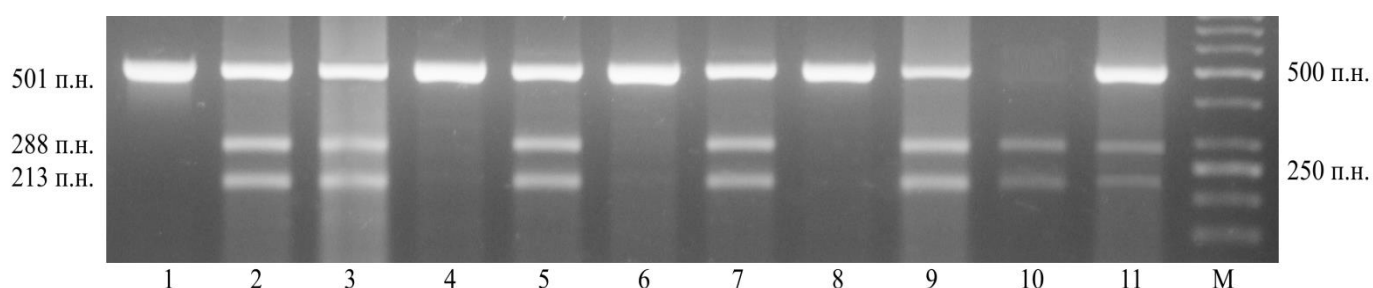
Ендонуклеази рестрикції та очікувані розміри рестрикційних фрагментів

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

Стан рестрикційних фрагментів генів аналізували в агарозному гелі («CleaverScientific», United Kingdom) з додаванням бромистого етидію в якості барвника. Для оцінки молекулярної ваги (табл. 2.5.3) використовували маркер GeneRuler 50 bpDNALadder («ThermoScientific», USA). Візуалізували розподіл

фрагментів у гелі за допомогою системи для горизонтального електрофорезу (MultiSubMidi, CleaverScientificLtd, UK) та здійснювали фотофіксацію (рис. 2.4.1-2.4.4).

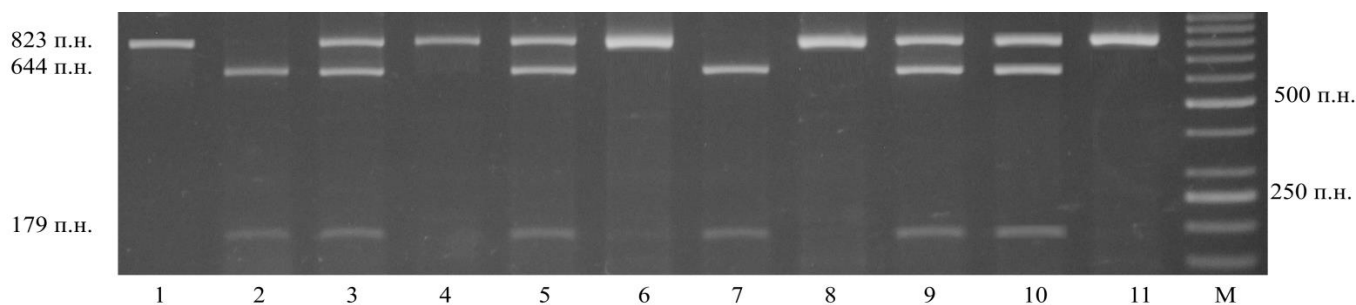
Гідролітичне розщеплення ампліконів поліморфного варіанту *ApaI* (rs7975232) гену *VDR* призводило до утворення фрагментів з молекулярною вагою 288 п.н. та 213 п.н., що відповідало генотипу *CC*. Якщо розмір фрагмента ампліфікованої ділянки ДНК після взаємодії з рестриктазою залишався незмінним (501 п.н.), реєструвався генотип *AA*. У гетерозигот (генотип *AC*) спостерігалися три згадані фрагменти одночасно (рис. 2.4.1).



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

Рис. 2.4.1 – Електрофореграма розподілу рестрикційних фрагментів поліморфізму *ApaI* (rs7975232) гену *VDR*

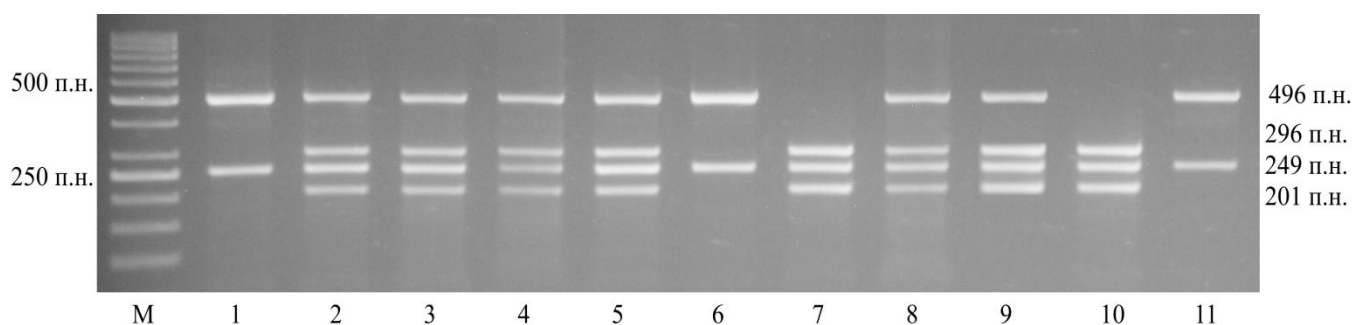
Для визначення поліморфного варіанту *BsmI* (rs1544410) гену *VDR* амплікони підлягали гідролітичному розщепленню за специфічним сайтом рестрикції, в результаті формувалися фрагменти з молекулярною вагою 644 п.н. та 179 п.н. - генотип *GG*. В результаті заміни в нуклеотидній послідовності *G* на *A* зникав сайт рестрикції, тому при генотипі *AA* ампліфікований фрагмент під дією рестриктази залишався незмінним (823 п.н.). У гетерозигот (генотип *GA*) спостерігалися всі види фрагментів: 823 п.н., 644 п.н. та 179 п.н. (рис. 2.4.2).



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

Рис. 2.4.2 – Електрофореграма розподілу рестрикційних фрагментів поліморфізму BsmI (rs1544410) гену VDR

Якщо під дією ферменту на амплікон TaqI (rs731236) гену VDR утворювалися фрагменти з молекулярною вагою 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. 2.4.3).

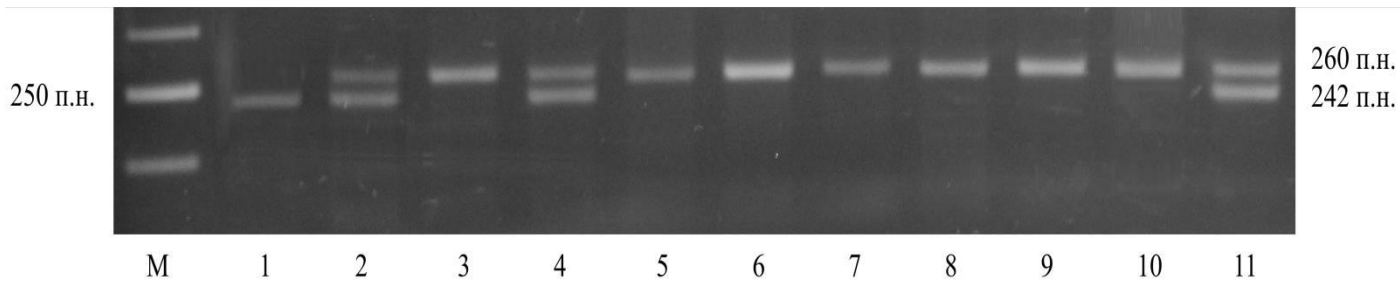


М – маркер молекулярної ваги, зразки 1, 6, 11 – генотип TT,
зразки 2-5, 8, 9 – генотип TC, зразки 7, 10 – генотип CC.

Рис. 2.4.3 – Електрофореграма розподілу рестрикційних фрагментів поліморфізму TaqI (rs731236) гену VDR

Якщо після гідролітичного розщеплення ампліконів поліморфного варіанту +1245G/T (rs1800012) гену COL1A1 утворювалися рестрикційні фрагменти з молекулярною вагою 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 з молекулярною вагою 260 п.н. та 242 п.н., що спостерігалися одночасно, вказували на генотип GT (рис. 2.4.4).



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

Рис. 2.5.4 – Електрофореграма розподілу рестрикційних фрагментів поліморфізму +1245G/T (rs1800012) гену COL1A1

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

Розподіл генотипів у групах хворих і здорових порівнювали за законом Харді-Вайнберга (χ^2) за формулою:

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

де p^2 – частота, з якою трапляються носії генотипу *TT*, $2pq$ – генотипів *ТС*, а q^2 – з генотипом *СС*.

Частоти алелів p_T і q_C розраховували за формулою:

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

n – кількість осіб з певним генотипом.

Розраховували відношення шансів (OR) за формулою:

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

a – наявність СН та наявність ознаки, що вивчається, b – наявність СН 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 [295]. 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 з 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), середнє відхилення (s) і помилки 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 $\leq 0,05$. В 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 $p < 0,05$.

Аналіз даних проводився методами варіаційної статистики з використанням програм SPSS 26,0 та R version 4.1.3 (2022-03-10). Дані представлялися у вигляді середніх значень при нормально розподілених рядах або у вигляді медіан з 25-м та 75-м перцентилями у випадку розподілу ряду, відмінного від нормального. Нормальність розподілів перевірялась за критерієм Колмогорова-Смирнова та Шапіро-Уїлка. Нормально розподіленими вважалися ряди, в яких критерій Шапіро-Уїлка був вище 0,05, а критерій Колмогорова-Смирнова не нижче нижньої границі вірогідності, яка становила 0,200. Для встановлення відмінностей між групами використовували тест множинних порівнянь Крускєла-Уоліса з поправкою Бонфероні. Після тесту Крускєла-Уоліса проводився пост-хок тест за критерієм Коновера-Імана з корекцією Бенджаміна-Хохберга. Відмінність між двома незв'язаними групами проводилась за критерієм Манна-Уїтні. 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 3

АУКСОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ, РІВНІ БАЗАЛЬНОГО І СТИМУЛЬОВАНОГО ГОРМОНУ РОСТУ, ІПЧР-1 ТА ВМІСТ ВІТАМІНУ D В ПЛАЗМІ КРОВІ ПАЦІЄНТІВ З СОМАТОТРОПНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

Обстежено 96 дітей (62 хлопчики, 64,58%) із СН препубертатного віку ($9,88 \pm 0,41$ роки), які перебували на обстеженні в відділі дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України».

Були враховані: стать та вік пацієнта, антропометричні дані, рівень віт D у крові (виключені літні місяці набору хворих), КВ, базальний та піковий рівні ГР на тлі стимуляційних тестів (клонідин, інсулін), рівні ІПЧР-1. Всі пацієнти перебували в стані еутиреозу.

3.1 Ауксологічні, гормональні показники, вміст 25(OH) D в сироватці крові дітей із соматотропною недостатністю в залежності від форми захворювання

Ізольована СН (група I) діагностована у 79 дітей (82,3%; 52 хлопчиків, 27 дівчат), більшість з них мали повну форму СН (44 дитини, 55,7%) (група Ia), часткову форму мали 35 дітей (44,3%, група Ib); МГН була визначена у 17 дітей (17,7%, 10 хлопчиків, 7 дівчат) (група II), серед них 4 пацієнти мали пангіпопітуїтаризм (дефіцит ГР, ТТГ, АКТГ, лютеїнізуючого та фолікулостимулюючого гормонів гіпофіза), 8 дітей – дефіцит ГР та ТТГ, 3 дитини – дефіцит ГР, ТТГ та АКТГ, 2 дитини – дефіцит ГР та гонадотропних гормонів гіпофіза) (таб. 3. 1.1).

У всіх обстежених спостерігали суттєве відставання в рості: Ht-SDS мінус ($2,41 \pm 0,10$). Коефіцієнт стандартного відхилення росту дітей з ІСН становив мінус ($2,39 \pm 0,10$), у дітей з МГН - мінус ($2,53 \pm 0,32$) ($p > 0,05$).

Ht-SDS становив у хлопчиків і дівчат при ІСН мінус ($2,31 \pm 0,12$) та мінус ($2,54 \pm 0,21$) відповідно, та при МГН мінус ($2,43 \pm 0,40$) та мінус ($2,66 \pm 0,61$), відповідно, вірогідно не відрізнявся ($p > 0,05$) (табл. 3.1.2).

Таблиця 3.1.1

Ауксологічні, гормональні показники, вміст 25(ОН) D в сироватці крові дітей з ізольованим дефіцитом ГР (група I) і МГН (група II).

Показники	Група I (n=79)	Група II (n=17)	Обидві групи (n=96)
Коефіцієнт стандартного відхилення росту Ht-SDS	-(2,39±0,10)	-(2,53±0,32)	-(2,41±0,10)
Маса тіла (кг)	25,31±1,13	33,03±5,22	26,68±1,31
ГР базальний рівень (нг/мл)	0,99±0,18	1,08±0,49	1,01±0,17
ГР (клонідиновий тест) (нг/мл)	5,94±0,30*	1,84±0,71*	5,33±0,32
ГР (інсуліновий тест) (нг/мл)	4,12±0,31	-	3,94±0,31
ІПЧР-1 (нг/мл)	95,41±6,27	63,8±17,56	89,69±6,08
Кістковий вік (роки)	7,58±0,43	7,66±1,45	7,60±0,43
25(ОН) D (нмоль/л)	70,26±4,74	63,03±8,67	68,98±4,17

Примітка: * – вірогідна різниця у порівнянні з аналогічним показником групи I ($p < 0,05$).

Маса тіла дітей з СН в цілому по групі становила 26,68±1,31 кг. Маса тіла у пацієнтів груп I та II вірогідно не відрізнялась і становила при ІСН 25,31±1,13 кг, при МГН 33,03±5,22 кг ($p > 0,05$), однак хлопчики з ІСН мали вірогідно більшу МТ, ніж дівчата (27,34±1,45 кг і 21,42±1,53 кг, відповідно; $p < 0,05$). При МГН маса тіла у хлопчиків і дівчат вірогідно не відрізнялась (36,68±7,08 кг та 27,83±8,51 кг, відповідно; $p > 0,05$). КВ в середньому становив 7,60±0,43 роки та вірогідно не відрізнявся в залежності від форми захворювання та статі ($p > 0,05$). Базальні (0,99±0,18 нг/мл) та пікові значення викиду ГР (клонідиновий тест 5,94±0,30 нг/мл; інсуліновий тест 3,94±0,31 нг/мл), а також вміст ІПЧР-1 (89,69±6,08 нг/мл) у всіх пацієнтів з СН були різко зниженими.

Пік викиду ГР (клонідиновий тест) у дітей групи II був вірогідно меншим, ніж у дітей з ІСН (1,84±0,71 нг/мл і 5,94±0,30 нг/мл відповідно; $p < 0,05$), однак обидва показники свідчили про наявність значного дефіциту ГР.

Стимульований викид ГР (клонідиновий тест, інсуліновий тест) у пацієнтів групи Іб був вірогідно вищим, ніж в осіб із повною ІСН ($7,98 \pm 0,29$ нг/мл і $4,24 \pm 0,30$ нг/мл, $5,39 \pm 0,52$ нг/мл і $3,77 \pm 0,32$ нг/мл відповідно; $p < 0,05$) Суттєвих статевих відмінностей не встановлено.

Таблиця 3.1.2

Ауксологічні, гормональні показники, вміст 25(ОН) D в сироватці крові дітей з ізольованим дефіцитом ГР (група І) і МГН (група ІІ) в залежності від статі пацієнтів (хлопці/дівчата).

Показники	Група І 52 хлопці/ 27 дівчата	Група ІІ 10 хлопці/ 7 дівчата
Коефіцієнт стандартного відхилення росту Ht-SDS	$-(2,31 \pm 0,12)$ / $-(2,54 \pm 0,21)$	$-(2,43 \pm 0,40)$ / $-(2,66 \pm 0,61)$
Маса тіла (кг)	$27,34 \pm 1,45$ / $21,42 \pm 1,53^*$	$36,68 \pm 7,08$ / $27,83 \pm 8,51$
ГР базальний рівень (нг/мл)	$1,10 \pm 0,23$ / $0,78 \pm 0,27$	$0,35 \pm 0,16$ / $2,39 \pm 1,24$
ГР (клонідиновий тест) (нг/мл)	$6,02 \pm 0,37$ / $5,78 \pm 0,54$	$1,14 \pm 0,46$ / $2,97 \pm 1,79$
ГР (інсуліновий тест) (нг/мл)	$4,07 \pm 0,37$ / $4,21 \pm 0,59$	-/-
ІПЧР-1 (нг/мл)	$97,75 \pm 8,47$ / $91,09 \pm 8,92$	$50,13 \pm 18,62$ / $83,32 \pm 35,88$
Кістковий вік (роки)	$7,86 \pm 0,54$ / $7,05 \pm 0,73$	$8,41 \pm 1,80$ / $6,4 \pm 2,78$
25(ОН)D, (нмоль/л)	$70,22 \pm 6,84$ / $70,77 \pm 4,63$	$50,17 \pm 5,35$ / $83,32 \pm 35,88$

Примітка: * – вірогідна різниця у порівнянні з аналогічним показником у хлопців цієї ж групи ($p < 0,05$).

Рівні ІПЧР-1 у пацієнтів з частковою і повною ІСН були знижені відносно реферативних значень та становили $103,17 \pm 10,17$ нг/мл і $88,95 \pm 7,75$ нг/мл відповідно; в середньому у пацієнтів групи І рівень ІПЧР-1 становив $95,41 \pm 6,27$ нг/мл (табл. 3.1.3).

Таблиця 3.1.3

Ауксологічні, гормональні показники, вміст 25(OH)D в сироватці крові дітей з повною (група Ia) і частковою (група Ib) формами ІСН.

Показники	Група Ia (n=44)	Група Ib (n=35)
Коефіцієнт стандартного відхилення росту Ht-SDS	-(2,34±0,11)	-(2,46±0,19)
Маса тіла (кг)	26,84±1,52	23,39±1,63
ГР базальний рівень (нг/мл)	0,94±0,22	1,06±0,30
ГР (клонідиновий тест) (нг/мл)	4,24±0,30*	7,98±0,29*
ГР(інсуліновий тест) (нг/мл)	3,77±0,32*	5,39±0,52*
ПЧР-1 (нг/мл)	88,95±7,75	103,17±10,17
Кістковий вік (роки)	7,92±0,58	7,14±0,65
25(OH)D (нмоль/л)	74,89±7,17	64,44±5,75

Примітка: * – вірогідна різниця у порівнянні з аналогічним показником групи Ia ($p < 0,05$).

Визначення вмісту 25(OH)D в сироватці крові дітей з СН показало наявність гіповітамінозу віт D як при ІСН ($70,26 \pm 4,74$ нмоль/л), так і при МГН ($63,03 \pm 8,67$ нмоль/л).

Вміст 25(OH)D в цілому по групі становив в середньому $68,98 \pm 4,17$ нмоль/л, що відповідало ступеню недостатності цього вітаміну. Важливо зазначити, що дефіцит або недостатність віт D спостерігали у переважної більшості пацієнтів з СН – відповідно у 33,33% (32 особи) та 31,25% (30 осіб). Таким чином у 62 дітей з 96 обстежених (64,55%) мав місце гіповітаміноз D (табл. 3.1.4).

Таблиця 3.1.4

Розподіл пацієнтів з ІСН (група I) і МГН (група II) залежно від вмісту вітаміну D.

Вміст вітаміну D	Група I (n=79)	Група II (n=17)	Обидві групи (n=96)
Дефіцит (<50 нмоль/л)	23(29,11%)	9(52,94%)	32(33,33%)
Недостатній (50-75 нмоль/л)	26(32,91%)	4(23,53%)	30(31,25%)
Нормальний (>75 нмоль/л)	20(25,32%)	1(5,88%)	21(21,88%)
Підвищений (>150 нмоль/л)	10(12,66%)	3(17,65%)	13(13,54%)

Встановлено наявність дефіциту або недостатності віт D у більшості пацієнтів групи II (52,94% та 23,53% відповідно), нормальний або підвищений рівень 25(OH)D спостерігали у чотирьох дітей. При ІСН гіповітаміноз D був присутнім у 62,02% дітей, нормальний вміст віт D спостерігали у 1/3 дітей (табл. 3.1.4). Таким чином, гіповітаміноз D мали 76,47% дітей з МГН та 62,02% дітей з ІСН, з перевагою в бік дефіциту в пацієнтів з МГН. Значний дефіцит віт D ($39,06 \pm 2,50$ нмоль/л) у пацієнтів з МГН асоціювався з нижчими показниками рівня ПЧР-1 ($82,93 \pm 30,16$ нг/мл) у порівнянні з вмістом ПЧР-1 при ІСН ($110,48 \pm 15,54$ нг/мл), однак не вірогідно (табл. 3.1.5).

Таблиця 3.1.5

Рівні 25(OH)D та ПЧР-1 в сироватці крові дітей з повною (група Ia) і частковою (група Ib) формами ІСН (група I) і МГН (група II) та дефіцитом вітаміну D ($M \pm m$).

Групи Groups	25(OH)D (нмоль/л)	ПЧР-1 (нг/мл)
I (n=79)	36,17±2,08	110,48±15,54
Ia (n=35)	37,27±2,95	85,82±18,51
Ib (n=44)	35,33±3,09	127,55±22,87
II (n=17)	39,06±2,50	82,93±30,16

Вірогідної різниці між вмістом 25(OH)D в сироватці крові хлопчиків та дівчат з ІСН або МГН не було визначено.

У пацієнтів із СН встановлена непараметрична позитивна кореляція між вмістом в крові віт D та ПЧР-1 (0,374, $p = 0,055$) (рис. 3.1.1);

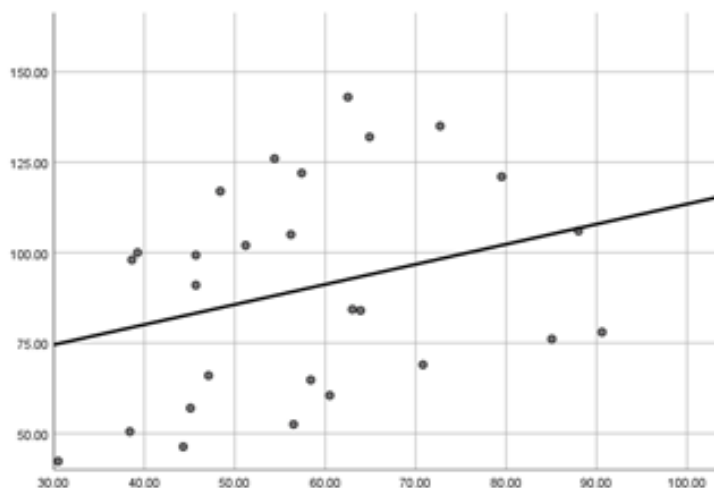


Рис. 3.1.1- Непараметрична позитивна кореляція між вмістом в крові віт D та ПЧР-1 у пацієнтів з соматотропною недостатністю

Зворотня кореляція встановлена між вмістом в крові віт D та кістковим віком (-0,311, $p=0,002$). Пряма кореляція встановлена між ПЧР-1 та піком викиду ГР на

тлі проби з клонідином (0,389, $p=0,000$); та ПЧР-1 з КВ (0,626, $p=0,002$). З кістковим віком був негативно слабо зв'язаний фоновий ГР (-0,220, $p=0,037$). Фоновий рівень ГР мав негативний кореляційний зв'язок помірної сили з КВ (0,732, $p=0,001$).

Кальцій сироватковий прямо корелював з кальцієм іонізованим у 53,2% випадків ($Spearman=0,532$, $p=0,000$). У пацієнтів з СН рівень пікового значення ГР на тлі проби з клонідином слабо позитивно корелював з кальцієм іонізованим (коефіцієнт кореляції 0,292, рівень вірогідності 0,025).

Показник відставання у зрості Ht-SDS показав слабкий прямий кореляційний зв'язок із КВ (0,260, $p=0,03$), кальцій сироватковий з кальцієм іонізованим та фосфором (0,731, $p=0,000$ та 0,289, $p=0,032$ відповідно).

В групі порівняння (пацієнти з ідіопатичною низькорослістю) встановлена пряма слабка кореляція між рівнем 25(OH)D та фоновим рівнем ГР: $\rho_{Spearman}=0,247$, $p=0,035$; між рівнем 25(OH)D та Ht-SDS: $\rho_{Spearman}=0,320$, $p=0,006$. Рівень ПЧР-1 в цій групі слабо негативно корелював із фоновим рівнем ГР – $\rho_{Spearman}=-0,343$, $p=0,003$ та високодостовірно та позитивно корелював з КВ: $\rho_{Spearman}=0,769$, $p=0,000$.

За допомогою непараметричного критерію Манна-Уїтні встановлено, що рівень ПЧР-1 в групі хворих на ПН був вірогідно вищим, ніж у групі з соматотропною недостатністю (медіана становила 122,5 нг/мл проти 82,9 нг/мл), показник ГР на тлі проби з клонідином був майже удвічі вищий (медіана 13,95 нг/мл проти 5,67 нг/мл відповідно), а відставання у зрості меншим мінус 2,05 проти мінус 2,2 в групі з СН. Решта показників між групами не відрізнялась.

Крім того, нами показаний прямий зв'язок між вмістом віт D і SDS ПЧР-1 у пацієнтів з двох груп порівняння – у пацієнтів зі ЗВУР та ідіопатичною низькорослістю.

Так, вміст віт D в плазмі крові дітей з ознаками ЗВУР в цілому по групі в середньому становив $51,05 \pm 3,35$ нмоль/л. Недостатність віт D встановлено у 16 обстежених (47%), а дефіцит віт D відмічений у 18 дітей (53%). Рівень віт D

вірогідно відрізнявся в залежності від форми ЗВУР. Так, у пацієнтів в групі з симетричною формою ЗВУР рівень віт D був суттєво нижчим і становив $44,1 \pm 3,2$ нмоль/л, а серед дітей з асиметричною формою - $54,2 \pm 2,56$ нмоль/л, $p < 0,05$.

Проведений нами кореляційний аналіз показав прямий зв'язок між вмістом віт D і SDS ІПЧР-1 ($r_{xy} = +0,45$, $p < 0,05$), ростом ($r_{xy} = +0,52$, $p < 0,05$) у дітей з симетричним типом ЗВУР (рис 3.1.1, рис. 3.1.2). У групі пацієнтів з асиметричним типом ЗВУР також виявлено прямий кореляційний зв'язок між рівнем віт D і SDS ІПЧР-1 ($r_{xy} = +0,36$, $p < 0,05$), ростом ($r_{xy} = +0,38$, $p < 0,05$).

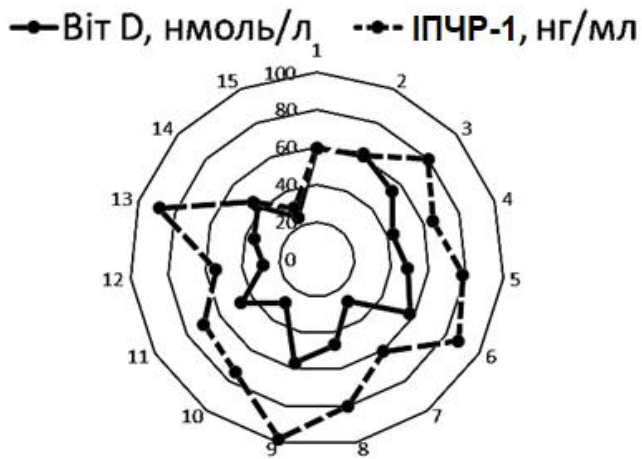


Рис.3.1.1— Кореляційний взаємозв'язок між рівнем віт D і ІПЧР-1.

Примітка.— $p < 0,05$, $r_x = +0,45$.

—●— Віт D, нмоль/л -●- Ріст, см

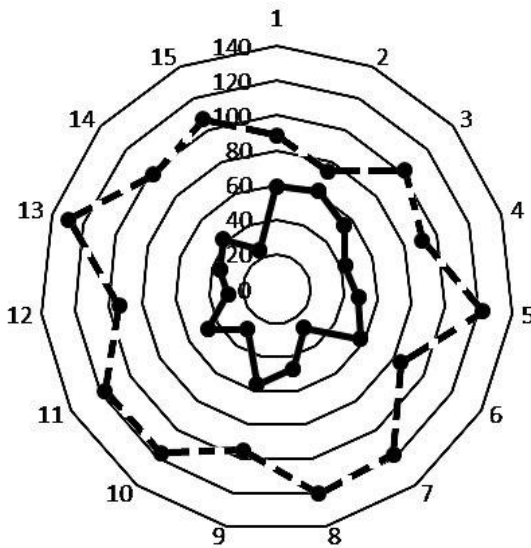


Рис. 3.1.2 – Кореляційний взаємозв'язок між рівнем віт D і зростом.

Примітка. – $p < 0,05$, $r_x = +0,52$.

Таким чином, встановлено, що у дітей, які страждають на СН, у більшості випадків (64,55%) мав місце гіповітаміноз D; дефіцит віт D спостерігався у 33,33%, недостатність віт D – у 31,25% пацієнтів. Гіповітаміноз D спостерігався частіше у пацієнтів з МГН (76,47%) ніж у пацієнтів з ізольованим дефіцитом ГР (62,02%) внаслідок більшої частки осіб з дефіцитом віт D (52,94%). Більшість пацієнтів з МГН мали дефіцит віт D (52,94%). При МГН на тлі значного дефіциту віт D спостерігався вірогідно ($p < 0,05$) менший пік стимульованого викиду ГР.

В групах порівняння (пацієнти зі ЗВУР та пацієнти з ПН) також встановлений прямий зв'язок між рівнем 25(OH)D та ПЧР-1, рівнем 25(OH)D і фоновим рівнем ГР, рівнем 25(OH)D та Ht-SDS, що також підтверджує взаємозв'язок віт D з віссю ГР/ПЧР-1 у пацієнтів з низькорослістю.

3.2 Корелятивні взаємовідносини між досліджуваними показниками в залежності від рівня вітаміну D у пацієнтів з соматотропною недостатністю

Пацієнти з СН були розділені на чотири групи в залежності від рівнів віт D відповідно до рекомендацій Міжнародного товариства ендокринологів (2011): дефіцит віт D в крові - 25(OH)D менше 20 нг/мл (менше 50 нмоль/л);

недостатність віт D – 25(OH)D – 21-29 нг/мл (51-75 нмоль/л); нормальний вміст віт D – 25(OH)D 30-40 нг/мл(76-100 нмоль/л). Вміст 25(OH)D більше 40 нг/мл (більше 100 нмоль/л) розцінювали як надлишок віт D [290].

Не встановлено вірогідної різниці між наступними показниками в залежності від вмісту віт D: Ht-SDS, кальцій сироватковий, кальцій іонізований, фосфор, креатинін, сечовина, стимульований рівень ГР на тлі проби з клонідином.

У групі пацієнтів, які мали вміст з віт D вище 100 нмоль/л рівень фонового ГР був вірогідно вище, ніж у групі з дефіцитом віт D та у групі з недостатністю віт D ($1,53 \pm 0,49$; $0,96 \pm 0,30$; $0,53 \pm 0,12$, відповідно $p < 0,01$).

Проведений регресійний аналіз лінійної залежності показав наступне:

У групі пацієнтів з соматотропною недостатністю, які мали *нормальний вміст* віт D, виявлено лінійну залежність між рівнем сечовини та Ht-SDS – коефіцієнт детермінації R^2 становив 0,441 при рівні вірогідності $p = 0,002$. (рис.3.2.1)

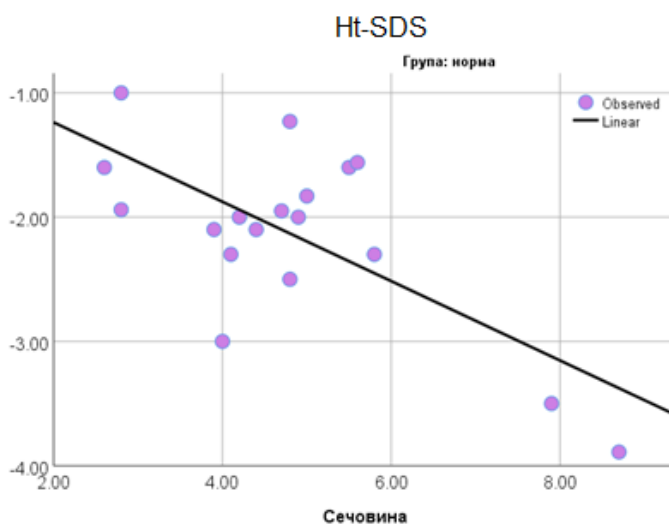


Рис. 3.2.1 – Лінійна залежність рівня сечовини від Ht-SDS в групі з нормальним вмістом віт D.

Ht-SDS також був зв'язаний, прямо пропорційно, з кістковим віком – у 17,3% обстежених пацієнтів спостерігалась лінійна залежність ($R^2 = 0,173$, $p = 0,035$). (рис. 3.2.2)

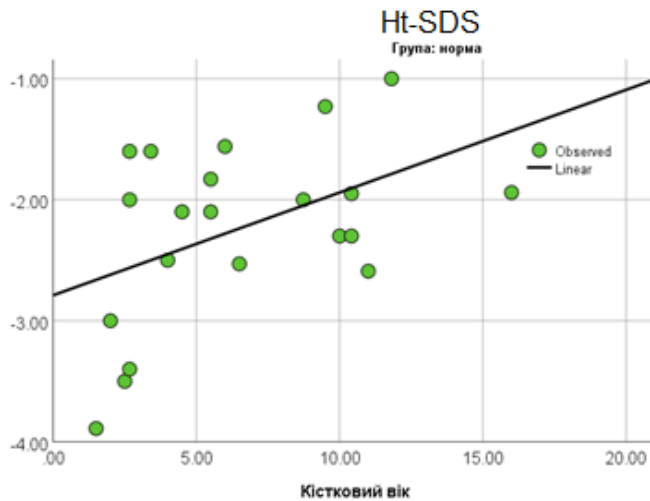


Рис. 3.2.2 – Лінійна залежність кісткового віку від Ht-SDS в групі з нормальним вмістом віт D.

Прямо пропорційна лінійна залежність також виявлена між Ht-SDS та ІПЧР - 1 – коефіцієнт детермінації $R^2=0,164$, $p=0,043$. Залежність справедлива для 16,4 % пацієнтів групи. (рис.3.2.3)

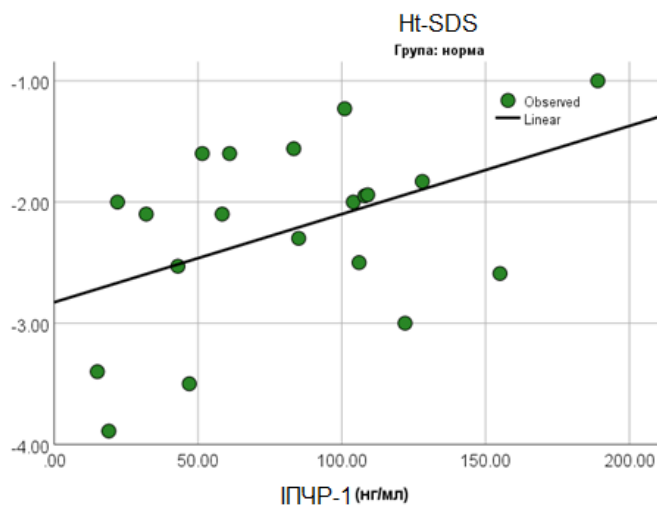


Рис. 3.2.3 – Лінійна залежність рівня ІПЧР-1 від Ht-SDS в групі з нормальним вмістом віт D.

Помірний прямий лінійний зв'язок також підтверджено між рівнем ІПЧР-1 та кістковим віком ($R^2=0,344$, $p=0,002$). (рис. 3.2.4)

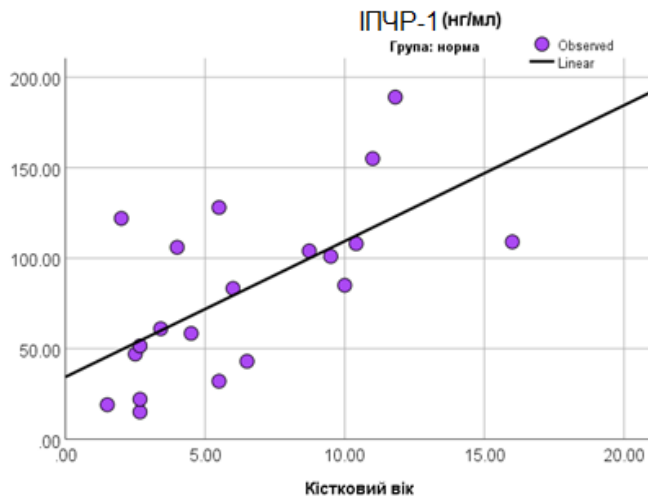


Рис. 3.2.4 – Лінійна залежність кісткового віку від ІПЧР-1 в групі з нормальним вмістом віт D.

Інших взаємозв'язків в групі нормального надходження вітD не встановлено.

У дітей з соматотропною недостатністю та *дефіцитом віт D* встановлений слабкий зв'язок між кістковим віком та Ht-SDS ($R^2=0,124$, $p=0,037$) (рис. 3.2.5); незначна лінійна залежність між ІПЧР-1 та кістковим віком ($R^2=0,155$, $p=0,018$). (рис. 3.2.6)

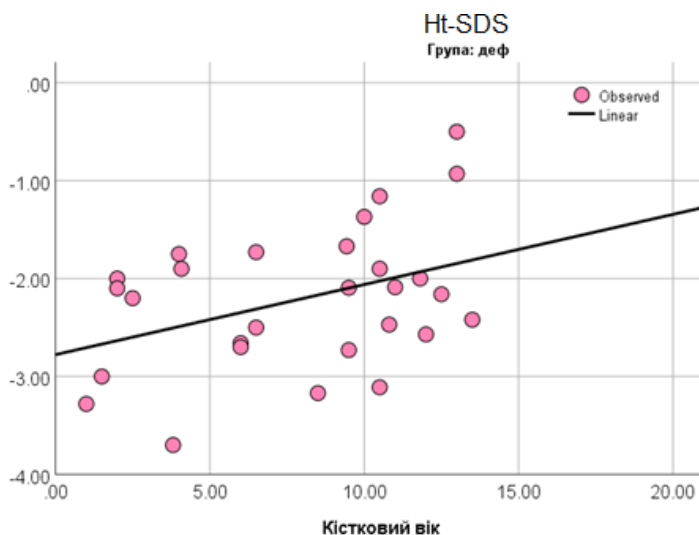


Рис. 3.2.5 – Лінійна залежність кісткового віку від показників Ht-SDS в групі з дефіцитом віт D

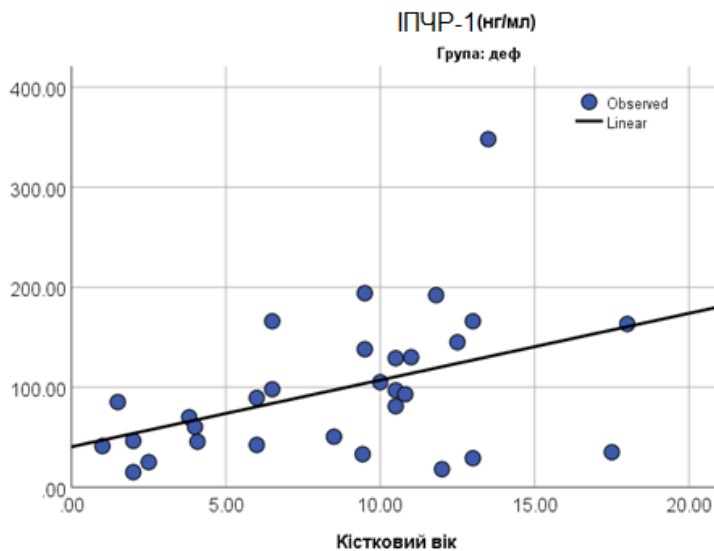


Рис. 3.2.6 – Лінійна залежність кісткового віку від ІПЧР-1 в групі з дефіцитом віт D

Потужна взаємозалежність між ІПЧР-1 та кістковим віком встановлена у пацієнтів з СН та недостатністю віт D – коефіцієнт детермінації становив 0,555 та мав високу вірогідність $p=0,000$. (рис. 3.2.7)

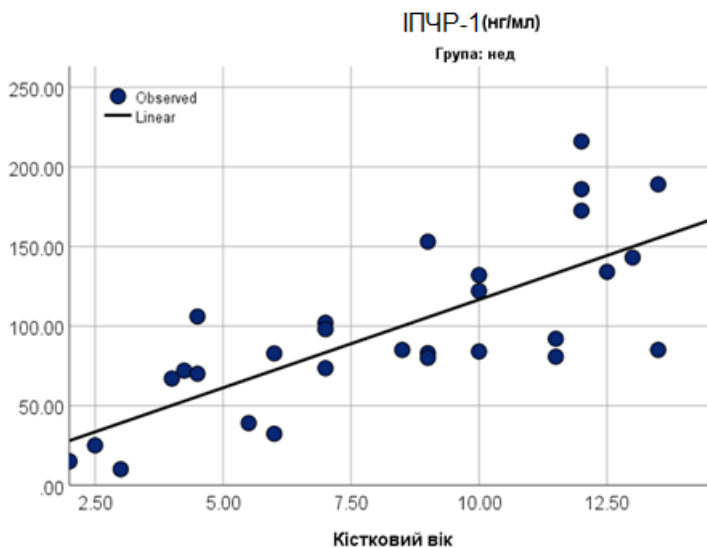


Рис. 3.2.7 – Лінійна залежність ІПЧР-1 від показників кісткового віку в групі пацієнтів з недостатністю віт D

У пацієнтів з СН та вмістом віт D ≥ 100 нмоль/л встановлена лінійна залежність, підтверджена нормальністю розподілу залишків, між 25(OH)D та кістковим віком – $R^2=0,247$, $p=0,048$. (рис 3.2.8)

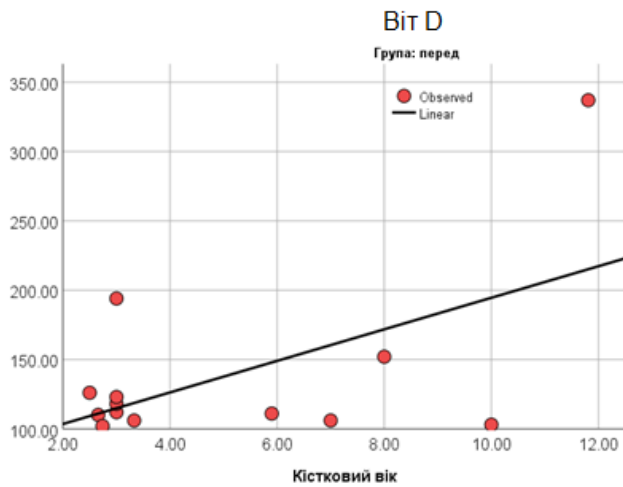


Рис. 3.2.8 – Лінійна залежність показників 25(OH)D від кісткового віку в групі пацієнтів із рівнем віт D > 100 нмоль/л

Таким чином, за наявності недостатності віт D у дітей з соматотропною недостатністю встановлена потужна лінійна залежність між ПЧР-1 та кістковим віком, при дефіциті віт D – ще й слабкий зв'язок між кістковим віком та Ht-SDS. При високому вмісті віт D має місце лінійна залежність між 25(OH)D та кістковим віком пацієнта. Нормальний вміст віт D асоційований з прямо пропорційним зв'язком Ht-SDS з кістковим віком; Ht-SDS та ПЧР-1; помірним прямим лінійним зв'язком ПЧР-1 та кістковим віком.

Результати власних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Большова О. В., Кваченюк Д. А., Ризничук М. О. 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 О. В., Музь Н. М., Кваченюк Д. А., Ризничук М. О. 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 О. В., Спринчук Н. А., Кваченюк Д. А., Музь Н. М., Ризничук М. О., Лукашук І. В., Маліновська Т. М., Самсон О. Я., Вишневська О. А., Пахомова В. Г. (2022). Взаємозв'язок системи гормон росту/інсуліноподібний чинник рост у-1 та вітаміну D у дітей із низькорослістю. Репродуктивна ендокринологія. 1-2: 35-38.doi: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2022.63.34-38>.
 4. Вишневська О. А., Кваченюк Д. А. Рівень вітаміну D в плазмі крові дітей з порушенням росту внаслідок дефіциту гормону росту. IX З'їзд ендокринологів України, Харків, 19-22 листопада 2019:30-1.
 5. Кваченюк Д. А., Большова О. В., Вишневська О. А. Рівень 25-гідроксикальциферолу (25(OH)D) у дітей з низькорослістю. IX З'їзд ендокринологів України, Харків, 19-22 листопада 2019:38-9.
 6. Большова О. В., Ризничук М. О., Кваченюк Д. А. 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.

РОЗДІЛ 4

ВИВЧЕННЯ МОЖЛИВОГО ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ МІЖ ГРЕЛІНОМ, ВІТАМІНОМ D, ВІТАМІН D-ЗВ'ЯЗУЮЧИМ ГЛОБУЛІНОМ, ПАРАТГОРМОНОМ, ПЧР-1, ФОНОВИМ ТА СТИМУЛЬОВАНИМ РІВНЯМИ ГР ТА Ht-SDS І КІСТКОВИМ ВІКОМ У ДІТЕЙ З СОМАТОТРОПНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

Метою нашого дослідження стало визначення вмісту греліну у хворих на соматотропну недостатність та його можливий взаємозв'язок з деякими гормональними та ауксологічними показниками в одних і тих самих пацієнтів з СН.

Грелін є одним із найсильніших відомих стимуляторів секреції ГР [296, 297]. Грелін, ГР і ПЧР-1 є трьома важливими складовими соматотропної вісі; однак між ними є численні відмінності, що стосуються джерела виробництва, моделі секреції, способу їх впливу на процеси росту та метаболізму. Відносини між ними дуже складні, особливо в умовах дефіциту ГР та порушеному віт D-статусі.

Для аналізу можливих зв'язків між рівнями Ghr, віт D, VD-3Г, ПТГ, ПЧР-1, стимульованим викидом ГР на тлі тесту з клонідином та Ht-SDS обстежено група з 26 пацієнтів віком від 4 роки 10 міс до 13 років 11 міс (середній вік $10,46 \pm 0,56$ роки), 20 хлопчиків ($10,27 \pm 0,67$ роки) та 6 дівчаток ($11,09 \pm 1,16$ роки); з ізольованою формою захворювання - 22 особи, з МГН - 4 особи. У пацієнтів з МГН, крім недостатності ГР, спостерігали у всіх недостатність ТТГ, у 1 – недостатність АКТГ, у 1- недостатність АКТГ та вазопресину. Середній ріст пацієнтів становив $127,03 \pm 3,31$ см, середня МТ - $28,34 \pm 2,04$ кг.

Вміст греліну в плазмі крові у 26 пацієнтів із СН становив $2,97 \pm 0,34$ нг/мл, що знаходилось в межах реферативних значень та вірогідно не відрізнялось від показників осіб контрольної групи ($p > 0,05$). Медіана (МЕ) становила 2,335 зі значеннями від 1,725 до 4,3425 нг/мл. Показники Ghr у дітей при ізольованій СН та МГН практично не відрізнялись та становили відповідно $3,05 \pm 0,39$ нг/мл та $2,4 \pm 0,76$ нг/мл ($p > 0,05$).

Середні показники Ghr відповідали реферативним нормам з найнижчим значенням Ghr загалом по групі 0,67 нг/мл. Однак, у 7 дітей (26,9%) із СН рівень Ghr перевищував вищу межу норми (4,10 нг/мл) та був на рівні 7,52 нг/мл.

Вміст 25(OH)D в плазмі крові тих же самих пацієнтів становив в цілому по групі $58,57 \pm 4,55$ нмоль/л (ME=56,67) зі значеннями від 39,88 до 69,99 нмоль/л, що відповідало ступені недостатності віт D. У 10 пацієнтів (38,46%) виявлений дефіцит віт D (<50 нмоль/л) з показниками від 22,59 до 48,10 нмоль/л. Недостатність віт D встановлена у 12 пацієнтів (46,15%), нормальний вміст 25(OH)D у 2 дітей (7,69%), у 2 осіб (7,69%) вміст 25(OH)D в плазмі крові становив 105 та 106 нмоль/л. Таким чином, у більшості пацієнтів цієї групи (22 особи, 81,61%) спостерігали гіповітаміноз D.

Встановлено, що середній рівень VD-3Г в плазмі крові у дітей з соматотропною недостатністю в цілому по групі становив $100,17 \pm 10,49$ нг/мл. Показники VD-3Г у дітей при ізольованій СН та МГН практично не відрізнялись ($p > 0,05$) та становили відповідно $96,01 \pm 12,32$ нг/мл та $117,61 \pm 23,58$ нг/мл. Середні показники VD -3Г перевищували реферативні норми на 9,93%. Загалом по групі у 2 дітей показник VD-3Г був нижче за референтні значення, у 15 дітей був вище референтних значень (12,10-91,12 нг/мл).

Встановлено, що середній рівень ПТГ в плазмі крові у дітей з соматотропною недостатністю в цілому по групі становив $31,98 \pm 4,10$ пг/мл. Показники ПТГ у дітей при ізольованій СН та МГН практично не відрізнялись ($p > 0,05$) та становили відповідно $33,15 \pm 4,72$ пг/мл та $25,81 \pm 8,12$ пг/мл. Середні показники ПТГ не перевищували реферативні норми. У 1 дитини рівень ПТГ був нижче за референтні значення, а у 2 дітей - вище (10,4 - 66,5 пг/мл).

Таблиця 4.1

Медіана та середні значення показників у пацієнтів із соматотропною недостатністю

Показник	N	ME [25P – 75P]	M±m
Віт D зв'язуючий глобулін	26	102,985 [50,83-144,1275]	100,17±10,49
25(OH)D	26	56,67 [39,88-69,99]	58,57±4,55
ПЧР-1	26	98,65 [48,45-154,75]	100,63±12,26
ГР фоновий	26	0,22 [0,10-0,73]	0,60±0,22
ГР (Проба з клонідином)	26	9,17 [1,67-15]	9,57±1,59
Ht-SDS	26	-2,12 [-2,64-1,7975]	-2,22±0,15
Грелін	26	2,34 [1,725-4,3425]	2,97±0,34
Паратгормон	26	32,31 [14,75– 42,02]	31,98±4,02
Кістковий вік	26	8,50 [6,0-11,0]	8,19±0,62
Холестерин	19	4,31 [3,9-4,9]	4,55±0,25
Креатинін	19	58 [50,0-68,0]	58,47±3,02
Кальцій сироватки	20	2,41 [2,35-2,47]	2,42±0,02
Кальцій іонізований	19	1,20 [1,18-1,25]	1,21±0,01
Фосфор	15	1,47 [1,36-1,52]	1,48±0,04
Сечовина	18	4,60 [3,9-5,5]	4,67±0,26

Нами не виявлено прямої/зворотної кореляції між рівнем Ghr та вмістом 25(OH)D, однак, встановлена зворотна кореляція між рівнем Ghr та BD-3Г ($r_{\text{Pearson}} = -0,676$, $p=0,000$). Між рівнем Ghr та BD-3Г була встановлена непараметрична негативна кореляція Спірмена ($0,731$, $p=0,000$). Згідно з результатами регресійного аналізу доведено пряму лінійну залежність між рівнем Ghr та BD-3Г, коефіцієнт детермінації R^2 становив $0,423$ на рівні вірогідності $p=0,000$ (рис. 4.1). Рівняння лінійної регресії має вид: $\hat{y} = 163,870 - 21,972 * \text{грелін}$.

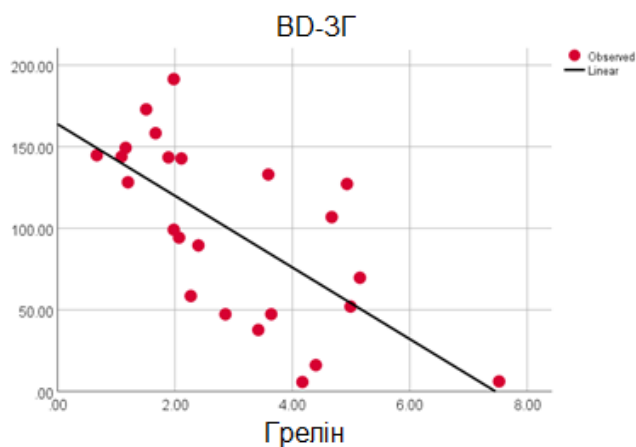


Рисунок 4.1 – Лінійна залежність між рівнями греліну та BD-3Г

При проведенні кореляційного аналізу встановлено наявність прямого кореляційного зв'язку між вмістом Ghg та рівнем ІПЧР-1 (за Спірменом =0,424, $p=0,039$, рис. 4.2.).

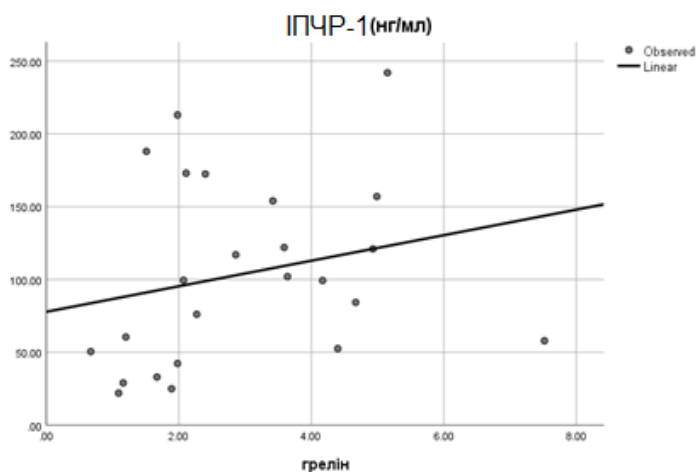


Рисунок 4.2 – Кореляційна залежність між греліном та рівнем ІПЧР-1

Слабкий прямий зв'язок встановлено між рівнем Ghg та фоновим рівнем ГР – ($R^2=0,226$, $p=0,015$). (рис. 4.3)

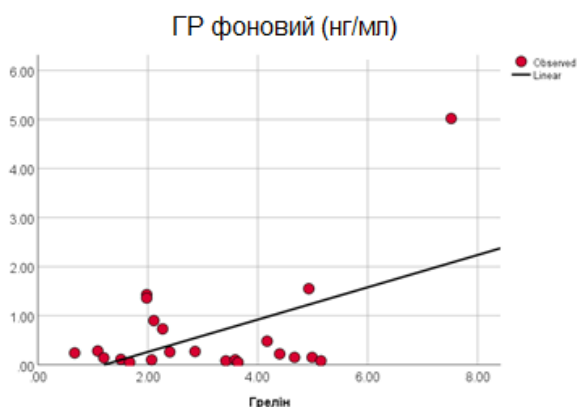


Рисунок 4.3 – Лінійна залежність між греліном та фоновим рівнем гормону росту

Рівень Ghg в крові прямо асоціювався з рівнем ГР на тлі клонідинової проби ($\rho_{\text{Spearman}} = 0,543$, $p = 0,006$). Дуже слабкою, але вірогідною з нормально розподіленими залишками моделі було встановлено залежність між рівнем Ghg та рівнем ГР на тлі тесту з клонідином – лише в 14,9% ($R^2 = 0,149$, $p = 0,012$). Рівняння регресії: $\hat{y} = 3,779 + 2,110 * \text{грелін}$ (рис. 4.4.)

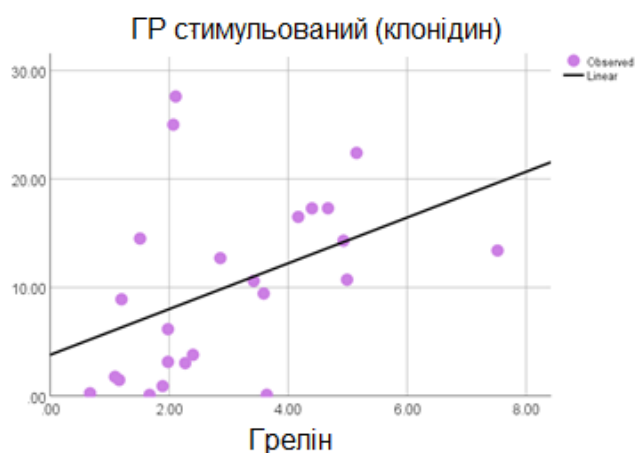


Рисунок 4.4 – Залежність між рівнем греліну та рівнем ГР на тлі тесту з клонідином

Між рівнем в крові Ghg та рівнем паратгормону кореляції не встановлено – $\rho_{\text{Spearman}} = 0,173$, $p = 0,420$.

Рівень Ghg та рівень сечовини показали прямий кореляційний зв'язок ($\rho_{\text{Spearman}} = 0,583$, $p = 0,018$).

Негативна кореляція встановлена між 25(OH)D та Ht-SDS ($r_{\text{Pearson}} = -0,422$, $p=0,032$). Залежність між рівнем 25(OH)D та відставанням у зрості Ht-SDS носила хоча й незначний, але вірогідний негативний лінійний характер, що свідчить про наявний вплив віт D на процеси росту дитини R^2 становив 0,178 при рівні значущості $p=0,033$. Регресійне рівняння має вигляд $\hat{y}=30,340-12,692 * \text{Ht-SDS}$. (рис. 4.5).

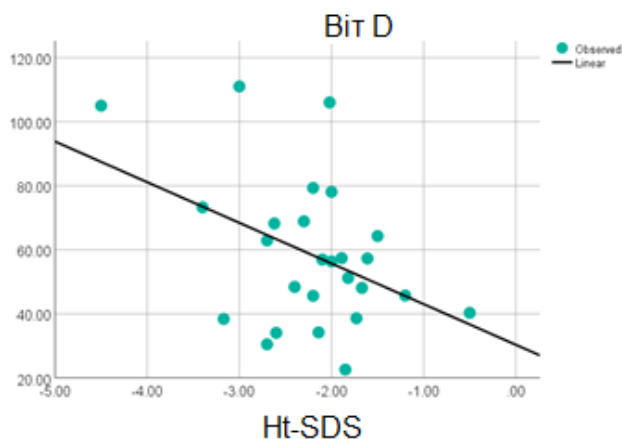


Рисунок 4.5 – Лінійна залежність між рівнем 25(OH)D та Ht-SDS

В цій групі пацієнтів встановлено прямий зв'язок між рівнем ГР на тлі тесту з клонідином ($\rho_{\text{Spearman}} = 0,557$, $p=0,003$) та рівнем ІПЧР-1 ($r_{\text{Pearson}} = 0,511$, $p=0,008$). Рівень ГР на тлі проби з клонідином був прямо лінійно пов'язаний з рівнем ІПЧР-1. Коефіцієнт детермінації становив 0,23 на рівні вірогідності $p=0,008$. (рис. 4.6)

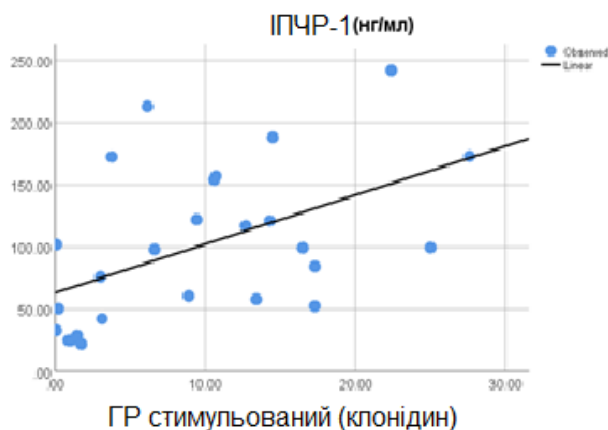


Рисунок 4.6 – Лінійна залежність між рівнем ГР на тлі тесту з клонідином та рівнем ІПЧР-1

На рівні тенденції був прямий зв'язок ППЧР-1 з креатиніном ($r_{\text{Pearson}}=0,466$, $p=0,055$; $\rho_{\text{Spearman}}=0,395$, $p=0,094$). Встановлений прямий зв'язок ППЧР-1 з сечовиною ($\rho_{\text{Spearman}}=0,583$, $p=0,018$). Фоновий ГР прямо корелював з рівнем сечовини ($\rho_{\text{Spearman}}=0,662$, $p=0,005$). Зворотна кореляція виявлена між ВД-ЗГ та сечовиною ($r_{\text{Pearson}}=-0,503$, $p=0,033$). Регресивний аналіз показав, що рівень ВД-ЗГ негативно лінійно пов'язаний з сечовиною – R^2 становив 0,207 на рівні вірогідності $p=0,033$. (рис 4.7)

На рівні тенденції виявлено негативну асоціацію рівня креатиніну з рівнем фонового ГР ($\rho_{\text{Spearman}}=-0,479$, $p=0,052$).

Кальцій сироватковий прямо корелював з кальцієм іонізованим ($r_{\text{Pearson}} = 0,867$, $p=0,000$; $\rho_{\text{Spearman}}=0,817$, $p=0,000$). Рівень в крові іонізованого кальцію негативно асоціювався з рівнем фосфору ($\rho_{\text{Spearman}} = -0,530$, $p=0,042$). Тенденція до негативного зв'язку спостерігалася між фосфором та кальцієм сироватковим ($\rho_{\text{Spearman}} = -0,513$, $p=0,051$).

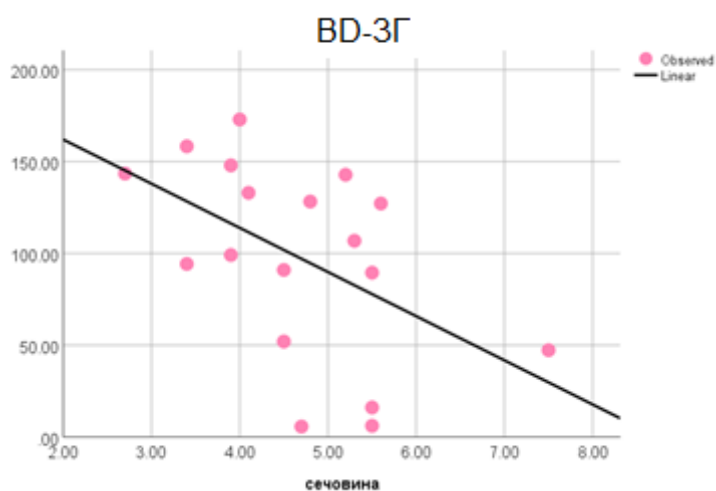


Рисунок 4.7 – Лінійна залежність між рівнем сечовини та віт D-зв'язуючим глобуліном.

Встановлено наявність прямого зв'язку ППЧР-1 з кістковим віком ($\rho_{\text{Spearman}} = 0,602$, $p=0,001$) (рис. 4.8.). Залежність між кістковим віком та ППЧР-1 мало

лінійний характер. Її можна описати формулою $\hat{y}=5,392+0,027 * \text{ІПЧР}$. R^2 становив 0,313 при рівні значущості $p=0,004$. (рис. 4.8.)

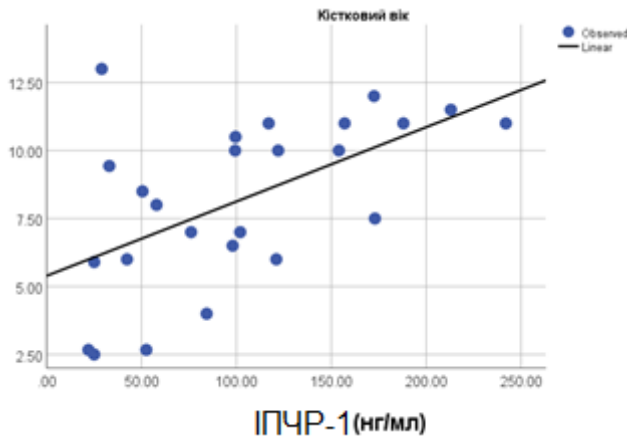


Рис. 4.8 – Лінійна залежність між ІПЧР-1 та кістковим віком

Прямий зв'язок був виявлений між рівнем ІПЧР-1 з рівнем паратгормону ($\text{rhoSpearman} = 0,512$, $p=0,009$) (рис. 4.9). Між цими показниками встановлено пряму причинно-наслідкову залежність у 24,3% випадків ($R^2=0,243$, $p=0,012$). Рівняння має вигляд: $\hat{y}=55,154+1,517 * \text{паратгормон}$.

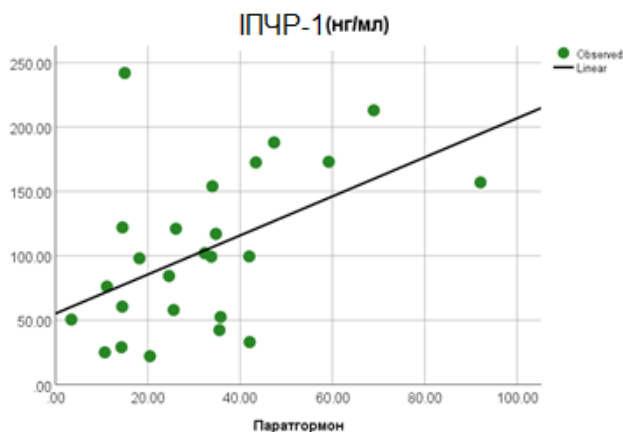


Рисунок 4.9 – Лінійна залежність між рівнем ІПЧР-1 та рівнем паратгормону

Таким чином, встановлено, що на тлі знижених показників фонового та стимульованого ГР, ІПЧР-1 та гіповітамінозу D (у більшості дітей) пацієнти із соматотропною недостатністю в середньому мають нормальні показники рівнів греліну, паратгормону, та підвищені показники VD-3Г. Однак, у 7 дітей (26,9%) рівень Ghr був вищим за реферативні значення.

Корелятивного зв'язку між рівнем греліну та віт D не виявлено, однак встановлена зворотна кореляція між рівнем Ghr та VD-3Г. Також не встановлено корелятивного зв'язку Ghr з рівнем паратгормону. Водночас, рівень Ghr прямо корелював з фоновим рівнями ГР та рівнем ІПЧР-1.

Пряма кореляція встановлена між рівнем ІПЧР-1 і кістковим віком, рівнем ІПЧР-1 і паратгормону, рівнем ІПЧР-1 та стимульованим рівнем ГР, рівнем ІПЧР-1 та рівнями креатиніну і сечовини у пацієнтів із соматотропною недостатністю. Рівень фонового ГР також має пряму кореляцію з рівнями креатиніну і сечовини. Разом з тим рівень VD-3Г має негативну кореляцію з сечовиною.

Результати власних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Кваченюк Д. А. «Взаємозв'язок між греліном, вітаміном D, вітаміном D– зв'язуючим глобуліном, паратгормоном, ІПЧР-1, гормоном росту, Іт-SDS і кістковим віком у дітей з соматотропною недостатністю», I Міжнародна науково-практичної конференції «Globalization of scientific knowledge: international cooperation and integration of sciences» (13.10.2023; Вінниця, Україна - Відень, Австрія), с 384-386
2. Вишнеvsька О. А., Кваченюк Д. А. Рівень вітаміну D в плазмі крові дітей з порушенням росту внаслідок дефіциту гормону росту. ІХ З'їзд ендокринологів України, Харків, 19-22 листопада 2019:30-1.
3. Большова О. В., Кваченюк Д. А., Ризничук М. О. 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.)

РОЗДІЛ 5

ВИЗНАЧЕННЯ ПОЛІМОРФІЗМІВ ГЕНА РЕЦЕПТОРА ВІТАМІНУ D ТА ГЕНУ КОЛАГЕНУ 1-ГО ТИПУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ СОМАТОТРОПНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

Ми мали змогу вивчити розподіл частот алелей та генотипів поліморфних локусів (rs1544410) BsmI, (rs731236) TaqI, (rs7975232) ApaI гена рецептора віт D, та поліморфізм гена колагену 1^{го} типу COL1A1+1245 G/T (rs1800012) у 28 дітей із соматотропною недостатністю (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Характеристика пацієнтів із соматотропною недостатністю та ідіопатичною низькорослістю

	Соматотропна недостатність (n-28)	Ідіопатична низькорослість (n-22)	Загальна група (n-50)
Стать х/д	21/7	18/4	39/11
Вік (роки)	10,86±0,61	10,68±0,72	10,78±0,45
Маса (кг)	30,29±2,65	27,55±1,95	29,08±1,68
Ht-SDS	-2,34±0,16	-2,15±0,12	-2,26±0,10
ГР фон (нг/мл)	0,54±0,12	0,71±0,23	0,62±0,12
ГР, проба з клонідином (нг/мл)	4,37±0,59*	14,97±1,08*	9,04±0,94
ІПЧР – 1 (нг/мл)	96,61±14,16	130,59±12,85	111,56±9,76
Вітамін D (нмоль/л)	53,99±3,67	55,97±3,99	54,84±2,63
Кістковий вік (роки)	8,39±0,74	8,58±0,73	8,48±0,51

*-різниця достовірна $p < 0,05$

Таблиця 5.2

Частота зустрічаємості певних генотипів досліджуваних поліморфізмів VDR BsmI, VDR TaqI, VDR ApaI та гену COLIA1 у пацієнтів із соматотропною недостатністю та ідіопатичною низькорослістю

	Соматотропна недостатність (n-28)	Ідіопатична низькорослість(n-22)	Загальна група (n-50)
VDR BsmI			
GA	15 (53,57%)	13 (59,09%)	28 (56%)
GG	7 (25%)	2 (9,09%)	9 (18%)
AA	6 (21,43%)	7 (31,82%)	13 (26%)
VDR TaqI			
TC	17 (60,71%)	17 (77,27%)	34 (68%)
TT	7 (25%)	2 (9,09%)	9 (18%)
CC	4 (14,29%)	3 (13,64%)	7 (14%)
VDR ApaI			
AC	20 (71,43%)	14 (63,64%)	34 (68%)
CC	1 (3,57%)	1 (4,55%)	2 (4%)
AA	7 (25%)	7 (31,81%)	14 (28%)
COLIA1			
GG	15 (53,57%)	15 (68,18%)	30 (60%)
TT	2 (7,14%)	-	2 (4%)
GT	11 (39,29%)	7 (31,82%)	18 (36%)

Встановлено, що у дітей із СН були присутні всі три поліморфізми гена VDR та поліморфізм COLIA1+1245 G/T (rs1800012).

Найчастіше у більшості пацієнтів із СН при поліморфізмі BsmI та при COLIA1 зустрічається алель G (78,57% та 92,86% відповідно). При поліморфізмі BsmI

носіями генотипу GA були 53,57% обстежених, а генотипу GG - 25%; при COL1A1- носіями генотипу GG були 53,57%, генотипу GT - 39,29% осіб. При поліморфізмі AраI домінував генотип AC (71,43%).

Цікавим є факт, що у всіх пацієнтів з генотипом GG в поліморфізмі BsmI спостерігалось поєднання тільки з генотипом TT в поліморфізмі VDR ТаqI. Така ж ситуація спостерігалась і у пацієнтів з ідіопатичною низькорослістю. Інші генотипи поліморфізмів VDR знаходились в різних комбінаціях між собою. Алель VDR BsmI GG, VDR ТаqI TT частіше зустрічався алель VDR BsmI GG, VDR ТаqI TT у пацієнтів із СН ніж у пацієнтів з ІПН (25% - 9,09%, відповідно).

У пацієнтів з СН частіше зустрічався варіант генотип AраI AC ніж у пацієнтів з ІПН (71,43% - 61,64% відповідно). Разом з тим у пацієнтів із СН рідше зустрічали варіант генотипу GG при COL1A1 ніж у пацієнтів з ІПН. (53,57% - 68,18%) (табл. 5.2).

При визначенні вмісту віт D в залежності від наявних алелів у пацієнтів із соматотропною недостатністю встановлено наявність гіповітамінозу D у всіх дітей (100%) – дефіцит при генотипах GG поліморфізму VDR BsmI ($45,59 \pm 9,63$ нмоль/л), TT при поліморфізмі ТаqI ($45,59 \pm 9,63$ нмоль/л), GT при поліморфізмі COL1A1 ($49,09 \pm 6,996$ нмоль/л); недостатність – за наявності інших генотипів (від $52,29 \pm 3,98$ нмоль/л при генотипі AC поліморфізмі AраI до $68,25 \pm 9,74$ нмоль/л при генотипі CC поліморфізмі ТаqI). Тобто, не встановлено взаємозв'язку між видом поліморфізму, наявністю певних алелів та рівнем віт D. Деяка різниця зафіксована тільки між рівнями віт D при генотипах GG и GA поліморфізму VDR BsmI ($p=0,060137$) (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Середні рівні вітаміну D у пацієнтів з певним алелем (нмоль/л)

	Соматотропна недостатність (n-28)	Ідіопатична низькорослість(n-22)
VDR BsmI		
GA	57±4,02	61,19±5,67
GG	45,59±9,63 (p<0.07)*	-
AA	56,26±10,30	50,5±6,71
VDR TaqI		
TC	54,10±4,11	56,93±5,05
TT	45,59±9,63	-
CC	68,25±9,74	-
VDR ApaI		
AC	52,29±3,98	60,21±5,30
CC	-	-
AA	60,8±9,89	50,5±6,71
COL1A1		
GG	57,17±4,75	58,57±4,67
TT	-	-
GT	49,09±7,01	50,78±8,15

* Примітка. GG і GA, p=0,060137

Не встановлено чіткої залежності від виду генотипу при різних поліморфізмах гена рецептора віт D та рівнями ІПЧР-1 в плазмі крові пацієнтів з СН та пацієнтів з ідіопатичною низькорослістю (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

Середні рівні ПЧР-1 у пацієнтів з певним алелем (нг/мл)

	Соматотропна недостатність (n-28)	Ідіопатична низькорослість (n-22)
VDR BsmI		
GA	84,39±15,74	135,9±18,72
GG	110,97±45,01	-
AA	110,42±28,17	127,04±24,04
VDR TaqI		
TC	85,55±14,33	131,69±14,73
TT	110,97±45,01	-
CC	118,5±41,13	-
VDR ApaI		
AC	95,39±18,27	134,55±17,34
CC	-	-
AA	109,79±23,49	127,04±24,04
COLIA1		
GG	82,23±15,57	118,66±14,73
TT	-	-
GT	103,62±29,04	156,16±25,62

Вивчення базального та стимульованого викидів ГР у пацієнтів із СН встановило наступне. Всі обстежені мали значне зниження базального рівня ГР незалежно від виду поліморфізму та наявних алелів (табл. 5.5). Хоча і були виявлені вірогідні відмінності в рівнях базального вмісту ГР у пацієнтів в залежності від виду генотипів при різних поліморфізмах, ми не спостерігали вірогідних відмінностей в рівнях пікових викидів ГР на тлі проведення стимуляційних проб у таких пацієнтів. Пік стимульованого викиду ГР в середньому становив від 3,50±0,78 нг/мл при генотипі GA BsmI VDR до 6,08±1,05 нг/мл при генотипі GG BsmI VDR та генотипі TT TaqI VDR. Поліморфізм гена

COLIA1 також супроводжувався вкрай низьким стимульованим викидом ГР - $3,44 \pm 0,75$ нг/мл при генотипі GG та $5,62 \pm 1,06$ нг/мл при генотипі GT.

У пацієнтів з ІПН базальний рівень ГР був суттєво вищим, ніж у пацієнтів з соматотропною недостатністю, та спостерігалась тенденція до більшого викиду ГР на клонідиновій пробі у пацієнтів з VDR BsmI GG та VDR TaqI TT.

Всі обстежені пацієнти із СН мали суттєве відставання в рості (табл. 5.5). Найзначніше відставання в рості спостерігалось у дітей з гомозиготними генотипами: GG та AA VDR BsmI ($-2,54 \pm 0,52$) та ($-2,73 \pm 0,27$), відповідно, TT та CC VDR TaqI ($-2,54 \pm 0,52$) та ($-2,77 \pm 0,37$), відповідно та GG COLIA1 ($-2,41 \pm 0,21$).

Таблиця 5.5

Середні відставання сигмального відхилення у пацієнтів з певним алелем

	Соматотропна недостатність (n-28)	Ідіопатична низькорослість (n-22)
VDR BsmI		
GA	$-2,09 \pm 0,17$	$-1,96 \pm 0,13$
GG	$-2,54 \pm 0,52$	-
AA	$-2,73 \pm 0,27$	$-2,45 \pm 0,26$
VDR TaqI		
TC	$-2,15 \pm 0,16$	$-2,06 \pm 0,14$
TT	$-2,54 \pm 0,52$	-
CC	$-2,77 \pm 0,37$	-
VDR ApaI		
AC	$-2,31 \pm 0,19$	$-1,99 \pm 0,12$
CC	-	-
AA	$-2,69 \pm 0,22$	$-2,45 \pm 0,26$
COLIA1		
GG	$-2,41 \pm 0,21$	$-2,27 \pm 0,14$
TT	-	-
GT	$-2,16 \pm 0,30$	$-1,9 \pm 0,21$

Ми провели порівняльний аналіз частоти зустрічальності різних поліморфізмів гена VDR та гену COL1A1 у дітей з низькорослістю (соматотропна недостатність та ідіопатична низькорослість), які мали низькі показники рівня віт D. Серед 50 пацієнтів з поліморфізмом гена VDR (пацієнти із соматотропною недостатністю та ідіопатичною низькорослістю), який кодує рецептор віт D, визначено кількість алелів для кожної мутації окремо (BsmI, TaqI, ApaI та гена COL1A1) з метою вивчення частоти зустрічальності кожного типу алеля при різних рівнях 25(OH)D, частоту їх поєднаної зустрічальності при цих формах низькорослості, можливого зв'язку кожної з алелів з відставанням у рості.

Абсолютна кількість типів поліморфізму викладена в таблиці 5.6.

Встановлено, що серед дітей із поліморфізмом TaqI з рівнем 25(OH)D < 50,0 нмоль/л генотип TC виявлений у 12 пацієнтів, CC – у одного та TT - у 7 пацієнтів. Ризик рівня 25(OH)D нижче 50 нмоль/л при порівнянні алелі TaqI TC, проти TaqI CC+TT OR=15,47 [1,93 – 124,30] (p<0,05). Тобто, генотип TaqI TC достовірно частіше зустрічався у пацієнтів з рівнем віт D нижче за 50 нмоль/л.

Встановлено, що серед дітей із поліморфізмом ApaI та рівнем 25(OH)D < 50,0 нмоль/л генотип AC виявлений у 13 пацієнтів, CC – у двох та AA - у 5 пацієнтів. Ризик рівня 25(OH)D нижче 50 нмоль/л при порівнянні алеля ApaI AC проти ApaI AA, CC встановлено AC проти AA+CC OR=8,43 [1,79 – 39,69] (p<0.05). Тобто наявність генотипу AC ApaI у 8,43 разу підвищувала шанси виявити низький рівень 25(OH)D < 50,0 нмоль/л.

Таблиця 5.6

Частота зустрічальності гіповітамінозу D у пацієнтів з низькорослістю і різними генотипами поліморфізмів віт D та гену COLIA1

	n	%, [95% ДІ]	Частота зустрічальності 25(ОН)D < 30 нмоль/л, абс.числа	Частота зустрічальності 25(ОН)D < 50 нмоль/л, абс.числа	χ-квадрат
VDR BsmI					
GA	28	56,00 [42,0 – 69,0]	1	8	χ ² = 12,40, p = 0,002
AA	13	26,00[15,0 – 39,0]	2	5	
GG	9	18,00[9,0 – 30,0]	2	7	
VDR TaqI					
CC	7	14,00[6,0 – 25,0]	0	1	χ ² = 33,68, p = 0,000
TC	34	68,00[54,0 – 79,6]	3	12	
TT	9	18,00[9,0 – 30,0]	2	7	
VDR ApaI					
AA	14	28,00[17,0 – 41,0]	2	5	χ ² = 31,36, p = 0,000
AC	34	68,00[54,0 – 79,6]	3	13	
CC	2	4,00[0,8 – 1,2]	0	2	
COLIA1					
GG	30	60,00[46,0 – 72,7]	1	10	χ ² = 23,68, p = 0,000
GT	18	36,00[23,78 – 49,78]	4	10	
TT	2	4,00[0,8 – 1,2]	0	0	

Примітка. Довірчі інтервали для пропорції розраховувались за критерієм Джефрі з допомогою пакета DescTools серед r (Jeffrey's Ciforproportion).

Таким чином, найчастіше у більшості пацієнтів із СН при поліморфізмі BsmI та при COLIA1 зустрічається алель G (78,57% та 92,86% відповідно); не встановлено взаємозв'язку між видом поліморфізму, наявністю певних алелів та рівнем віт D. Деяка різниця зафіксована тільки між рівнями віт D при генотипах GG і GA поліморфізму VDR BsmI ($p < 0.7$). Не встановлено чіткої залежності від виду генотипу при різних поліморфізмах гена рецептора віт D та рівнями ПЧР-1 в плазмі крові пацієнтів з СН та пацієнтів з ідіопатичною низькорослістю. Встановлений факт, що у всіх пацієнтів з генотипом GG в поліморфізмі BsmI спостерігалось поєднання тільки з генотипом TT в поліморфізмі VDR TaqI. Така ж ситуація спостерігалась і у пацієнтів з ідіопатичною низькорослістю. Інші генотипи поліморфізмів VDR знаходились в різних комбінаціях між собою. Наявність генотипу TC VDR TaqI має зв'язок середньої сили з низьким рівнем віт D в плазмі крові. Наявність генотипу AC ApaI у 8,43 раз підвищувала шанси виявити низький рівень віт D.

Результати власних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Большова О. В., Кваченюк Д. А., Ризничук М. О. 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 О. В., Ризничук М. О., Кваченюк Д. А., Спринчук Н. А., Лукашук І. В., Пахомова В. Г., Маліновська Т. М., Вишневська О. А., Самсон О. Я. Оцінка ризику розвитку соматотропної недостатності залежно від розподілу частот алелей і генотипів поліморфного локусу rs1544410 BsmI гена рецептора віт D. Сучасна педіатрія. 2023, 1(129):16-22. DOI: 10.15574/SP.2023.129.16.
3. Большова О. В., Ризничук М. О., Кваченюк Д. А., Спринчук Н. А., Лукашук І. В., Пахомова В. Г., Маліновська Т. М., Вишневська О. А., Самсон О. Я. Оцінка ризику розвитку соматотропної недостатності залежно від розподілу частот алелей і генотипів поліморфного локусу rs1544410 BsmI гена

- рецептора віт D. Сучасна педіатрія. 2023, 1(129):16-22. DOI: 10.15574/SP.2023.129.16.
4. Ryznychuk M, Bolshova O, Kvachenyuk D, Sprinchuk N, Malinovska T. Genetic features of children with idiopathic short stature. *Wiad Lek.* 2023;76(02):320-325. DOI: 10.36740/WLek202302111.
 5. Большова О. В., Ризничук М. О., Кваченюк Д. А.. Рівень вітаміну D у дітей із соматотропною недостатністю залежно від поліморфізму гена рецептора вітаміну D VDR BsmI. The 2nd International scientific and practical conference —Topical issues of modern science, society and education|| Proceedings of II International Scientific and Practical Conference, Kharkiv, 5-7 September 2021 р., С. 64–67.
 6. Большова О. В., Ризничук М. О., Кваченюк Д. А. 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.
 7. Ризничук М. О., Большова О. В., Кваченюк Д. А. Ідіопатична низькорослість у дітей: особливості обміну вітаміну D залежно від поліморфізму гена VDR рецептора вітаміну D II Scientific and Practical Internet Conference Development of naturalsciences as a basis of new achievements in medicine, Chernivtsi, Ukraine June 22, 2022 p115-116
 8. Ризничук М. О., Большова О. В., Кваченюк Д. А. Соматотропна недостатність у дітей: аналіз генотипу залежно від поліморфізму TaqI гена VDR рецептора вітаміну D, III науково-практична інтернет-конференція «Розвиток природничих наук як основа новітніх досягнень у медицині», Україна, Чернівці, 21 червня 2023 року, с 110-111.

РОЗДІЛ 6

ОЦІНКА РИЗИКУ РОЗВИТКУ СОМАТОТРОПНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ЗАЛЕЖНО ВІД РОЗПОДІЛУ ЧАСТОТ АЛЕЛІВ І ГЕНОТИПІВ ПОЛІМОРФНИХ ЛОКУСІВ ГЕНА РЕЦЕПТОРА ВІТАМІНУ D

Поліморфізми гена VDR асоційовані з багатьма ендокринними, автоімунними, онкологічними, серцево-судинними захворюваннями [290]. Ген рецептора віт D важливий для зростання людини, оскільки він опосередковує метаболічні шляхи, фосфорно-кальцієвий гомеостаз, які впливають на ріст. Не можна виключити участі поліморфізмів гена VDR в розвитку низькорослості у дітей, а саме – СН. Тому метою дослідження була оцінка ризику розвитку СН на основі вивчення розподілу частот алелів та генотипів поліморфних локусів (rs1544410) BsmI, (rs731236) TaqI, (rs7975232) ApaI гена рецептора віт D та поліморфізм гена колагену 1-го типу COL1A1+1245 G/T (rs1800012).

6.1 Оцінка ризику розвитку соматотропної недостатності залежно від розподілу частот алелів і генотипів поліморфного локусу rs1544410 BsmI гена рецептора вітаміну D

Обстежено 22 дитини (17 хлопчиків, 77,3%) із СН (середній вік $10,47 \pm 3,21$ років), які перебували на обстеженні в відділі дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України».

Ізольована СН встановлена у 16 дітей (72,7%), з них – повна форма діагностована у 6 дітей (37,5%), часткова форма – у 10 дітей (62,5%). МГН була визначена у 6 дітей (27,3%), серед них – 2 пацієнти мали пангіпопітуїтаризм, 3 дітей – дефіцит ГР та ТТГ, 1 дитина – дефіцит ГР та гонадотропних гормонів гіпофіза.

BsmI поліморфізму гена VDR (rs1544410) визначали за допомогою методу ПЛР з наступним аналізом довжини рестрикційних фрагментів при виявленні їх шляхом електрофорезу в агарозному гелі.

Для BsmI VDR в досліджуваній популяції (22 особи) встановлений наступний розподіл частот генотипів в залежності від форми СН. Найчастіше у дітей як з ізольованою, так і з МГН зустрічався генотип GA (43,8% та 83,3% відповідно); при ізольованій СН носіями генотипу GA були, головним чином, хлопці (5 осіб із 7 носіїв), при множинній формі захворювання генотип GA також встановлений, головним чином, у пацієнтів чоловічої статі (4 особи з п'яти, які мали алель GA). Генотип GG не був присутній в жодного пацієнта з МГН, разом з тим він зустрічався у 1/3 пацієнтів з ізольованою СН. У більшості пацієнтів чоловічої статі переважав був генотип GA. (табл. 6.1.1)

Таблиця 6.1.1

Розподіл частот генотипів поліморфного локусу rs1544410 BsmI гена рецептора вітаміну D (VDR) у дітей залежно від статі пацієнтів та форми соматотропної недостатності

Стать	GA	GG	AA
Хлопці	10 (58,8 %)	4 (23,5 %)	3 (17,7 %)
Дівчата	2 (40 %)	1 (20 %)	2 (40 %)
Всього	12 (54,6 %)	5 (22,7 %)	5 (22,7 %)
Соматотропна недостатність			
Ізольована (n=16)	7 (43,8 %)	5 (31,3 %)	4 (25 %)
Множинна гіпофізарна недостатність (n=6)	5 (83,3 %)	0 (0 %)	1 (16,7 %)

Аналіз розподілення частот алелів та генотипів поліморфного локусу (rs1544410) гена BsmI в групі пацієнтів із СН показав, що в цілому у групі генотип GA був присутній у більш ніж у половини пацієнтів (54,56%) та зустрічався вдвічі частіше, ніж у групі порівняння (табл. 6.1.2). Генотип GG зустрічався в 8,4 раза

частіше, а генотип AA – в 2,5 раза частіше у пацієнтів з СН, ніж в осіб групи порівняння.

Таблиця 6.1.2

Розподіл генотипів поліморфного локусу Bsm I (rs1544410) гена VDR у групі пацієнтів із соматотропною недостатністю та контрольній вибірці

Група	Показник	rs1544410 Bsm I гена рецептора вітаміну D VDR			
		GA	GG	AA	Всього
Контроль*	n	28	3	81	112
	%	25,0	2,7	72,3	100
	OR	0,28	0,09	8,88	
	95 % CI	0,11-0,71	0,02-0,43	3,02-26,15	
	p	<0,05	<0,05	<0,001	
Пацієнти з соматотропною недостатністю	n	12	5	5	22
	%	54,56	22,72	22,72	100
	OR	3,60 ↑	10,69 ↑	0,11 ↓	
	95 % CI	1,40-9,23	2,34-48,85	0,04-0,33	
	p	<0,05	<0,05	<0,001	

* – дані з джерела [298].

У дітей за наявності генотипу GA ризик СН вірогідно високий OR=3,60 (95% CI: 1,40-9,23; p<0,05); при варіанті GG ризик СН також вірогідно високий OR=10,69 (95% CI: 2,34-48,85; p<0,05); при варіанті генотипу AA ризик СН вірогідно низький OR=0,11 (95% CI: 0,04-0,33; p<0,001). Тобто, за наявності генотипу GA та GG ризик СН зростає, а за наявності генотипу AA – знижується.

При аналізі алелів у дітей із СН, виявлено наступне: носійство алеля G поліморфного локусу rs1544410 BsmI гена рецептора вітаміну D вірогідно

асоціюється з ризиком розвитку СН $OR=5,58$ (95% CI: 4,51-6,90; $p<0,001$), не дивлячись на ідеальний розподіл генотипів.

Співвідношення частот алелів ($pG=0,500$, $qA=0,500$) відповідає співвідношенню 1:1, що може свідчити, що розподіл генотипів відповідав рівновазі Харді–Вайнберга (табл. 6.1.3).

Таблиця 6.1.3

Рівновага Хайді-Вайнберга

Генотип	GA	GG	AA	
Наявний генотип пацієнтів із соматотропною недостатністю	12	5	5	$\chi^2=0,18$ $p=0,69$
Очікуваний генотип пацієнтів із соматотропною недостатністю	11,0 (50,00 %)	5,5 (25,00 %)	5,5 (25,00 %)	
Контроль (наявний генотип)*	28	3	81	$\chi^2=0,09$ $p=0,76$
Контроль (очікуваний генотип)*	28,84 (28,84 %)	2,58 (2,3 %)	80,58 (71,95 %)	

* – дані з джерела [298].

Частоти алелів у пацієнтів із СН істотно відрізнялися від таких у контрольній групі та розподіл генотипів відповідав рівновазі Харді–Вайнберга. У когорті українських дітей переважали гетерозиготні носії GA, які у європейській популяції відносяться до рідкісних гомозигот поряд із GG гомозиготами. (табл. 6.1.4)

Таблиця 6.1.4

Частоти алелів

Група	Алелі	Частота
Пацієнти з соматотропною недостатністю	G	0,500
	A	0,500
Контроль*	G	0,152
	A	0,848

* – дані з джерела [298].

У всіх обстежених спостерігали суттєве відставання в рості. Так, коефіцієнт стандартного відхилення росту (Ht-SDS) у дітей з ізольованим дефіцитом ГР складав мінус (2,36±0,23), у дітей з МГН – мінус (2,084±0,28). Пацієнти-носії генотипу GA мали найменший ступінь відставання в рості – Ht-SDS вірогідно відрізнявся від Ht-SDS пацієнтів, які мали генотип AA мінус (2,01±0,11) та мінус (2,87±0,27), відповідно, $p < 0,05$.

У всіх дітей незалежно від форми захворювання спостерігали гіповітаміноз D. Недостатність віт D зафіксована у носіїв всіх трьох типів генотипу – при GA рівень віт D складав 56,92±4,69 нмоль/л, при GG – 51,30±12,14 нмоль/л, при AA – 56,28±12,88 нмоль/л ($p > 0,05$).

Базальні та пікові значення викиду ГР, а також вміст ІПЧР-1 у всіх пацієнтів з СН були різко зниженими. Пік викиду ГР (інсуліновий тест) у дітей з МГН був вірогідно меншим, ніж у дітей з ІСН (3,41±0,702 та 5,50±0,70 нг/мл відповідно $p < 0,05$), однак обидва показники свідчили про наявність значного дефіциту ГР. Стимульований викид ГР у пацієнтів із частковою СН був вірогідно вищим, ніж в осіб з повною СН (6,96±0,43 та 2,72±0,37 нг/мл, відповідно, $p < 0,05$); в цілому у групі пацієнтів з ізольованим дефіцитом ГР стимульований викид ГР складав 4,99±0,8 нг/мл (клонідіновий тест) та 5,50±0,70 нг/мл (інсуліновий тест). При проведенні інсулінового тесту вірогідна різниця показників піка викиду ГР встановлена у пацієнтів-носіїв генотипу GG та AA ($p < 0,05$), GG та GA ($p < 0,05$). У пацієнтів з МГН середній рівень ІПЧР-1 складав 71,00±22,40 нг/мл і вірогідно не

відрізнявся від такого при ізольованій формі ($p>0,05$) (табл. 6.1.5). Тип алелі не впливав на рівень ППЧР-1.

Таблиця 6.1.5

Ауксологічні та гормональні показники, рівень сироваткового вітаміну D у пацієнтів з соматотропною недостатністю

Соматотропна недостатність	Ht-SDS	Маса тіла (кг)	ГР базовий (нг/м)	ГР пік (клонідин) (нг/м)	ГР пік (інсулін) (нг/м)	ППЧР-1 (нг/мл)	Кістковий вік (роки)	Віт D нмоль/л
Множинна (n=6)	-2,08±	35,42±	0,30±	2,12±	3,41±	71,00±	7,39±	55,42±
	0,28	9,30	0,25	1,17	0,70	22,40	1,58	7,66
Ізольована (n=16)	-2,36±	27,51±	0,62±	4,99±	5,50±	92,58±	8,20±	55,54±
	0,23	3,09	0,16	0,81	0,70*	14,79	1,00	5,30

* - вірогідна різниця у порівнянні з аналогічним показником групи з МГН ($p<0,05$).

Таким чином, ми встановили асоціацію між поліморфізмом BsmI гена рецептора віт D і СН та визначили ризик виникнення СН залежно від наявного генотипу – за наявності генотипу GA та GG ризик СН зростає, а за наявності генотипу AA – знижується.

Носійство алеля G поліморфного локусу rs1544410 BsmI гена VDR вірогідно асоціюється з ризиком розвитку СН OR=5,58 (95% CI: 4,51-6,90; $p<0,001$), незважаючи на ідеальний розподіл генотипів.

Ми провели порівняльний аналіз генотипових особливостей у дітей із СН та у 18 дітей з ПН. Встановлено, що у групі дітей з ПН частота алеля G у пацієнтів ($qG=0,444$) майже втричі вища, ніж у групі здорових ($qG=0,152$), що вказує на те, що носійство алеля G поліморфного локусу rs1544410 BsmI гена рецептора віт D VDR вірогідно асоціюється з ризиком розвитку ПН OR=4,46 (95% CI: 3,60-5,51;

$p < 0,001$). У дітей гетерозигот GA ризик ІПН вірогідно високий $OR = 6,00$ (95% CI: 2,06-17,48; $p < 0,01$); при варіанті GG ризик ІПН високий, але не вірогідно $OR = 4,54$ (95% CI: 0,70-29,31; $p = 0,11$). Пацієнтів із генотипом AA – утричі менше, ніж у контрольній групі, що вказує на те, що у гомозигот AA знижується ймовірність ІПН утричі з емпіричним ризиком.

Таким чином, у дітей з низькорослістю, як при СН, так і при ІПН [відповідно $OR = 5,58$ (95% CI: 4,51-6,90; $p < 0,001$ та $OR = 6,00$ (95% CI: 2,06-17,48; $p < 0,01$)] наявність алеля G вірогідно асоціюється з високим ризиком розвитку захворювання, причому при СН це стосується як гомозиготних (GG) носіїв, так і гетерозиготних (GA) носіїв. Водночас при ІПН, більшою мірою, це спостерігається у гетерозиготних (GA) носіїв. Наявність гомозиготного генотипу AA – є протекторним поліморфізмом щодо СН та ІПН.

Поліморфізм BsmI гена VDR є значущим клініко-діагностичним фактором для оцінки ризику розвитку СН, наявність алеля G вірогідно асоціюється з високим ризиком розвитку захворювання, як при гомо-, так і при гетерозиготних генотипах.

6.2 Оцінка ризику розвитку соматотропної недостатності в залежності від розподілу частот алелів і генотипів поліморфного локусу rs731236 TaqI гена VDR гена рецептора вітаміну D

Визначення TaqI поліморфізму гена VDR (rs731236) проводили за допомогою методу ПЛР з наступним аналізом довжини рестрикційних фрагментів при виявленні їх шляхом електрофорезу в агарозному гелі у 28 дітей препубертатного віку із СН.

Були враховані: стать та вік пацієнта, антропометричні дані, рівень віт D у крові (виключені літні місяці набору хворих), кістковий вік, рівень ГР на тлі стимуляційних тестів (клонідин, інсулін), рівні ІПЧР-1, рівень у крові загального та іонізованого кальцію. Середній вік дітей (21 хлопчик, 7 дівчат), включених у дослідження, становив $10,86 \pm 3,15$ років. Середнє відставання у зрості становило мінус $(2,34 \pm 0,85)$ SDS. На момент обстеження всі пацієнти знаходились в стані

еутиреозу. Діти із дефіцитом ГР мали суттєве зниження рівня ПЧР-1 (від 22,83 до 93,04 нг/мл). За контрольну групу дітей взято 57 підлітків, які не мали кровної спорідненості [299].

Встановлено, що у групі хворих із СН частка генотипу ТС у 1,28 раза вища, ніж у групі здорових. Пацієнтів-носіїв генотипу ТТ та СС у 0,68 та 0,90 рази менше, ніж у контрольній групі (табл. 6.2.1). Наявність гомозиготного генотипу ТТ підвищує ризик розвитку СН, але не вірогідно OR=1,89, (95% CI: 0,66-5,39; p=0,23), а наявність гомозиготного генотипу СС є протекторним OR=0,75, (95% CI: 0,17-3,22; p=0,70) однак, також не вірогідно.

Таблиця 6.2. 1

Розподіл генотипів у здорових дітей та в дітей із соматотропною недостатністю

rs731236 TagI	Пацієнти з соматотропною недостатністю n (%)	Контроль n (%)*	OR (95% CI) контроль відносно пацієнтів із соматотропною недостатністю	p
ТТ	7 (25,0)	21 (36,8)		
ТС	17 (60,7)	27 (47,4)	1,89 (0,66-5,39)	0,23
СС	4 (14,3)	9 (15,8)	0,75 (0,17-3,22)	0,70
ТТ відносно Т/С+С/С	1,75 (0,64-4,81)			0,28

* – дані з джерела [299].

При аналізі алелів у пацієнтів із СН отримані наступні дані: носійство алеля Т поліморфного локусу rs731236 TagI гена рецептора віт D VDR асоціюється з ризиком соматотропної недостатності OR=1,24 (95% CI: 0,65-2,36; p=0,52) але не вірогідно.

Головний алель в групі контролю є Т (pT=0,605), так само, і в групі в пацієнтів з СН (pT=0,554). Частота мінорного алеля С у пацієнтів (qC=0,395) майже не відрізнялася від групи здорових осіб. (qC=0,446; табл. 6.2. 2)

Таблиця 6.2.2

Частота алеля Т та алеля С в дітей із соматотропною недостатністю

Група	Алелі	Абс. кількість	Частота	OR (95% CI) контроль проти пацієнтів із соматотропною недостатністю	P
Пацієнти з соматотропною недостатністю	T	31	0,554	1,24 (0,65-2,36)	0,52
	C	25	0,446		
Контроль*	T	69	0,605		
	C	45	0,395		

* – дані з джерела[299].

Співвідношення частот алелів ($p_T=0,554$, $q_C=0,446$) практично не відрізняється від співвідношення 1:1, що свідчить про збереження частоти алелів в українській популяції.

Частота алелів у пацієнтів із СН істотно відрізнялася від таких у контрольній групі, але розподіл генотипів відповідав рівновазі Харді–Вайнберга. (табл. 6.2. 3)

Таблиця 6.2.3

Рівновага Хайді-Вайнберга

Група пацієнтів	Генотип			χ^2
	T/T	T/C	C/C	
Пацієнти з СН (наявний генотип)	7	17	4	$\chi^2=1,46$ p=0,23
Пацієнти з СН (очікуваний генотип)	8,58 (30,64%)	13,84 (49,43%)	5,58 (19,93%)	
Контроль (наявний генотип)*	21	27	9	$\chi^2=0,004$ p=0,95
Контроль (очікуваний генотип)*	20,88 (36,63%)	27,24 (47,78%)	8,88 (15,58%)	

* – дані з джерела[299].

У когорті українських дітей, як в контрольній групі, переважали гетерозиготні носії TC.

Отже, у групі хворих із СН частка гетерозигот TC TaqI поліморфізму гена *VDR* (rs731236) у 1,28 раза вища, ніж у групі здорових осіб. Пацієнтів-носіїв генотипу TT та CC у 0,68 та 0,90 рази менше, ніж у контрольній групі.

Наявність гомозиготного генотипу TT підвищує ризик розвитку СН, але не вірогідно OR=1,89, (95% CI: 0,66-5,39; p=0,23), а наявність гомозиготного генотипу CC є протекторним, але теж не вірогідно OR=0,75, (95% CI: 0,17-3,22; p=0,70).

При аналізі алелів у пацієнтів із СН отримані наступні дані: носійство алеля T поліморфного локусу rs731236 TagI гена рецептора віт D асоціюється з ризиком СН OR=1,24 (95% CI: 0,65-2,36; p=0,52), але не вірогідно.

Співвідношення частоти алелів ($p_T=0,554$, $q_C=0,446$) практично не відрізняється від співвідношення 1:1, що свідчить про збереження частоти алелів в українській популяції.

Таким чином, наявність гомозиготного генотипу TT підвищує ризик розвитку СН, але не вірогідно, а наявність гомозиготного генотипу CC є протекторним, але теж не вірогідно.

6.3 Оцінка ризику розвитку соматотропної недостатності в залежності від розподілу частот алелів і генотипів поліморфного локусу rs7975232 ApaI VDR

Визначення ApaI поліморфізму гена VDR (rs7975232) проводили за допомогою методу ПЛР з наступним аналізом поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів при виявленні їх шляхом електрофорезу в агарозному гелі у 28 дітей препубертатного віку із СН.

Були враховані: стать та вік пацієнта, антропометричні дані, рівень віт D у крові, КВ, пік викиду ГР на тлі стимуляційних тестів (клонідин, інсулін), рівні ПЧР-1, рівень у крові загального та іонізованого кальцію. Середній вік дітей (21 хлопчик, 7 дівчат), включених у дослідження, становив $10,86 \pm 3,15$ років. Середнє відставання у зрості становило мінус ($2,34 \pm 0,85$) SDS. На момент обстеження всі пацієнти знаходились в стані еутиреозу. Діти із дефіцитом ГР мали суттєве зниження рівня ПЧР-1 (від 22,83 до 93,04 нг/мл). За контрольну групу взято 196 дітей, які не мали кровної спорідненості [300].

Встановлено, що у групі хворих із СН частка генотипу AC та AA у 1,18 та у 1,88 раза вища, ніж у групі здорових. Пацієнтів-носіїв генотипу CC у 7,22 рази менше, ніж у контрольній групі (табл. 6.3.1). Наявність гетерозиготного генотипу AC вірогідно підвищує ризик розвитку СН $OR=8,57$, (95% CI: 1,12-65,59; $p=0,04$), а наявність гомозиготного генотипу CC вірогідно є протекторним $OR=9,5$, (95% CI: 1,26-71,68; $p=0,03$).

Таблиця 6.3.1

Розподіл генотипів у здорових дітей та в дітей із соматотропною недостатністю

АраІ (rs7975232)	Пацієнти з соматотропною недостатністю n (%)	Контроль n (%)*	OR (95% CI) контроль відносно пацієнтів із соматотропною недостатністю	P
C/C	1 (3,60)	51 (26,00)	-	
A/C	20 (71,40)	119 (60,70)	8,57 (1,12-65,59)	0,04
A/A	7 (25,00)	26 (13,30)	-	
C/C відносно A/C + A/A	9,50 (1,26-71,68)			0,03
A/A відносно A/C + C/C	0,46 (0,18-1,86)			0,11

* – дані з джерела [300].

Встановлено, що носійство алеля А поліморфного локусу rs7975232 АраІ гена рецептора віт D VDR вірогідно асоціюється з ризиком СН OR=2,91 (95% CI: 1,63-5,22; p=0,0003).

Головним алелем в групі контролю є С (pC=0,564), у групі в пацієнтів з СН головним алелем є А (pA=0,607). Частота мінорного алеля С у пацієнтів з СН (qC=0,393) майже не відрізнялась від частоти мінорного алеля А у групі здорових осіб. (qA=0,436; табл. 6.3.2)

Таблиця 6.3.2

Частота алелів А та С у дітей із соматотропною недостатністю

Група	Алелі	Абс. кількість	Частот а	OR (95% CI) контроль проти пацієнтів із соматотропн ою недостатніст ю	Р
Пацієнти з соматотропною недостатністю	А	34	60,71	2,91 (1,63-5,22)	0,00 03
	С	22	39,29		
Контроль*	А	117	43,62		
	С	221	56,38		

* – дані з джерела[300].

Співвідношення частоти алелів ($p_A=0,607$, $q_C=0,393$) відрізняється від співвідношення частоти алелів у контролі ($p_A=0,436$, $q_C=0,564$), що свідчить про більшу частоту алеля А у пацієнтів з СН.

Частота алелів у пацієнтів із СН істотно відрізнялася від таких у контрольній групі, але розподіл генотипів відповідав рівновазі Харді–Вайнберга (табл. 6.3.3) У когорті українських дітей, як в контрольні групі, переважали гетерозиготні носії АС.

Таблиця 6.3.3

Рівновага Хайді-Вайнберга

Група пацієнтів	Генотип			χ^2
	A/A	A/C	C/C	
Пацієнти з СН (наявний генотип)	7	20	1	$\chi^2=6,925$ $p=0,009$
Пацієнти з СН (очікуваний генотип)	10,32 (36,86%)	13,36 (47,70%)	4,32 (15,43%)	
Контроль (наявний генотип)*	26	119	51	χ $2=10,766$ $p=0,001$
Контроль (очікуваний генотип)*	37,3 (19,03%)	96,41 (49,19%)	62,3 (31,78%)	

* – дані з джерела[300]

Отже, у групі хворих із СН частка генотипу АС та АА у 1,18 та у 1,88 раза вища, ніж у групі здорових. Пацієнтів-носіїв генотипу СС у 7,22 раза менше, ніж у контрольній групі.

Наявність гетерозиготного генотипу АС підвищує ризик розвитку СН OR=8,57, (95% CI: 1,12-65,59; $p=0,04$), а наявність гомозиготного генотипу СС є протекторним OR=9,5, (95% CI: 1,26-71,68; $p=0,03$).

При аналізі алелів у пацієнтів із СН отримані наступні дані: носійство алеля А поліморфного локусу rs7975232 ApaI гена рецептора віт D вірогідно асоціюється з ризиком СН OR=2,91 (95% CI: 1,63-5,22; $p=0,0003$).

Таким чином, поліморфізм ApaI гена VDR є значущим клініко-діагностичним фактором для оцінки ризику розвитку СН, наявність алеля А вірогідно асоціюється з високим ризиком розвитку захворювання, як при гомо-, так і при гетерозиготних генотипах.

6.4 Оцінка ризику розвитку соматотропної недостатності в залежності від розподілу частот алелів і генотипів поліморфного локусу rs1800012 гену колагену 1-го типу COL1A1+1245 G/T

Визначення поліморфізму гена колагену 1-го типу COL1A1+1245 G/T (rs1800012) проводили за допомогою методу ПЛР з наступним аналізом довжини рестрикційних фрагментів при виявленні їх шляхом електрофорезу в агарозному гелі у 28 дітей препубертатного віку із соматотропною недостатністю.

Були враховані: стать та вік пацієнта, антропометричні дані, рівень віт D у крові (виключені літні місяці набору хворих), КВ, рівень ГР на тлі стимуляційних тестів (клонідин, інсулін), рівні ПЧР-1, рівень у крові загального та іонізованого кальцію. Середній вік дітей (21 хлопчик, 7 дівчат), включених у дослідження, становив $10,86 \pm 3,15$ років. Середнє відставання у зрості становило мінус ($2,34 \pm 0,85$) SDS. На момент обстеження всі пацієнти знаходились в стані еутиреозу. Діти із дефіцитом ГР мали суттєве зниження рівня ПЧР-1 (від 22,83 до 93,04 нг/мл). За контрольну дітей взято 96 дітей, які не мали кровної спорідненості [301].

Встановлено, що у групі хворих із СН частка генотипу TG у 1,4 раза вища, ніж у групі здорових. Пацієнтів-носіїв генотипу TT та GG у 2,35 та 1,03 рази менше, ніж у контрольній групі (табл. 6.4.1). Наявність гетерозиготного генотипу TG підвищує ризик розвитку СН, але не вірогідно OR=3,26, (95% CI: 0,64-16,61; p=0,16).

При аналізі алелів у пацієнтів із СН отримані наступні дані: носійство алеля G поліморфного локусу типу COL1A1+1245 G/T (rs1800012) гена колагену 1го типу асоціюється з ризиком СН OR=1,21 (95% CI: 0,62-2,36; p=0,57), але не вірогідно.

Таблиця 6.4. 1

**Розподіл генотипів у здорових дітей та в дітей із соматотропною
недостатністю**

COLIA1+1245 G/T (rs1800012)	Пацієнти з соматотропною недостатністю n (%)	Контроль n (%)*	OR (95% CI) контроль відносно пацієнтів із соматотропною недостатністю	p
T/T	2 (7,1)	16 (16,7)	-	
T/G	11 (39,3)	27 (28,1)	3,26 (0,64-16,61)	0,16
G/G	15 (53,6)	53 (55,2)	-	
T/T відносно T/G+G/G	2,60 (0,56-12,10)			0,22
G/G відносно T/G+T/T	0,94 (0,4-2,2)			0,88

* – дані з джерела [301]

Головним алелем в групі контролю є G ($p_G=0,693$), так само, і в групі в пацієнтів з СН ($p_G=0,732$). Частота мінорного алеля T у пацієнтів ($q_T=0,268$) майже не відрізнялось від групи здорових осіб ($q_T=0,307$; табл. 6.4.2).

Таблиця 6.4.2

Частота алелів Т та G у дітей із соматотропною недостатністю

Група	Алелі	Абс. кількість	Частота	OR (95% CI) контроль проти пацієнтів із соматотропною недостатністю	p
Пацієнти з соматотропною недостатністю	T	15	0,268	1,21 (0,62-2,36)	0,57
	G	41	0,732		
Контроль*	T	59	0,307		
	G	133	0,693		

* – дані з джерела[301].

Частота алелів у пацієнтів із СН істотно не відрізнялися від таких у контрольній групі, але розподіл генотипів відповідав рівновазі Харді–Вайнберга (табл. 6.4.3).

Таблиця 6.4.3

Рівновага Хайді-Вайнберга

Група пацієнтів	Генотип			χ^2
	T/T	T/G	G/G	
Пацієнти з СН (наявний генотип)	2	11	15	$\chi^2=0,0001$
Пацієнти з СН (очікуваний генотип)	2,01 (7,17%)	10,98 (39,22%)	15,01 (53,6%)	p=0,99
Контроль (наявний генотип)*	16	27	53	$\chi^2=11,06$
Контроль (очікуваний генотип)*	9,09 (9,44%)	40,87 (42,57%)	46,07 (47,98%)	p=0,001

* – дані з джерела [301].

У когорті українських дітей, як в контрольній групі, переважали гомозиготні носії GG.

Отже, у групі хворих із СН частка гетерозигот TG гену колагену 1-го типу COL1A1+1245 G/T (rs1800012) у 1,4 раза вища, ніж у групі здорових осіб. Пацієнтів-носіїв генотипу TT та GG у 2,35 та 1,03 рази менше, ніж у контрольній групі.

Наявність гетерозиготного генотипу TG підвищує ризик розвитку СН, але не вірогідно OR=3,26, (95% CI: 0,64-16,61; p=0,16).

Таким чином, аналіз алелів у пацієнтів із СН показав, що носійство алелі G поліморфного локусу типу COL1A1+1245 G/T (rs1800012) гена колагену 1-го типу асоціюється з ризиком СН OR=1,21 (95% CI: 0,62-2,36; p=0,57), але не вірогідно.

Результати власних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Bolshova, O., Ryznychuk, M., & Kvachenyuk, D. (2023). Поліморфізм TaqI гена рецептора вітаміну D у дітей із соматотропною недостатністю. Міжнародний ендокринологічний журнал - *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*, 19(4), 249–253. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.4.2023.1280>
2. 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.
3. Большова О. В., Ризничук М. О., Кваченюк Д. А. 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.
4. Ризничук М. О., Большова О. В., Кваченюк Д. А. Соматотропна недостатність у дітей: аналіз генотипу залежно від поліморфізму TaqI гена VDR рецептора вітаміну D, III науково-практична інтернет-конференція «Розвиток природничих наук як основа новітніх досягнень у медицині», Україна, Чернівці, 21 червня 2023 року, с 110-111.

5. Большова О. В., Ризничук М. О., Кваченюк Д. А. Рівень вітаміну D у дітей із соматотропною недостатністю залежно від поліморфізму гена рецептора вітаміну DVDRBsmI. The 2nd International scientific and practical conference —Topical issues of modern science, society and education|| Proceedings of II International Scientific and Practical Conference, Kharkiv, 5-7 September 2021 p., С. 64–67.
6. Большова О. В., Ризничук М. О., Кваченюк Д. А. 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.

РОЗДІЛ 7

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ ПРЕПАРАТАМИ РЕКОМБІНАНТНОГО ГОРМОНУ РОСТУ ТА ВІТАМІНУ D ДІТЕЙ ПРЕПУБЕРТАТНОГО ВІКУ З СОМАТОТРОПНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

З метою оцінки ефективності комбінованої терапії дітей препубертатного віку з СН препаратами рГР та віт D проведено обстеження групи дітей з ІСН, які приймали монотерапію рГР протягом 3 років. При зниженні ефективності монотерапії в комплекс лікування були додані препарати віт D.

Обстежено в динаміці 23 дитини (60,89% хлопчиків) з ізольованою формою СН (віком від 7 до 10 років), які перебували на обстеженні у відділі дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України».

Препарат рГР призначався в стандартній дозі 0,033 мг/кг на добу. Спостереження в динаміці показало, що ШР до початку лікування рГР становила не більше 0,6 см/рік (табл. 7.1), та в середньому становило $0,36 \pm 0,03$ см/рік. Рівні ІПЧР-1 в сироватці крові у всіх пацієнтів знаходились на дуже низькій межі та становили в середньому $96,61 \pm 13,9$ нг/мл (реферативні значення 80 – 233 нг/мл). В кінці першого року монотерапії рГР всі пацієнти незалежно від статі показали суттєву ($p < 0,05$) прибавку в рості – від 10,80 см до 14,00 см (в середньому $12,14 \pm 0,12$ см/рік), що відповідає дуже хорошій відповіді на лікування. Ефективність лікування підтверджувалась вірогідним підвищенням рівнів ІПЧР-1.

Таблиця 7.1

Динаміка швидкості росту у дітей з ізольованою соматотропною недостатністю залежно від схеми терапії

Тривалість лікування	До лікування, прибавка в рості (см), SDS	Монотерапія рГР прибавка в рості (см), Ht-SDS	Комбінована терапія рГР+віт D прибавка в рості (см), Ht-SDS
0 місяців	0,36±0,03 -3,47±0,29	-	-
12 місяців	-	12,13±0,12* -2,65±0,28	9,85±0,17** -0,75±0,18
24 місяців	-	10,07±0,19* -1,96±0,24	9,47±0,17* -0,30±0,17
36 місяців	-	8,89±0,18** -1,47±0,21	-

Примітки:

* $p < 0,05$ – вірогідність зі ШР до лікування;

** $p < 0,05$ - ШР в порівнянні зі ШР за перший рік монотерапії рГР

Однак, вже після другого та третього років лікування ШР у всіх пацієнтів знижувалась та становила в середньому $10,07 \pm 0,19$ та $8,89 \pm 0,18$ см/рік відповідно. Збільшення росту за третій рік монотерапії рГР був вірогідно нижчим ($p < 0,05$) ніж за перший рік. Ми додали в комплекс терапії препарат віт D в вікових дозах 2000-4000 МО/добу в залежності від показників віт D та МТ.

Встановлено, що за перший рік комбінованого лікування препаратами рГР та віт D збільшення росту було меншим, ніж за перший рік монотерапії рГР ($p < 0,05$), за другий рік - практично не відрізнялась ($p > 0,05$) від ШР за другий і третій роки монотерапії рГР. Однак, якщо ШР при лікуванні тільки рГР прогресивно знижувалась, то за два роки застосування комбінованої терапії рГР+вітD цей показник залишався стабільним та прийнятним для корекції

показників росту. Рівні ІПЧР-1в сироватці крові демонстрували стабільні показники та знаходились в межах вікових реферативних значень, що вказує на збереження позитивного впливу комбінованої схеми лікування.

В нашому дослідженні також була створена група порівняння для вивчення ефективності комбінованої терапії у 34 дітей (14 дівчаток і 20 хлопчиків) із затримкою росту (середній вік – $6,95 \pm 0,46$ років), які при народженні мали ознаки ЗВУР.

Оскільки практично у всіх обстежених нами дітей встановлені недостатність або дефіцит віт D, таким пацієнтам в курс лікування був доданий препарат віт D залежно від результатів аналізу (1000 або 2000 МО відповідно). Через 6 міс комбінованого лікування препаратами рГР та віт D спостерігалось збільшення ШР на 0,7 см / міс ($p < 0,05$). Отже, прибавка в рості вже через 6 міс на тлі додавання препарату віт D становила $5,82 \pm 0,24$ см (для порівняння, прибавка в рості тільки на тлі лікування рГР становила $5,02 \pm 0,29$ см ($p < 0,05$)) (табл. 7.2). Лабораторно це підтверджувалось підвищенням рівня ІПЧР-1, який є загальноновизнаним маркером ефективності лікування.

Таблиця 7.2

Показники ефективності комбінованого лікування (препарат рГР+ препарат вітаміну D) у дітей з ознаками ЗВУР без дефіциту гормону росту ($M \pm m$)

Показник	Перед лікуванням, n=34	Через 6 місяців після лікування	
		Група А, n=20	Група Б, n=14
SD росту	$-2,00 \pm 0,14$	$-1,56 \pm 0,14^*$	$-1,15 \pm 0,15^{**}$
ШР, см	$4,86 \pm 0,26$	$5,02 \pm 0,29$	$5,82 \pm 0,24^{**}$
25(ОН)D, нмоль/л	$51,05 \pm 3,35$	$56,5 \pm 3,20$	$115 \pm 3,40^{**}$

Примітки: * – вірогідна різниця змін показників перед та після лікування, $p < 0,05$; ** – вірогідна різниця змін показників між групами А і Б, $p < 0,05$.

Група А, n=20 (58,9 %), в якій пацієнти продовжували отримувати монотерапію рГР; група Б, n=14 (41,1 %) – рГР в комбінації з препаратами віт D.

Цікаво зауважити, що додавання в схему лікування препаратів віт D до препаратів рГР сприяє прискоренню ШР у пацієнтів як з нормосоматотропінемією (ЗВУР), так і з різко зниженим викидом ГР (соматотропна недостатність).

Використання тільки препаратів рГР не дає максимально можливої прибавки росту пацієнтів після 2-го року лікування, а додавання препаратів віт D дозволяє незалежно від стану соматотропної функції гіпофіза підвищити ШР даної категорії пацієнтів і досягти цільового фінального росту. Застосування комбінованої схеми терапії є ефективним та дозволяє прискорити ШР у дітей та підлітків з низькорослістю.

Таким чином, за наявності зниження ефективності терапії препаратами рГР після перших років лікування вважається доцільним застосування комбінованої терапії дітей з СН препаратами рГР та віт D.

Результати власних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Кваченюк Д. А., Большова О. В. Оцінка ефективності комбінованої терапії препаратами рекомбінантного гормону росту та вітаміну D дітей препубертатного віку із соматотропною недостатністю. Сучасна педіатрія. Україна. 2023 3(131): 31-36. doi 10.15574/SP.2023.131.31.
2. Большова О. В., Музь Н. М., Кваченюк Д. А., Ризничук М. О. Патент на корисну модель. 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
3. Большова О. В., Музь Н. М., Кваченюк Д. А., Ризничук М. О. Рівень вітаміну D у дітей з низькорослістю внаслідок затримки внутрішньоутробного розвитку на тлі нормосоматотропінемії. Міжнар. ендокринол. журн. 2020. Т. 16, № 2. С. 104-110

РОЗДІЛ 8

УЗАГАЛЬНЕННЯ ТА АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Гормон росту та його медіатор - інсуліноподібний чинник росту-1 є головними регуляторами росту на різних стадіях розвитку дитини [302, 303]. Однак інші фактори (грелін, тиреоїдні гормони, кортикостероїди, віт D) також мають пряму дію на систему ГР/ПЧР-1 або опосередкований вплив на проліферацію клітин у пластинах росту [304, 305]. Останнім часом значно підвищився інтерес до вивчення участі віт D у метаболічних процесах, що відбуваються в організмі людини [306, 307, 308, 309], зокрема його участі в розвитку захворювань ендокринної системи, як-от цукровий діабет, резистентність до інсуліну, ожиріння, автоімунні стани тощо [310, 311]. На сьогодні встановлено чіткий взаємозв'язок між віт D, рахітом та остеопорозом [312, 313]. Розпочато вивчення ролі цього вітаміну в дорослих при цукровому діабеті 2 типу, серцево-судинній патології, злоякісних пухлинах, захворюваннях щитоподібної залози, інфекційних хворобах; показана висока частота його дефіциту при ожирінні [314, 315, 316, 317]. Віт D чинить суттєвий вплив на кальцієвий обмін, метаболізм кальційзалежних гормонів і ліпідний профіль [318, 319, 320].

Крім того, показано, що в дітей дефіцит цього вітаміну дуже небезпечний, оскільки може призводити до гіпокальціємічних станів, переломів, затримки розвитку й формування кісток і зубів, анемії, кардіореспіраторних станів і навіть летального наслідку [321]. На жаль, дослідження віт D у дітей та підлітків з ендокринного погляду вкрай обмежені. Здебільшого увагу приділяють вивченню поширеності дефіциту віт D в різних країнах світу, його клінічним виявам, визначенню оптимальних доз для його ліквідації та профілактики рахіту [322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329].

Практично не досліджено вплив віт D на функціонування системи ГР/ПЧР-1 у дітей та підлітків із захворюваннями ендокринної системи, зокрема не вивчена

роль віт D у патогенезі різних форм патології росту й фізичного розвитку [330]. Взаємодія між віт D та віссю ГР/ППЧР-1 є доволі складним процесом і відбувається як на ендокринному, так і на паракринному рівні [331]. Порушення будь-якої ланки осі ГР/ППЧР-1 призводить до уповільнення ШР дитини та стає причиною значного зниження показників росту та метаболічних порушень в дорослому віці [330]. Низка авторів [332, 333, 334] визначають вищу частоту гіповітамінозу D у дітей із низькорослістю внаслідок дефіциту ГР. У деяких країнах дефіцит ГР і дефіцит віт D визнають головними причинами низького росту дітей з адекватним харчуванням [335]. Пацієнти з дефіцитом віт D мають вірогідно нижчу ШР порівняно з особами, у яких недостатній або нормальний рівень цього вітаміну [336]. Особливий інтерес становить вивчення рівнів віт D у пацієнтів, які зберігають суттєве відставання в рості на тлі низького стимульованого рівня ГР та низького рівня ППЧР-1 (часткова й повна соматотропна недостатність) та при різних формах захворювання (ізолювана соматотропна недостатність, множинна гіпофізарна недостатність).

Тому, в межах нашого дослідження ми провели визначення рівнів 25-гідроксивітаміну D (25(OH)D) в плазмі крові дітей із низькорослістю залежно від стану системи ГР/ ППЧР-1.

Проведено порівняльний аналіз ауксологічних і гормональних показників у 96 дітей із СН - із частковою (35 дітей) і повною соматотропною недостатністю (44 дітей), та множинною гіпофізарною недостатністю (17 дітей). У всіх дітей, незалежно від форми захворювання, спостерігали суттєве відставання в рості – Ht-SDS мінус ($2,41 \pm 0,10$), суттєве зниження базального та стимульованого рівнів ГР та ППЧР-1. У дітей з повною формою СН стимульований викид ГР (клонідиновий тест, інсуліновий тест) були вірогідно нижчим ніж у дітей з частковою формою ІСН.

Визначення вмісту 25(OH)D в сироватці крові дітей із СН показало наявність гіповітамінозу віт D - рівень 25(OH)D становив в середньому $68,98 \pm 4,17$ нмоль/л, що відповідало ступеню недостатності цього вітаміну. В цілому по групі дефіцит/недостатність віт D встановлені у 62 з 96 обстежених

(64,55%); при ІСН ($70,26 \pm 4,74$ нмоль/л), при МГН ($63,03 \pm 8,67$ нмоль/л). Ми вперше провели порівняння вмісту показників 25(OH)D при ІСН (повній і частковій) та МГН, та не виявили вірогідної різниці в пацієнтів цих груп; вміст 25(OH)D відповідав у середньому ступені недостатності віт D. Однак, якщо при МГН гіповітаміноз був присутнім у 76,47% пацієнтів із перевагою в бік дефіциту (52,94%), то в пацієнтів з ІСН гіповітаміноз D мав місце в 62,02% осіб із практично рівним розподілом між дефіцитом/недостатністю/нормальним вмістом віт (29,11%, 32,91% та 25,32% відповідно).

У дітей із СН наявний дефіцит віт D асоціювався з найнижчими показниками ПЧР-1, що вказує на тісний взаємозв'язок віт D та ПЧР-1. Ми спостерігали вірогідно ($p < 0,05$) менший пік стимульованого викиду ГР при проведенні стимуляційних тестів у пацієнтів з МГН - більшість таких пацієнтів цієї групи мали саме дефіцит віт D на тлі вірогідно нижчого вмісту ПЧР-1. Можна припустити більшу широку участь віт D та його рецепторів в патогенезі множинної форми гіпофізарної недостатності.

Наші дані збігаються з результатами дослідження, у якому 40% дітей із недостатністю ГР мали недостатність віт D, а 44% дітей – дефіцит вітаміну. Крім того, ці дослідники також встановили позитивну кореляцію між рівнем віт D та піком стимульованого рівня ГР у дітей із дефіцитом ГР [333].

Отримані нами дані збігаються з результатами низки авторів, які також відзначали зниження вмісту сироваткового 25(OH)D у дорослих та дітей із СН. Показано, що віт D підвищує рівень ПЧР-1 у дорослих із дефіцитом ГР. Ameri P. et al. [337] виявили, що лише 8,7 % дорослих пацієнтів з дефіцитом ГР мали нормальну концентрацію 25(OH)D у сироватці крові. Savanelli M.C. et al. встановили дефіцит віт D у 51 % дорослих пацієнтів з соматотропною недостатністю порівняно з 14,6 % контрольної групи [338]. Ciresi A. et al. [334] встановили, що 35 % дітей з недостатністю ГР мали недостатність віт D і 40% дефіцит вітаміну. Witkowska-Sędek E, et al. (2018) у 84 дітей та підлітків із недостатністю ГР виявили низькі концентрації 25(OH)D ($22,3 \pm 6,9$ нг/мл) [339]. Таким чином, більшість авторів відмічає факт, що рівні віт D зазвичай нижчі в

пацієнтів із дефіцитом ГР, ніж у контрольній групі, із різною частотою недостатності або дефіциту, і цей стан може погіршити вже відомий серцево-судинний та метаболічний ризик дефіциту ГР. З іншого боку, Durá-Travé T. et al. (2020) не виявили суттєвих відмінностей відносно дефіциту віт D серед контрольної групи (12,50%) і групи з дефіцитом ГР (15,30%), однак пацієнти з дефіцитом віт D показали нижчу ШР ($p < 0,05$) при проведенні лікування рГР [336].

Не можна виключити, що довготривалий дефіцит віт D має певний вплив на зріст дитини й на його подальше зростання через модуляцію рівнів ПЧР-1 і ПЧР-3Б-3 (рівні останніх залишаються у таких осіб зниженими протягом тривалого часу), а також дозволяє припустити участь віт D в механізмах патогенезу різних форм низькорослості, зокрема СН.

У нашому дослідженні у пацієнтів із СН встановлено пряму кореляцію Спірмена між віт D та ПЧР-1 (0,246, $p = 0,017$); зворотну - між віт D та кістковим віком (- 0,311, $p = 0,002$). Пряма кореляція встановлена між ПЧР-1 та піком ГР на тлі проби з клонідином (0,389, $p = 0,000$); та ПЧР-1 з кістковим віком (0,626, $p = 0,002$). З кістковим віком був негативно слабо зв'язаний фоновий рівень ГР (- 0,220, $p = 0,037$). Деякі дослідження показали позитивну кореляцію між концентраціями 25(ОН)D та ПЧР-1 [340]. Однак, взаємодія між віт D і системою ГР/ПЧР-1 дуже складна і на сьогодні не повністю вивчена.

Наявність кореляції між рівнем віт D і стимульованим рівнем ГР та віт D ПЧР-1 має суттєве практичне значення, а саме є підґрунтям для додаткового призначення препаратів віт D пацієнтам із дефіцитом ГР, які отримують лікування рГР.

Отримані нами результати дослідження свідчать про тісний взаємозв'язок між забезпеченістю віт D та системою ГР/ПЧР-1.

Pietro Ameri та співавт. (2013) показали, що віт D посилює циркуляцію ПЧР-1 у дорослих та сприяє досягненню нормальних значень ПЧР-1 при дефіциті ГР [337]. Ciresi A. та співавт. (2014) [334] встановили позитивну кореляцію між віт D та базальним рівнем ГР при соматотропній недостатності у дітей, що збігається з результатами наших досліджень, в яких ми показали, що рівень фонового ГР у

групі дітей з вмістом віт D вище 100 нг/мл був вірогідно вище ніж у групі дітей з дефіцитом або недостатністю віт D ($1,53\pm 0,49$, $0,96\pm 0,30$, $0,53\pm 0,12$, відповідно $p<0.01$).

В цілому, в обстежених дітей всіх груп наявний дефіцит віт D асоціювався з найнижчими показниками ІПЧР-1, що підтверджує тісний взаємозв'язок віт D і ІПЧР-1 та узгоджується з основними поглядами на його вплив на розвиток дитини [341, 342]. Це також свідчить про збереженість взаємозв'язку віт D та ІПЧР-1 при соматотропній недостатності, оскільки раніше було встановлено, що здорові особи з важким дефіцитом 25(OH)D також мають нижчі значення ІПЧР-1, ніж ті з легким або відсутнім дефіцитом 25(OH)D [343].

Крім того, нами показаний прямий зв'язок між вмістом віт D і SDS ІПЧР-1 у пацієнтів з двох груп порівняння – у пацієнтів зі ЗВУР та ідіопатичною низькорослістю. Так, у пацієнтів зі ЗВУР вміст віт D в плазмі крові в цілому по групі в середньому становив $51,05\pm 3,35$ нмоль/л, що відповідало недостатності віт D; недостатність віт D встановлено у 47% дітей, дефіцит – у 53% дітей. При симетричній формі ЗВУР вміст віт D був вірогідно нижчим, ніж при асиметричній формі захворювання.

Результати R. Chowdhury та співавт. (2020) не підтверджують гіпотезу про зв'язок дефіциту віт D із затримкою лінійного росту і розвитком нервової системи [266]. Автори визначили у 34,5% здорових дітей в віці від 6 до 30 місяців та шкільного віку дефіцит віт D, але не встановили у них патології росту та нервової системи. З іншого боку, встановлений незначний позитивний кореляційний зв'язок між піком ГР та концентрацією сироваткового $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, ($p=0,015$) і співвідношенням $1,25(\text{OH})_2\text{D}/25(\text{OH})\text{D}$ ($p<0,05$) у дітей з розривом ніжки гіпофіза, що свідчить про наявність взаємодії між віт D та віссю ГР/ІПЧР-1. Не знайдено кореляції для інших характеристик, в тому числі ІПЧР-1 [344].

Однак, проведений нами кореляційний аналіз показав прямий зв'язок між вмістом віт D і SDS ІПЧР-1 ($r_{xy}=+0,45$, $p<0,05$), зростом ($r_{xy}=+0,52$, $p<0,05$) у дітей з симетричним типом ЗВУР. У групі пацієнтів з асиметричним типом ЗВУР також виявлено прямий кореляційний зв'язок між рівнем віт D і SDS ІПЧР-1 ($r_{xy}=+0,36$,

$p < 0,05$) та ростом ($r_{xy} = +0,38$, $p < 0,05$). Це свідчить наявний вплив віт D на антропометричні показники дітей зі ЗВУР.

В іншій групі порівняння – у пацієнтів з ідіопатичною низькорослістю, встановлена пряма слабка кореляція між рівнем 25(OH)D та фоновим рівнем ГР та між рівнем 25(OH)D та Ht-SDS, що також підтверджує взаємозв'язок віт D з віссю ГР/ПЧР-1.

Найбільший ступінь відставання в рості спостерігався при недостатньому рівні віт D. Тобто, різке відставання в рості у дітей як із соматотропною недостатністю (зі зниженим викидом ГР), так і зі ЗВУР (з нормальним викидом ГР), так і з ідіопатичною низькорослістю (з помірно зниженим викидом ГР) асоціюється з дефіцитом/недостатністю віт D на тлі різкого (при СН) або помірного (при ІПН та ЗВУР) зниження показників ПЧР-1.

Необхідне подальше дослідження стану системи ГР/ПЧР-1 на тлі різного рівня забезпеченості віт D у дітей і підлітків. Це допоможе встановити участь віт D в патогенезі різних форм низькорослості, що зі свого боку дозволить розробити низку сучасних рекомендацій із профілактики та лікування зазначених захворювань.

Проведені дослідження свідчать про наявність тісного патогенетичного зв'язку між віт D та віссю ГР/ростові фактори. Наявність у більшості пацієнтів з СН гіповітамінозу D обумовлює необхідність враховувати вміст віт D при лікуванні та моніторингу пацієнтів з СН. Доцільні подальші поглиблені дослідження для розуміння взаємозв'язку віт D та порушеннями росту в дитячому віці. Взаємодія між віт D, ГР і ростовими факторами, безумовно, має велике значення та заслуговує подальшого вивчення. Проведення діагностики та лікування СН вимагає попередньої оцінки та моніторингу вмісту 25-гідроксивітаміну D у сироватці крові пацієнтів для отримання коректного уявлення про стан системами ГР/ПЧР-1.

Таким чином, встановлено, що у дітей, які страждають на соматотропну недостатність, у більшості випадків (64,58%) мав місце гіповітаміноз D; дефіцит віт D спостерігався у 33,33%, недостатність віт D у 31,25% пацієнтів.

Гіповітаміноз D спостерігався частіше у пацієнтів з множинною гіпофізарною недостатністю (76,47%) ніж у пацієнтів з ізольованим дефіцитом ГР (62,02%), внаслідок більшої частки осіб з дефіцитом віт D (52,94%). У дітей з соматотропною недостатністю наявний дефіцит віт D асоціювався з найнижчими показниками ІПЧР-1, що підтверджує тісний взаємозв'язок віт D та ІПЧР-1. При множинній гіпофізарній недостатності на тлі значного дефіциту віт D спостерігався менший пік стимульованого викиду ГР та нижчий вміст ІПЧР-1.

Більш ніж 70% дітей з дефіцитом ГР не мають встановленої причини розвитку соматотропної недостатності [345, 346]. Відомо, що порушення вісі ГР/ІПЧР-1 є головним фактором розвитку дефіциту ГР, для якого описано понад 90 різних мутацій рецептора ГР [302, 347], звичайно, існує багато не генетично детермінованих факторів, які суттєво впливають на регуляторні механізми даної осі, і принаймні деякі з них, здається, можна модифікувати.

Все більше експериментальних і клінічних даних вказують на те, що окрім самого ГР та ІПЧР-1, у регуляції секреції ГР та його ефектах, що стимулюють ріст (у дітей) і метаболічних ефектах (у дітей і дорослих) також залучені соматоліберин (ГР-РГ), соматостатин (ГР-інгібуючий гормон), грелін, гормони щитоподібної залози та, звичайно, багато інших факторів, таких як віт D.

В літературі практично відсутні дані про особливості секреції Ghr у пацієнтів з соматотропною недостатністю, в тому числі - і в умовах різного віт D - стану у дитини. Участь недостатньої стимуляції Ghr є одним із можливих механізмів, залучених до патогенезу соматотропної недостатності. Навіть були зроблені спроби лікування дефіциту ГР за допомогою молекул, що стимулюють рецептор Ghr [348, 349, 350].

Грелін проявляє свою дію через рецептор GHSR-1a. Встановлено, що Ghr є природним лігандом для GHS-R1a, розташованого на соматотропних клітинах гіпофіза. Окрім GHS-R1a, існує також ізоформа 1bGHSR, яка не функціонує як рецептор для Ghr; однак це може послабити активність ізоформи 1a. GHS-R1a є поверхневим рецептором, що належить до сімейства G-білкових рецепторів [351, 352]. Він характеризується внутрішньою конститутивною активністю, а саме-

генерованим тонічним сигналом, який, можливо, необхідний для нормального росту, через його вплив на вісь ГР/ПЧР-1 [353, 354, 355]. Ізоформа типу 1a зв'язує головним чином Ghr, але також максіморелін і непептидні стимулятори секреції ГР [356]. Зв'язуючись з рецептором GHS-R1a, Ghr активує фосфоліпазу С, що призводить до підвищення концентрації інозитолфосфату та активації кінази С. В результаті іони кальцію вивільнюються з ендоплазматичного ретикулуму. Таким чином, у клітинах гіпофіза як не ендогенні, так і ендогенні агоністи GHS-R1a стимулюють вивільнення ГР у спосіб, що залежить від внутрішньоклітинної концентрації Ca^{2+} . Аналогічно, в аркуатному ядрі GHS-R1a індукує (Ca^{2+}) і передачу сигналів у нейропептидних Y (NPY)-нейронах [357]. Рецептор, про який йде мова, широко поширений по всьому тілу, і його експресія виявлена в ядрах гіпоталамуса, а також у шлунку, серці, легенях, нирках, кишківнику, жировій тканині, а також у багатьох інших органах [358].

Вперше в Україні встановлено, що середній рівень Ghr в плазмі крові у дітей з СН в цілому по групі знаходився в межах нормальних показників, однак у 26,92% дітей на тлі недостатності віт D рівень Ghr перевищував нормальні значення в 1,5-1,7 раза.

В нашій роботі ми мали змогу дослідити загальний рівень Ghr у дітей з соматотропною недостатністю та провести аналіз зв'язків між рівнями Ghr, віт D, VD-3Г, паратгормону, ПЧР-1, максимальним піком ГР на тлі тесту з клонідином у 26 пацієнтів препубертатного віку ($10,46 \pm 0,56$ роки), з ізольованою формою захворювання (22 особи, 84,62%), з МГН - 4 особи. Ізольована соматотропна недостатність є найчастішою формою соматотропної недостатності у дітей [359, 360]. У більшості обстежених пацієнтів (81,61%) цієї групи спостерігали гіповітаміноз D.

Встановлено, що як при ізольованій, так і при МГН, у більшості пацієнтів рівні Ghr знаходились в межах референтних значень з показниками від 1,725 до 4,325 нг/мл, однак у 7 дітей (26,92%) з СН рівень Ghr перевищував нормальні показники в 1,5-1,7 раза. Рівень віт D у цих 7 пацієнтів знаходився на рівні недостатності цього вітаміну та був дещо нижчим ніж в середньому по групі

($52,57 \pm 8,10$ та $58,57 \pm 4,64$ нмоль/л відповідно, $p > 0,05$), що збігається з даними про наявність підвищеного рівня Ghr у пацієнтів з недостатнім/незбалансованим харчуванням [361, 362, 363, 364]. Індекс маси тіла в обстежених пацієнтів з підвищеним рівнем Ghr знаходився на нижній межі вікової норми ($15,60 \pm 0,50$).

Було показано, що нормальні показники рівня Ghr виявляються у пацієнтів з конституціональною затримкою в рості та статевому розвитку та низьким рівнем ІПЧР-1 в порівнянні з контрольною групою; Ghr натщесерце негативно корелював із хронологічним віком, КВ, зростом, вагою, ІМТ та ІМТ SDS і ІПЧР-1. Рівень Ghr після прийому їжі негативно корелював лише з МТ, ІМТ та ІМТ SDS [365]. Можна припустити наявність у таких пацієнтів нечутливості до Ghr або відсутність впливу Ghr на процеси росту.

Нормальні показники Ghr встановлені також і у дітей з ідіопатичною низькорослістю та низьким ІМТ [366], а також встановлено негативну кореляцію між Ghr та МТ і ІМТ, Ghr та хронологічним та кістковим віком (чого не спостерігали у здорових дітей). На відміну від цього, Park H.S. та співав (2005) знайшли негативну кореляцію між Ghr та антропометричними показниками (МТ, ріст, ІМТ, окружність стегон) у здорових дітей [367]. В нашому дослідженні в цілому по групі не встановлено корелятивних відносин між рівнем Ghr та рівнем віт D, однак встановлена зворотна кореляція між рівнем Ghr та VD-3Г та показана пряма лінійна залежність між рівнем Ghr та VD-3Г у дітей із соматотропною недостатністю.

ІПЧР-1 та ІПЧР-3Г-3 вважають найбільш значними факторами для функції Ghr [368]. При проведенні кореляційного аналізу ми встановили наявність прямого кореляційного зв'язку між вмістом Ghr та рівнем ІПЧР-1 у дітей з СН на тлі гіповітамінозу D (за Спірменом $= 0,424$, $p = 0,039$).

Однак, деякі автори відмічають наявність чіткої негативної кореляції між Ghr та ІПЧР-1 у дітей з дефіцитом ГР, при ідіопатичній низькорослості [369] та у пацієнтів з конституційною затримкою в рості та статевому розвитку [365], та пов'язують цей факт з пригнічувальним ефектом Ghr на дію периферичного ІПЧР-1.

Деякі автори встановили у дітей з дефіцитом ГР та нейросекреторною дисфункцією, у дітей з ідіопатичною низькорослістю факт, що, чим нижче ПЧР-1, тим вище концентрація Ghr [370, 371, 372]. Andrzej Lewiński та співав (2021) запропонували гіпотезу про те, що низький біоактивний ПЧР-1 є стимулювальним фактором для синтезу Ghr [348, 370, 371]. Ця група авторів відмітила відсутність кореляції між концентрацією Ghr та ПЧР-ISDS у дітей препубертатного віку, які мали ознаки ЗВУР з нормальним або низьким ростом [373].

Суперечливими є дослідження з вивчення ранкової концентрації Ghr та максимального піка ГР на тлі стимуляційних тестів [374, 375]. В наших дослідженнях ми встановили слабкий, але вірогідний, прямий зв'язок між рівнем Ghr та фоновим рівнем ГР – ($R^2=0,226$, $p=0,015$). Крім того, рівень Ghr прямо асоціювався з рівнем ГР на тлі клонідинової стимуляційної проби ($\text{rhoSpearman}=0,543$, $p=0,006$). Наші результати не збігаються з даними Mona Karem Amin та спіавт (2022) [369], які встановили сильну негативну кореляцію між Ghr та стимульованим піком ГР у пацієнтів з СН. Однак, ці автори не проводили оцінку вітамін D–стану у пацієнтів.

Водночас, Renata Stawerska та співав. (2020) у дітей з соматотропною недостатністю та ідіопатичною низькорослістю спостерігали вірогідний кореляційний зв'язок: а) позитивний – між нічним (як на 60-й, так і на 90-й хвилині) та ранковим вмістом Ghr; б) позитивний – між Ghr на 60-й хвилині та нічними концентраціями ГР (як на 60-й, так і на 90-й хвилині); в) негативний – між концентрацією Ghr на 60-й хвилині та концентрацією ПЧР-I; г) негативний – між ІМТ та концентрацією Ghr на 60-й та 90-й хвилинах після засипання [372], тобто мала місце позитивна кореляція між нічною секрецією Ghr та нічною секрецією ГР. За даними тих же авторів ранковий рівень Ghr відображає його нічну концентрацію; однак він значно вище нічного рівня.

Крім того, слід брати до уваги, що фактори контролю секреції Ghr наразі недостатньо встановлені, хоча харчування є важливим регулятором [376].

Не можна виключити, що в умовах незбалансованого харчування, зокрема - при гіповітамінозі D, відбувається порушення секреції або біоактивності Ghr, що призводить до порушення взаємодії між Ghr та віссю ГР/ІПЧР-1. Враховуючи наявність негативного кореляційного зв'язку між рівнями Ghr та VD-3Г, можна також допустити участь і VD-3Г у функціонуванні системи ГР/ростові фактори при соматотропній недостатності на тлі гіповітамінозу D.

Таким чином, крім гіпоталамічних факторів, таких як ГР-РГ і соматостатин, Ghr може мати вплив на вісь ГР/ІПЧР-1. Патологічна секреція та взаємодія вищезазначених гормонів/факторів може бути зумовлена генетичним фоном, а також іншими змінними факторами (наприклад, недостатнє та незбалансоване харчування, дефіцит/недостатність віт D тощо), які слід враховувати при діагностиці пацієнта з підозрою на дефіцит ГР.

Наявність взаємозв'язку між системою ГР/ростові фактори та віт D зумовлюють участь генетичних змін рецептора віт D (VDR) в патогенезі СН. Не можна виключити, що дефіцит віт D може впливати на зростання дитини та викликати суттєву затримку росту [9, 377]. Ефекти біологічно активної форми віт D 1,25(OH)₂D опосередковані VDR, який діє як фактор транскрипції та регулює експресію генів [378]. В кожному нуклеотиді гена VDR можуть випадково виникати поліморфізми (тобто можливе існування різних його алельних варіантів у популяції). Найбільш значущими поліморфізмами гена VDR, які беруть участь у розвитку захворювань є Bsm I, Fok I, Taq I, Apa I [379, 380]. Несприятливий генетичний фон VDR може значно знизити ефективність дії віт D [381]. В дослідженні Elżbieta Jakubowska-Pietkiewicz et al (2013) було встановлено, що наявність F-алеля поліморфізму FokI гена VDR призводить до збільшення росту, що спостерігається у дітей з низькою кістковою масою, а генотип FF сприяє збільшенню росту [382].

Відомості щодо асоціації поліморфних локусів (rs1544410) BsmI гена VDR, (rs731236) TaqI, (rs7975232) ApaI гена VDR з дефіцитом ГР/ІПЧР-1 у дітей вкрай обмежені й фрагментарні та присвячені, головним чином, вивченню взаємодії генотипів VDR і зростом дітей в залежності від кісткової маси [382], вірогідного

впливу поліморфізмів гена віт D на ефективність лікування рГР [383]; описаний зв'язок поліморфізмів гена віт D з синдромом Тернера [384] та вторинним гіперпаратиреозом [385]. На сьогодні відсутні дані щодо можливого впливу поліморфізмів BsmI, TaqI, ApaI гену рецептора віт D та гену COLIA1+1245 G/T (rs1800012), на розвиток соматотропної недостатності у дітей української популяції.

У зв'язку з чим, нами проведена оцінка ризику розвитку соматотропної недостатності в залежності від розподілу частот алелів і генотипів поліморфних локусів BsmI, TaqI, ApaI гена рецептора віт D, а також гена COLIA1+1245 G/T, який кодує α 1-ланцюг колагену 1-го типу. У цьому дослідженні ми вперше доповідаємо попередні дослідження частот алелів та генотипів поліморфних локусів гена VDR (rs1544410) BsmI, (rs731236) TaqI, (rs7975232) ApaI, гена COLIA1+1245 G/T (rs1800012) у пацієнтів із СН, які мешкають в Україні.

Всього обстежено 28 дітей препубертатного віку – визначення поліморфного локусу BsmI (rs1544410) гена VDR проведено у 22 дітей, TaqI (rs731236), ApaI (rs7975232), гену COLIA1+1245 G/T (rs1800012) – 28 дітей. У всіх пацієнтів спостерігали гіповітаміноз D. В доступній нам літературі відсутні дані про вміст віт D у пацієнтів з СН в залежності від наявних генотипів. Нами визначена різниця між рівнями віт D при генотипах GG и GA поліморфізму VDR BsmI ($p < 0.7$) та показано зв'язок середньої сили генотипу TC VDR TaqI на тлі низького рівня 25(OH)D в плазмі крові (< 50 нмоль/л). Показано, що наявність генотипу AC ApaI у 8,43 раз підвищував шанси виявити низький рівень віт D.

В наших дослідженнях не встановлено впливу типу алеля на рівень ППЧР-1.

Аналіз розподілення частот алелів та генотипів поліморфного локусу (rs1544410) гена BsmI в групі пацієнтів із СН показав, що в цілому у групі генотип GA був присутній у більш ніж у половини пацієнтів (54,56 %) та зустрічався вдвічі частіше, ніж у групі порівняння. Генотип GG BsmI не був присутній в жодного пацієнта з МГН, водночас зустрічався у 1/3 пацієнтів з ІСН. Частота алелів у пацієнтів із СН істотно відрізнялася від такої у контрольній групі та розподіл генотипів відповідав рівновазі Харді–Вайнберга. У когорті українських

дітей переважали гетерозиготні носії GA, а в іранській когорті – гомозиготи AA, які у нашій популяції належать до рідкісних гомозигот наряду із GG гомозиготами [386].

Показано, що носійство алеля G поліморфного локусу (rs1544410) BsmI гена VDR вірогідно асоціюється з ризиком розвитку СН OR=5,58 (95 % CI: 4,51-6,90; $p<0,001$); це стосувалось як гомозиготних (GG) носіїв, так і гетерозиготних (GA) носіїв. Разом із тим, при порівнянні з генотипом пацієнтів з ПН встановлено, що при ПН високий ризик розвитку захворювання більшою мірою мав місце у пацієнтів із гетерозиготним генотипом (GA). Наявність гомозиготного генотипу AA є протекторним поліморфізмом щодо СН та ПН.

Вірогідне підвищення ризику розвитку СН встановлено також за наявності у пацієнтів алеля A поліморфного локусу (rs7975232) ApaI гена VDR OR=2,91 (95% CI: 1,63-5,22; $p=0,0003$).

Якщо головним алелем в групі контролю була алель C ($p_C=0,564$), то у групі в пацієнтів з СН головним алелем був A ($p_A=0,607$). Частота мінорного алеля C у пацієнтів з СН ($q_C=0,393$) майже не відрізнялось від частоти мінорного алеля A у групі здорових осіб ($q_A=0,436$). Співвідношення частот алелів ($p_A=0,607$, $q_C=0,393$) відрізняється від співвідношення частоти алелів у контролі ($p_A=0,436$, $q_C=0,564$), що свідчить про більшу частоту алеля A у пацієнтів з СН [387]. Встановлено, що наявність гомозиготного генотипу CC є протекторним.

Таким чином, при аналізі алелів у пацієнтів із СН отримані наступні дані: носійство алеля G поліморфного локусу (rs1544410) BsmI гена VDR (як при гомо-, так і при гетерозиготних генотипах) та носійство алеля A поліморфного локусу rs7975232 ApaI гена VDR вірогідно асоціюються з високим ризиком розвитку СН ($p<0,001$ та $p=0,0003$ відповідно).

Наявність гомозиготного генотипу TT TaqI (rs731236) поліморфізму гена VDR також підвищує ризик розвитку СН, але не вірогідно. У пацієнтів із СН та осіб контрольної групи головним алелем TaqI (rs731236) поліморфізму гена VDR був алель T ($p_T=0,554$ та $p_T=0,605$, відповідно), що збігається з даними

Emmanouilidou E. та співав (2015), які обстежили дітей з низькорослістю – мешканців північної Греції [388].

Протекторними факторами для розвитку СН є наявність гомозиготного генотипу AA поліморфного локусу (rs1544410) BsmI, гомозиготного генотипу CC поліморфного локусу (rs7975232) ApaI гена VDR.

Отже, поліморфізми BsmI та ApaI гена VDR є найбільш значущими клініко-діагностичними факторами для оцінки ризику розвитку СН.

Діти із СН – носії генотипу GA BsmI мали вірогідно менший ступінь затримки росту, ніж діти з СН – носії генотипу AA ($p < 0,05$) та менший, ніж діти із СН – носії генотипу GG BsmI (але не вірогідно). Наші результати збігаються з даними Wang W, et al. [379], які показали, що діти із генотипом AG демонструють вищу швидкість росту, ніж з генотипом GG. В інших дослідженнях AG поліморфізм в локусі -1012 промотора VDR (rs 4516035) часто зустрічається в європейських популяціях, може впливати на експресію VDR і пов'язаний з ростом дівчат-підлітків, що мешкають у Франції [389].

Цікавим є визначений нами факт, що у всіх пацієнтів з генотипом GG в поліморфізмі BsmI спостерігалось поєднання тільки з генотипом TT в поліморфізмі VDR TaqI. Наші дані збігаються з результатами кількох досліджень гаплотипів BsmI/TaqI у дорослих осіб, в яких було показано наявність їх зчеплення та асоціацію з ростом [390, 391, 392]. Комбінації генотипів поліморфізмів ApaI, TaqI, та BsmI вивчали тільки з метою оцінки зв'язку між поліморфізмами ApaI, TaqI і BsmI VDR та їх комбінаціями у породіль та ризиком передчасних пологів у польській популяції [393]. Встановлено, що деякі з комбінацій генотипів були значно більш частими в групі недоношених - генотип bb/AA/TT (28,0% проти 10,1%; $p=0,0013$) і генотип BB/aa/tt (14,0% проти 4,04% $p=0,0277$). Генотипи Vb/AA/Tt та BB/Aa/tt виявлені лише в контрольній групі (16,1% та 7,0% пацієнтів відповідно). bb/aa/TT були вірогідно частішими в контрольній групі (2,0% проти 11,1%; $p=0,0207$). Дві комбінації генотипів знижували ризик передчасних пологів - генотип Vb/AA/Tt на 94% (OR = 0,43, 95%

ДІ: 0,002-0,885, $p = 0,041$) і генотип BB/Aa/tt на 98% (OR = 0,029, 95% ДІ: 0,001 - 0,838, $p = 0,039$).

Розбіжності між дослідженнями, присвяченими генетичним ризикам, можуть бути пов'язані з генетичною гетерогенністю гена VDR, екзогенним популяційним впливом та складними взаємодіями генів між собою [394], змішуванням популяцій та взаємодіями генів і навколишнього середовища чи генів. Поглиблене вивчення гена VDR дозволяє виявити поліморфні варіанти, які можуть призводити до структурних чи функціональних змін експресії білка та може слугувати короткостроковим маркером потенціалу росту. Проте, дослідження VDR гена продовжуються, й у низці досліджень було показано суперечливі дані про розподіл частот генотипів різних локусів цього гена [395, 396], що створює основу для подальших робіт у цій галузі.

Існують дані, що колаген типу IA1 (COLIA1) асоціюється з розвитком деяких захворювань у людини. Однак, функції та механізми клітинної експресії COLIA1 при дефіциті ГР залишаються невідомими. Було продемонстровано, що клінічна генетична оцінка є важливим інструментом для з'ясування причин порушень росту. Повідомлялося, що генетичні дефекти утворення колагену (колагенопатії) пов'язані з низьким зростом і скелетними дисплазіями. Етіологічна діагностика короткого зросту, пов'язаного з аномаліями скелета, є складною. Так, двадцять чотири патогенні/ймовірно патогенні варіанти генів колагену були виявлені у 26 із 106 (24,5%) пацієнтів низького зросту з аномаліями скелета, з яких мутації COL2A1 були найпоширенішими, що становило близько 57,7%, а COLIA1 зустрічався у 3 осіб та був віднесений до патологічних генів [397]. Колаген типу I є основним колагеном у кістці для формування, росту та ремоделювання кістки, а згодом і мінералізації для формування кісткової тканини [398]. Відставання в рості пацієнтів-носіїв COLIA1 становило мінус $(2,6 \pm 0,4)$ SDS, зниження рівня ІПЧР-1 становило мінус $(0,3 \pm 1,2)$ SDS.

В наших дослідженнях встановлено, що носійство алеля G поліморфного локусу типу COLIA1+1245 G/T (rs1800012) гена колагену I-го типу не вірогідно асоціюється з ризиком СН.

Припускають, що двоалельні мутації COLIA1 можуть призвести до ураження скелета, яке в основному характеризується важким і раннім початком остеопорозу [399, 400]. Існують і інші підтвердження взаємозв'язку COLIA1 з розвитком остеопорозу, частих переламів, недосконалого остеогенезу [401, 402]. Наявність TG COLIA1 у 11 наших пацієнтів (39,28%) із СН свідчить про підвищений ризик розвитку остеопорозу, особливо на тлі суттєвого дефіциту ГР та гіповітамінозу D у цієї групи дітей. Тим більше, що частка гетерозигот TG гену колагену 1-го типу COLIA1+1245 G/T (rs1800012) була у 1,4 раз вища, ніж у групі здорових осіб. Водночас, пацієнтів-носіїв гомозиготних генотипів TT та GG було у 2,35 та 1,03 рази менше, ніж у контрольній групі.

Таким чином, хоча наявність гена COLIA1+1245 G/T (rs1800012) не підвищує вірогідно ризик розвитку саме СН, наявність його може зумовлювати підвищений ризик розвитку остеопорозу у пацієнтів з дефіцитом ГР та гіповітамінозом D.

Соматотропна недостатність, яка була описана як «лікування педіатричних пацієнтів із затримкою росту через неадекватну секрецію ендогенного гормону росту», стала першим показанням для призначення рГР людини, схваленого у 1985 році Управлінням з контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA) [403]. Чіткою рекомендацією 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 (2016) є використання рГР для досягнення прийняттого дорослого росту і запобігання екстремально низького зросту у дітей і підлітків із СН. Визначення необхідної дози препарату рГР проводять на основі показників МТ або площі поверхні тіла; середня доза зазвичай становить у дітей із СН 0,16-0,24 мг/кг на тиждень (22-35 мкг/кг/день) з індивідуальним підбором надалі. Лікування проводять під контролем рівнів ІПЧР-1 у сироватці крові. Дозу рГР знижують, якщо рівні ІПЧР-1 перевищують лабораторно визначений нормальний діапазон для віку або стадії статевого дозрівання пацієнта. Лікування припиняють індивідуально після досягнення ШР нижче 2-2,5 см/рік. На практиці зазвичай припускають, що ріст наближається до кінця, якщо ШР нижче 2 см/рік і КВ

перевищує 14 років у дівчат і 16 років у хлопчиків [404]. У дітей і підлітків головною метою лікування рГР в першу чергу є корекція показників росту (швидке наздоганяюче зростання - catch-upgrowth, фізіологічна динаміка росту, відповідний час і ступінь статевого дозрівання та досягнення дорослого росту в межах нормального діапазону), а також нормалізація складу тіла та низки біохімічних показників [67, 405, 406]. Критеріями незадовільної відповіді на лікування рГР вважають: Δ ШР <2 см/рік, SDS ШР <0 або Δ SDS росту $<0,3$ /рік протягом перших 6 – 12 місяців терапії [407].

Застосування рГР призводить до суттєвого збільшення росту в дитинстві та остаточного зростання дорослого. Однак, незважаючи на великий, довгостроковий досвід та результати сучасних режимів лікування із застосуванням препаратів рГР, все ще існує значна частка дітей, які не досягають дорослого зросту в межах норми [408, 409]. Причини низької ефективності лікування рГР на сьогодні точно не з'ясовані. Були запропоновані декілька граничних рівнів для розрізнення нормальної та поганої відповіді протягом першого року лікування з урахуванням багатьох показників [410, 411, 412, 413]. Однак, порівняння призвели до суперечливих результатів [414], не враховувалась забезпеченість дитини вітамінами/мікроелементами. Крім того, оцінка ефективності лікування рГР в переважній більшості досліджень проводилась за перший рік лікування (коли зазвичай реєструється найбільша прибавка в рості) [415, 416]. Вважають, що результати 1-го та 2-го року терапії рГР і визначають загальний ростовий ефект та загальний успіх лікування. [415, 417]. Однак, разом з тим, клінічні спостереження свідчать про те, що ШР пацієнтів з неорганічною формою СН залежить від тривалості лікування. Так, Straetemans S. та співав (2021) показали, що прибавка в рості за перший рік лікування рГР становила 9,28 см/рік, 7,76 см/рік - у другому році та 6,69 см/рік - після третього року, незважаючи на достатньо високі дози рГР [418]. Аналогічні результати були отримані у пацієнтів з органічною формою СН – швидкість росту в перший рік становила 8,6 см, 7,2 см - у другий рік і 5,9 см у третій рік лікування рГР [415]. Тобто, існує широка варіабельність реакції на терапію рГР, ймовірно, через

проблеми з комплаєнсом, тяжкістю дефіциту ГР і чутливістю пацієнта до рГР [418, 419], або була пов'язана з іншими факторами, і ефективність лікування рГР в багатьох випадках з плином часу може суттєво знижуватися. У зв'язку з чим необхідно проводити пошук шляхів для вдосконалення схем терапії таких пацієнтів.

В нашому дослідженні препарат рГР призначався в стандартній дозі 0,033 мг/кг на добу 23 дітям (60,89% хлопчиків) з ізольованою формою СН препубертатного віку. Спостереження в динаміці показало, що ШР до початку лікування рГР в середньому становило $0,36 \pm 0,03$ см /рік. Рівні ІПЧР-1 в сироватці крові у всіх пацієнтів знаходились на низькій межі та становили в середньому $96,61 \pm 13,9$ нг/мл. Наприкінці першого року монотерапії рГР всі пацієнти показали суттєву ($p < 0,05$) прибавку в рості - від 10,80 см до 14,00 см (в середньому $12,14 \pm 0,12$ см/рік), що відповідає дуже хорошій відповіді на лікування. Ефективність лікування підтверджувалась вірогідним підвищенням рівнів ІПЧР-1.

Однак, вже після другого та третього років лікування ШР у всіх пацієнтів знижувалась. Так, додавання в рості за третій рік лікування рГР був вірогідно нижчим ($p < 0,05$) ніж за перший рік. Наші результати узгоджуються з дослідженнями Н. Н. Lim (2022), в яких показники зростання, Δ SDS росту і ШР (см/рік), були найвищими в перший рік (0,84 і 8,84), а потім зменшувалися з часом (0,44 і 7,48 в другий рік і 0,25 і 6,66 в третій рік) [106]. Зниження ефективності терапії було відмічено також і іншими дослідниками [412, 420, 421]. Більш того, Hughes I.P. та співав (2012) показали, що у дітей з ідіопатичним дефіцитом ГР Δ SDS росту був приблизно в три рази вищим у перший рік (0,92), ніж у другий (0,32) і третій (0,30) роки [422].

Отримані нами результати спостереження за групою дітей з низькорослістю внаслідок ЗВУР свідчать про те, що додавання препарату віт D до терапії рГР сприяє вірогідному прискоренню росту (в середньому на плюс 0,8 см через 6 місяців після лікування, $p < 0,05$) у пацієнтів з низькорослістю внаслідок ЗВУР. Проведений нами кореляційний аналіз показав прямий зв'язок між вмістом віт D і SDS ІПЧР-1, зростом у дітей з ЗВУР.

Враховуючи дані літератури [22] та результати наших досліджень групи дітей зі ЗВУР, ми додали в комплекс терапії пацієнтів з соматотропною недостатністю препарат віт D в вікових дозах 2000-4000 МО/добу в залежності від показників віт D та маси тіла.

Завдяки додаванню препарату віт D було призупинено подальше зниження ШР після третього року монотерапії рГР. Крім того, збільшення росту за перший рік застосування комбінованої терапії було вірогідно ($p < 0,05$) більшим, ніж за третій рік лікування монотерапією рГР. Така ж тенденція спостерігалась і після другого року комбінованої терапії. Отримані результати збігаються з думкою Witkowska-Sędek E. та співав (2016) що, доповнення раціону віт D позитивно впливає на ефект рГР на формування кісткової тканини, та може посилити ефективність терапії рГР [340].

Таким чином, не можна виключити вплив віт D на зростання дитини [9, 333, 423], що надає передумови для продовження пошуків оптимізації терапії дітей та підлітків з порушенням росту з урахуванням особливостей взаємозв'язку між віт D та системою ГР/ІПЧР-1.

ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі запропоновано нове розв'язання науково-практичної проблеми дитячої ендокринології – підвищення ефективності медичної допомоги дітям з низькорослістю внаслідок соматотропної недостатності, на підставі вивчення стану системи гормон росту/інсуліноподібний чинник росту-1/грелін, вмісту вітаміну D та поліморфізмів гена рецептора вітаміну D у плазмі крові. Рекомендовано новий підхід до оцінки ризику розвитку соматотропної недостатності та комплексного лікування таких пацієнтів.

1. Виявлено наявність гіповітамінозу D у більшості (64,55%) пацієнтів препубертатного віку з соматотропною недостатністю, як при ІСН ($70,26 \pm 4,74$ нмоль/л), так і при МГН ($63,03 \pm 8,67$ нмоль/л). Вміст 25(OH)D в цілому по групі становив $68,98 \pm 4,17$ нмоль/л, що відповідало ступеню недостатності цього вітаміну. Дефіцит або недостатність віт D спостерігали у 33,33% та 31,25% осіб із СН відповідно. Гіповітаміноз D мали 76,47% дітей з МГН та 62,02% дітей з ІСН, з перевагою в бік дефіциту в пацієнтів з МГН.

2. Доведено, що за наявності недостатності віт D у дітей з соматотропною недостатністю має місце потужна лінійна залежність між ІПЧР-1 та кістковим віком ($R^2=0,155$, $p=0,018$), при дефіциті віт D – ще й слабкий, але вірогідний, зв'язок між кістковим віком та Ht-SDS ($R^2=0,124$, $p=0,037$). При вмісті віт $D \geq 100$ нмоль/мл встановлена лінійна залежність між 25(OH)D та кістковим віком пацієнта. Нормальний вміст віт D асоційований з прямопропорційним зв'язком Ht-SDS з кістковим віком; Ht-SDS та ІПЧР-1; помірним прямим лінійним зв'язком ІПЧР-1 та кістковим віком. Отримані дані свідчить про участь вітаміну D в функціонуванні системи ГР/ІПЧР-1 та його вплив на ауксологічні показники у пацієнтів з низькорослістю.

3. У пацієнтів з соматотропною недостатністю показана позитивна кореляція між вмістом 25(OH)D та рівнем ІПЧР-1, встановлений зворотній зв'язок віт D з кістковим віком ($-0,311$, $p=0,002$), а також прямі кореляційні відношення між

рівнем ППЧР-1, стимульованим рівнем ГР, рівнем паратгормону та кістковим віком.

4. Встановлено, що на тлі знижених рівнів ППЧР-1 і показників фонового та стимульованого рівнів ГР та гіповітамінозу D, більшість (75%) пацієнтів із соматотропною недостатністю мають нормальні показники рівнів греліну, паратгормону та підвищені показники VD-3Г. Рівень греліну має зворотню кореляцію з VD-3Г та прямо корелює з фоновим і стимульованим рівнями ГР, ППЧР-1.

5. З'ясовано, що найчастіше у більшості пацієнтів із соматотропною недостатністю при поліморфізмі BsmI та при COL1A1+1245 G/T (rs1800012) зустрічається алель G (78,57% та 92,86%, відповідно). При поліморфізмі BsmI носіями генотипу GA були 53,57% обстежених, а генотипу GG - 25%; при COL1A1+1245G/T- носіями генотипу GG були 53,57%, генотипу GT - 39,29% осіб. При поліморфізмі ApaI домінував генотип AC (71,43%). Встановлено поєднання генотипів GG BsmI VDR та TT TaqI VDR у всіх осіб з соматотропною недостатністю та ідіопатичною низькорослістю, інші генотипи поліморфізмів VDR знаходились в різних комбінаціях між собою. Встановлено зв'язок середньої сили генотипу TC TaqI VDR з низьким рівнем 25(OH)D в плазмі крові. Наявність генотипу AC ApaI у 8,43 раз підвищує шанси наявності гіповітамінозу D.

6. Визначено, що поліморфізми BsmI та ApaI гена рецептора вітаміну D є значущими клініко-діагностичними факторами для оцінки ризику розвитку соматотропної недостатності. Наявність алеля G локусу rs1544410 BsmI OR=5,58 (95 % CI: 4,51-6,90; p<0,001) та алеля A локусу rs7975232 ApaI OR=2,91 (95% CI: 1,63-5,22; p=0,0003) вірогідно асоціюється з високим ризиком розвитку соматотропної недостатності, як при гомо-, так і при гетерозиготних генотипах. Наявність гомозиготного генотипу AA BsmI VDR та гомозиготного генотипу CC ApaI VDR можна розглядати як протекторні поліморфізми щодо соматотропної недостатності.

7. Встановлено, що додавання препаратів вітаміну D призводить до підвищення ефективності лікування препаратами рГР. Якщо швидкість росту при

монотерапії рГР прогресивно знижується після першого року лікування, то при застосуванні комбінованої терапії рГР+віт D в надалі цей показник залишається стабільним та прийнятним для досягнення задовільних показників росту.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Наявність у більшості пацієнтів з соматотропною недостатністю гіповітамінозу D обумовлює необхідність враховувати вміст віт D при лікуванні та моніторингу пацієнтів з соматотропною недостатністю.
2. За наявності зниження ефективності терапії препаратами рГР після першого року лікування вважається доцільним застосування комбінованої терапії дітей із соматотропною недостатністю препаратами рГР в стандартній дозі та віт D в вікових дозах (2000-4000 МО/добу) в залежності від показників віт D та маси тіла. Застосування комбінованої схеми терапії є ефективним та дозволяє прискорити швидкість росту у дітей та підлітків з низькорослістю.
3. Проведення діагностики та лікування соматотропної недостатності вимагає попередньої оцінки та моніторингу вмісту 25-гідроксिवітаміну D у сироватці крові пацієнтів для отримання коректного уявлення про стан системи ГР/ПЧР-1.
4. Особи – носії алеля G поліморфного локусу rs1544410 BsmI гена рецептора вітаміну D, та носії алеля A поліморфного локусу rs7975232 ApaI гена рецептора вітаміну D мають вірогідно високий ризик соматотропної недостатності. Цей факт доцільно враховувати при проведенні медико-генетичного консультування, особливо за наявності в родині випадків низькорослості в дітей.
5. Пацієнти з соматотропною недостатністю - носії алеля G поліморфного локусу типу COL1A1+1245 G/T (rs1800012) гена колагену 1-го типу становлять групу ризику з розвитку остеопорозу на тлі гіповітамінозу D та дефіциту ендогенного гормону росту.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Kärkinen J, Sorakunnas E, Miettinen PJ, Raivio T, Hero M. The aetiology of extreme tall stature in a screened Finnish paediatric population. *E Clinical Medicine*. 2021 Nov 20;42:101208. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101208.
2. Kato Y, Murakami Y, Sohmiya M, Nishiki M. Regulation of human growth hormone secretion and its disorders. *Intern Med*. 2002 Jan;41(1):7-13. doi: 10.2169/internalmedicine.41.7.
3. Kalvachová B. Fyziologie růstu dítěte [The physiology of growth in children]. *Cas Lek Cesk*. 1995 Mar 22;134(6):163-5. Czech. PMID: 7758065.
4. Veldhuis JD, Iranmanesh A. Physiological regulation of the human growth hormone (GH)-insulin-like growth factor type I (IGF-I) axis: predominant impact of age, obesity, gonadal function, and sleep. *Sleep*. 1996 Dec;19(10 Suppl):S221-4. doi: 10.1093/sleep/19.suppl_10.s221.
5. Kojima M, Hosoda H, Kangawa K. Purification and distribution of ghrelin: the natural endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor. *Horm Res*. 2001;56 Suppl 1:93-7. doi: 10.1159/000048143.
6. Sakata I, Sakai T. Ghrelin cells in the gastrointestinal tract. *Int J Pept*. 2010;2010:945056. doi: 10.1155/2010/945056.
7. 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.
8. Wang H, Yu XD, Huang LS, Chen Q, Ouyang FX, Wang X, Zhang J. Fetal vitamin D concentration and growth, adiposity and neurodevelopment during infancy. *Eur J Clin Nutr*. 2018 Oct;72(10):1396-403. doi: 10.1038/s41430-017-0075-9.
9. 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.
10. Anderson JL, May HT, Horne BD, Bair TL, Hall NL, Carlquist JF, et al. Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident

- events in a general healthcare population. *Am J Cardiol.* 2010 Oct 1;106(7):963-8. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.05.027.
11. Khundmiri SJ, Murray RD, Lederer E. PTH and vitamin D. *Compr Physiol.* 2016 Mar 15;6(2):561-601. doi: 10.1002/cphy.c140071.
 12. van der Sluis IM, de Muinck Keizer-Schrama SM, Krenning EP, Pols HA, Uitterlinden AG. Vitamin D receptor gene polymorphism predicts height and bone size, rather than bone density in children and young adults. *Calcif Tissue Int.* 2003 Oct;73(4):332-8. doi: 10.1007/s00223-002-2130-2.
 13. 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.
 14. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jul;96(7):1911-30. doi: 10.1210/jc.2011-0385. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Dec;96(12):3908.
 15. 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.
 16. Suarez F, Rossignol C, Garabédian M. Interactive effect of estradiol and vitamin D receptor gene polymorphisms as a possible determinant of growth in male and female infants. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Oct;83(10):3563-8. doi: 10.1210/jcem.83.10.5199.
 17. Wei Y, Zheng R, Zhou Y, Wang J, Bao P. Correlation between exon 3 polymorphism of growth hormone receptor gene and the responses to rhGH therapy. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015 Jun 1;8(6):7371-7. PMID: 26261638.
 18. 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.

19. Yu XD, Shen XM, Xue MB, Yan CH. Vitamin D receptor gene polymorphism and bone mineral density in 0-6-year-old Han children. *J Bone Miner Metab.* 2011 Jan;29(1):54-61. doi: 10.1007/s00774-010-0190-3.
20. Trovó de Marqui AB. Síndrome de Turner e polimorfismo genético: uma revisão sistemática [Turner syndrome and genetic polymorphism: a systematic review]. *Rev Paul Pediatr.* 2015 Jul-Sep;33(3):364-71. doi: 10.1016/j.rpped.2014.11.014.
21. Gannagé-Yared MH, Chahine E, Farah V, Ibrahim T, Asmar N, Halaby G. serum insulin-like growth factor 1 in Lebanese schoolchildren and its relation to vitamin D and ferritin levels. *Endocr Pract.* 2017 Apr 2;23(4):391-8. doi: 10.4158/EP161623.OR.
22. Płudowski P, Kos-Kudła B, Walczak M, Fal A, Zozulińska-Ziółkiewicz D, Sieroszewski P, 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.
23. Jeong G, Jung H, So WY, Chun B. Effects of taekwondo training on growth factors in normal Korean children and adolescents: A systematic review and meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Children (Basel).* 2023 Feb 8;10(2):326. doi: 10.3390/children10020326.
24. Smith T, Shively G. Multilevel analysis of individual, household, and community factors influencing child growth in Nepal. *BMC Pediatr.* 2019 Apr 5;19(1):91. doi: 10.1186/s12887-019-1469-8.
25. Tran TD, Holton S, Nguyen H, Fisher J. Physical growth: is it a good indicator of development in early childhood in low- and middle-income countries? *BMC Pediatr.* 2019 Aug 8;19(1):276. doi: 10.1186/s12887-019-1654-9.
26. Danso F, Appiah MA. Prevalence and associated factors influencing stunting and wasting among children of ages 1 to 5 years in Nkwanta South Municipality, Ghana. *Nutrition.* 2023 Jun;110:111996. doi:10.1016/j.nut.2023.111996.
27. Little MA. Evolutionary strategies for body size. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020 Mar 10;11:107. doi: 10.3389/fendo.2020.00107.

28. Veiga GRS, da Silva GAP, Padilha BM, Lima MC. Determining factors of child linear growth from the viewpoint of Bronfenbrenner's Bioecological Theory. *J Pediatr (Rio J)*. 2023 May-Jun;99(3):205-18. doi: 10.1016/j.jpmed.2022.10.009.
29. Meisel-Roca A, Granger A. The height of children and adolescents in Colombia. A review of more than sixty years of anthropometric studies, 1957-2020. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Aug 23;18(16):8868. doi: 10.3390/ijerph18168868.
30. Inzaghi E, Pampanini V, Deodati A, Cianfarani S. The effects of nutrition on linear growth. *Nutrients*. 2022 Apr 22;14(9):1752. doi: 10.3390/nu1409175.
31. Vanapruks S, Jee YH. Understanding prenatal and postnatal linear growth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Dec 17;108(1):e3-e4. doi: 10.1210/clinem/dgac611.
32. Yadav S, Bhandari P. Age heterogeneities in child growth and its associated socio-demographic factors: a cross-sectional study in India. *BMC Pediatr*. 2022 Jun 30;22(1):384. doi: 10.1186/s12887-022-03415-x.
33. Liu Yan, Wang Yuan-Yuan, Cheng Yan, Tan Xiao-Yan, Yang Chun. Growth and development of children and related influencing factors: a cross-sectional study of the families with children aged 0-6 years in Jiangsu Province. *CJCP*, 2022 Jun 15; 24(6): 693-8. Chinese. doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2202072.
34. Meriem C, Khaoula M, Ghizlane C, Asmaa M, Ahmed A. Early childhood development (0 - 6 years old) from healthy to pathologic: a review of the literature. *Open J Med Psychology*. 2020; 9: 100-22. doi: 10.4236/ojmp.2020.93009.
35. Cai J, Zhao Y, Wang J. Influencing factors of children's physical activity in family. *BMC Public Health*. 2022; 22:787. <https://doi.org/10.1186/s12889-022-13235-4>.
36. Li HX, Huang GW, Wang H, Liu N, Wu J, Peng ZH, et al. [Prevalence and associated factors for malnutrition among children under 6 years of age in Hunan province]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2021 Sep 2;59(9):759-66. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.cn112140-20210218-00137.

37. Li H, Yuan S, Fang H, Huang G, Huang Q, Wang H, Wang A. Prevalence and associated factors for stunting, underweight and wasting among children under 6 years of age in rural Hunan Province, China: a community-based cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2022 Mar 11;22(1):483. doi: 10.1186/s12889-022-12875-w.
38. Azizi-Soleiman F, Sharifi H, Zamanian M. Comparison of the prevalence and trend of malnutrition between 0-6 years and 7-11 years old Iranian children: a systematic review and meta-analysis. *Int J Prev Med*. 2020 Nov 26;11:182. doi: 10.4103/ijpvm.IJPVM_18_19.
39. Mohseni M, Ahmadi S, Asadi H, Mohammadian ED, Asgarlou Z, Ghazanfari F, Moosavi A. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of malnutrition among 6-14-year-old children in Iran. *Int J Prev Med*. 2022 Nov 23;13:138. doi: 10.4103/ijpvm.IJPVM_564_20.
40. Xiong X, Zhang W, An Y, Meng Y, Li H, Zhen Z, et al. Association between physical health and physical activity behaviors for children aged 3–6 years in kindergarten: A cross-sectional study from China. *PLoS ONE*. 2022; 17(12): e0278341. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0278341>.
41. Фролова ТВ, Атаманова ОВ, Терещенкова ІІ, Сенаторова АС. Фізичний розвиток дітей раннього віку : метод. вказ. для студентів 3-го курсу мед. факультів. Харків : ХНМУ, 2020. 32 с.
42. Murray PG, Clayton PE. Disorders of growth hormone in childhood. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MD Text.com, Inc.; 2022 Mar 9; 2000–. PMID: 25905205.
43. Susanto T, Yunanto RA, Rasni H, Susumaningrum LA. Maternal and child health status related to nutritional status and development of children during lactation period: a cross-sectional study among mothers with children age 0 – 6 months in agricultural areas of Indonesia. *Malaysian J Public Health Medicine*. 2021; 21(2): 61-74. <https://doi.org/10.37268/mjphm/vol.21/no.2/art.744>.

44. Balasundaram P, Avulakunta ID. Human growth and development. 2023 Mar 8. In: Stat Pearls [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 33620844.
45. Eng L, Lam L. Thyroid function during the fetal and neonatal periods. *Neoreviews*. 2020 Jan;21(1):e30-6. doi: 10.1542/neo.21-1-e30.
46. Huang Z, Huang L, Waters MJ, Chen C. Insulin and growth hormone balance: Implications for obesity. *Trends Endocrinol Metab*. 2020 Sep;31(9):642-654. doi: 10.1016/j.tem.2020.04.005.
47. Clarke BL, Khosla S. Androgens and bone. *Steroids*. 2009 Mar;74(3):296-305. doi: 10.1016/j.steroids.2008.10.003.
48. Chen JF, Lin PW, Tsai YR, Yang YC, Kang HY. Androgens and androgen receptor actions on bone health and disease: From androgen deficiency to androgen therapy. *Cells*. 2019 Oct 25;8(11):1318. doi: 10.3390/cells8111318.
49. Spaziani M, Tarantino C, Tahani N, Gianfrilli D, Sbardella E, Lenzi A, Radicioni AF. Hypothalamo-pituitary axis and puberty. *Mol Cell Endocrinol*. 2021 Jan 15;520:111094. doi: 10.1016/j.mce.2020.111094.
50. de Dios O, Herrero L, Vales-Villamarín C, Mahílllo-Fernández I, Soriano-Guillén L, Garcés C. Sex steroid hormones, leptin, and high-sensitivity C-reactive protein levels in adolescents. *Andrology*. 2021 May;9(3):829-36. doi: 10.1111/andr.12962.
51. Hwa V. Human growth disorders associated with impaired GH action: Defects in STAT5B and JAK2. *Mol Cell Endocrinol*. 2021 Jan 1;519:111063. doi: 10.1016/j.mce.2020.111063.
52. Al-Samerria S, Radovick S. The role of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) in the control of neuroendocrine regulation of growth. *Cells*. 2021 Oct 5;10(10):2664. doi: 10.3390/cells10102664.
53. Chang CW, Sung YW, Hsueh YW, Chen YY, Ho M, Hsu HC, et al. Growth hormone in fertility and infertility: Mechanisms of action and clinical applications. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Nov 14;13:1040503. doi: 10.3389/fendo.2022.1040503.

54. Benyi E, Sävendahl L. The Physiology of Childhood Growth: Hormonal Regulation. *Horm Res Paediatr.* 2017;88(1):6-14. doi: 10.1159/000471876.
55. Genty JX, Amin MR, Shaw ND, Klerman EB, Faghieh RT. Sparse deconvolution of pulsatile growth hormone secretion in adolescents. *IEEE/ACM Trans Comput Biol Bioinform.* 2022 Jul-Aug;19(4):2463-70. doi: 10.1109/TCBB.2021.3088437.
56. Tritos NA, Biller BMK. Current concepts of the diagnosis of adult growth hormone deficiency. *Rev Endocr Metab Disord.* 2021 Mar;22(1):109-16. doi: 10.1007/s11154-020-09594-1.
57. Goldenberg N, Horowitz JF, Gorgey A, Sakharova A, Barkan AL. Role of pulsatile growth hormone (GH) secretion in the regulation of lipolysis in fasting humans. *Clin Diabetes Endocrinol.* 2022 Feb 1;8(1):1. doi: 10.1186/s40842-022-00137-y.
58. Vázquez-Borrego MC, Del Rio-Moreno M, Kineman RD. Towards understanding the direct and indirect actions of growth hormone in controlling hepatocyte carbohydrate and lipid metabolism. *Cells.* 2021 Sep 24;10(10):2532. doi: 10.3390/cells10102532.
59. Donato J Jr, Wasinski F, Furigo IC, Metzger M, Frazão R. Central regulation of metabolism by growth hormone. *Cells.* 2021 Jan 11;10(1):129. doi: 10.3390/cells10010129.
60. Smyczyńska J, Pawelak N, Hilczer M, Lewiński A. Delayed diagnosis of congenital combined pituitary hormone deficiency including severe growth hormone deficiency in children with persistent neonatal hypoglycemia - Case reports and review. *Int J Mol Sci.* 2022 Sep 21;23(19):11069. doi: 10.3390/ijms231911069.
61. Bellastella G, Maiorino MI, Longo M, Cirillo P, Scappaticcio L, Vietri MT, et al. Impact of pituitary autoimmunity and genetic disorders on growth hormone deficiency in children and adults. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(4):1392. <https://doi.org/10.3390/ijms21041392>.
62. 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.

63. Rogol AD, Reiter EO. Growth and growth hormone through the ages: Art and science. *Horm Res Paediatr.* 2022;95(6):515-28. doi: 10.1159/000526440.
64. Pfäffle R, Kiess W. GH and IGF-1 replacement in children. *Handb Exp Pharmacol.* 2020;261:67-86. doi: 10.1007/164_2019_337.
65. Lundberg E, Kriström B, Zouater H, Deleskog A, Höybye C. Ten years with biosimilar rhGH in clinical practice in Sweden - experience from the prospective PATRO children and adult studies. *BMC Endocr Disord.* 2020 Apr 29;20(1):55. doi: 10.1186/s12902-020-0535-4.
66. Frontino G, Stancampiano MR, Aiuti A. Potentialities of gene therapy in pediatric endocrinology. *Horm Res Paediatr.* 2021 Nov 19. doi: 10.1159/000520965.
67. Ranke MB. Short and long-term effects of growth hormone in children and adolescents with GH deficiency. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021; 12: 720419. doi: 10.3389/fendo.2021.720419.
68. Rodari G, Profka E, Giacchetti F, Cavenaghi I, Arosio M, Giavoli C. Influence of biochemical diagnosis of growth hormone deficiency on replacement therapy response and retesting results at adult height. *Sci Rep.* 2021 Jul 15;11(1):14553. doi: 10.1038/s41598-021-93963-6.
69. Isaksson OG, Jansson JO, Gause IA. Growth hormone stimulates longitudinal bone growth directly. *Science.* 1982 Jun 11;216(4551):1237-9. doi: 10.1126/science.7079756.
70. Green H, Morikawa M, Nixon T. A dual effector theory of growth-hormone action. *Differentiation.* 1985;29(3):195-8. doi: 10.1111/j.1432-0436.1985.tb00316.x.
71. Mazziotti G, Lania AG, Canalis E. Skeletal disorders associated with the growth hormone-insulin-like growth factor 1 axis. *Nat Rev Endocrinol.* 2022 Jun;18(6):353-65. doi: 10.1038/s41574-022-00649-8.
72. Miller BS, Rogol AD, Rosenfeld RG. The history of the insulin-like growth factor system. *Horm Res Paediatr.* 2022;95(6):619-30. doi: 10.1159/000527123.
73. Yuan S, Wan ZH, Cheng SL, Michaëlsson K, Larsson SC. Insulin-like growth factor-1, bone mineral density, and fracture: A Mendelian Randomization Study. *J*

- Clin Endocrinol Metab. 2021 Mar 25;106(4):e1552-8. doi: 10.1210/clinem/dgaa963.
74. Poreba E, Durzynska J. Nuclear localization and actions of the insulin-like growth factor 1 (IGF-1) system components: Transcriptional regulation and DNA damage response. *Mutat Res Rev Mutat Res*. 2020 Apr-Jun;784:108307. doi: 10.1016/j.mrrev.2020.108307.
75. De Luca F. Regulatory role of NF- κ B in growth plate chondrogenesis and its functional interaction with growth hormone. *Mol Cell Endocrinol*. 2020 Aug 20;514:110916. doi: 10.1016/j.mce.2020.110916.
76. Halmos T, Suba I. A növekedési hormon és az inzulinszerű növekedési faktorok élettani szerepe [The physiological role of growth hormone and insulin-like growth factors]. *Orv Hetil*. 2019 Nov;160(45):1774-1783. Hungarian. doi: 10.1556/650.2019.31507.
77. de Alcantara Borba D, da Silva Alves E, Rosa JPP, Facundo LA, Costa CMA, Silva AC, et al. Can IGF-1 serum levels really be changed by acute physical exercise? A systematic review and meta-analysis. *J Phys Act Health*. 2020 May 1;17(5):575-84. doi: 10.1123/jpah.2019-0453.
78. Wang J, Zhu Q, Cao D, Peng Q, Zhang X, Li C, et al. Bone marrow-derived IGF-1 orchestrates maintenance and regeneration of the adult skeleton. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2023 Jan 3;120(1):e2203779120. doi: 10.1073/pnas.2203779120.
79. Chesnokova V. The multiple faces of the GH/IGF axis. *Cells*. 2022 Jan 10;11(2):217. doi: 10.3390/cells11020217.
80. Rubio L, Vargas A, Rivera P, López-Gambero AJ, Tovar R, Christians JK, et al. Recombinant IGF-1 induces sex-specific changes in bone composition and remodeling in adult mice with *Pappa2* deficiency. *Int J Mol Sci*. 2021 Apr 14;22(8):4048. doi: 10.3390/ijms22084048.
81. Ernawati F, Syauqy A, Arifin AY, Soekatri MYE, Sandjaja S. Micronutrient deficiencies and stunting were associated with socioeconomic status in Indonesian children aged 6-59 months. *Nutrients*. 2021 May 26;13(6):1802. doi: 10.3390/nu13061802.

82. Graber E, Reiter EO, Rogol AD. Human growth and growth hormone: From antiquity to the recombinant age to the future. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Jul 5;12:709936. doi: 10.3389/fendo.2021.709936.
83. Wu X, Wang Y, Ren Z, Li L, Qian W, Chen Y, Ren W. Association between growth differentiation factor-15 and risk of cardiovascular diseases in patients with adult growth hormone deficiency. *Int J Endocrinol*. 2021 Aug 6;2021:5921863. doi: 10.1155/2021/5921863.
84. Johannsson G, Touraine P, Feldt-Rasmussen U, Pico A, Vila G, Mattsson AF, et al. Long-term safety of growth hormone in adults with growth hormone deficiency: Overview of 15 809 GH-treated patients. *J Clinical Endocrinol Metabol*. 2022;107(7) :1906-19. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac199>.
85. 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.
86. Fatani TH. Diagnostic value of IGF-1 in growth hormone-deficient children: Is a second growth hormone stimulation test necessary? *J Endocr Soc*. 2023 Jan 31;7(4):bvad018. doi: 10.1210/jendso/bvad018.
87. Hage C, Gan HW, Ibba A, Patti G, Dattani M, Loche S, et al. Advances in differential diagnosis and management of growth hormone deficiency in children. *Nat Rev Endocrinol*. 2021 Oct;17(10):608-24. doi: 10.1038/s41574-021-00539-5.
88. Sánchez Malo MJ, Hidalgo Sanz J, Hernández Tejedor C, García Ventura M, Ferrer Lozano M, Labarta Aizpún JI, de Arriba Muñoz A. Growth hormone deficit: Influence of puberty on the response to treatment. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2022 Mar;96(3):221-9. doi: 10.1016/j.anpede.2021.04.008.
89. Gupta PM, Wieck E, Conkle J, Betters KA, Cooley A, Yamasaki S, et al. Improving assessment of child growth in a pediatric hospital setting. *BMC Pediatr*. 2020 Sep 3;20(1):419. doi: 10.1186/s12887-020-02289-1.
90. Mastromauro C, Chiarelli F. Novel insights into the genetic causes of short stature in children. *Touch REV Endocrinol*. 2022 Jun;18(1):49-57. doi: 10.17925/EE.2022.18.1.49.

91. Singh K, Puri RD, Bijarnia-Mahay S, Lall M, Verma J, Saxena R, et al. Clinical and genetic profile of children with short stature presenting to a genetic clinic in Northern India. *Indian Pediatr.* 2022 Jun 15;59(6):463-6.
92. Kaplowitz P, Manjelievskaia J, Lopez-Gonzalez L, Morrow CD, Pitukcheewanont P, Smith A. Economic burden of growth hormone deficiency in a US pediatric population. *J Manag Care Spec Pharm.* 2021 Aug;27(8):1118-28. doi: 10.18553/jmcp.2021.21030.
93. Barroso PS, Jorge AAL, Lerario AM, Montenegro LR, Vasques GA, Lima Amato LG, et al. Clinical and genetic characterization of a constitutional delay of growth and puberty cohort. *Neuroendocrinology.* 2020;110(11-12):959-66. doi: 10.1159/000504783.
94. Zhou E, Hauser BR, Jee YH. Genetic evaluation in children with short stature. *Curr Opin Pediatr.* 2021 Aug 1;33(4):458-63. doi: 10.1097/MOP.0000000000001033.
95. Perchard R, Murray PG, Clayton PE. Approach to the patient with short stature: Genetic testing. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023 Mar 10;108(4):1007-17. doi: 10.1210/clinem/dgac637.
96. Fan X, Zhao S, Yu C, Wu D, Yan Z, Fan L, et al. Exome sequencing reveals genetic architecture in patients with isolated or syndromic short stature. *J Genet Genomics.* 2021 May 20;48(5):396-402. doi: 10.1016/j.jgg.2021.02.008.
97. Homma TK, Freire BL, Honjo Kawahira RS, Dauber A, Funari MFA, Lerario AM, Nishi MY. Genetic disorders in prenatal onset syndromic short stature identified by exome sequencing. *J Pediatr.* 2019 Dec;215:192-98. doi: 10.1016/j.jpeds.2019.08.024.
98. Sun H, Li N, Wan N. Molecular genetic analysis and growth hormone response in patients with syndromic short stature. *BMC Med Genomics.* 2021 Nov 5;14(1):261. doi: 10.1186/s12920-021-01113-8.
99. Moosa S, Chentli F, Altmüller J, Bögershausen N, Nürnberg P, Yigit G, et al. Genomic basis of syndromic short stature in an Algerian patient cohort. *Am J Med Genet A.* 2022 Feb;188(2):606-612. doi: 10.1002/ajmg.a.62532.

100. Collett-Solberg PF, Ambler G, Backeljauw PF, Bidlingmaier M, Biller BMK, Boguszewski MCS, 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.
101. Lee NY, Kim SE, Kim S, Ahn MB, Kim SH, Cho WK, et al. Effect of body mass index on peak growth hormone level after growth hormone stimulation test in children with short stature. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2021 Sep;26(3):192-8. doi: 10.6065/apem.2040246.123.
102. Tanaka T, Soneda S, Sato N, Kishi K, Noda M, Ogasawara A. Early growth hormone treatment accelerates delayed onset of puberty in patients with growth hormone deficiency. *Endocr J.* 2022 Feb 28;69(2):199-207. doi: 10.1507/endocrj.EJ21-0209.
103. Аряєв МЛ, Сеньківська ЛІ. Якість життя дітей з дефіцитом гормону росту: значення клінічних, психоемоційних та соціо-демографічних факторів *Проблеми ендокринної патології.* 2021;(3): 7-13. doi.org/10.21856/j-PEP.2021.3.01.
104. Xiang H, Huang X, Zhu J, Chen J, Zhou P, Zhou T, et al. Physical growth and intelligence development of discordant dizygotic twins from birth to preschool age: a prospective cohort study. *Ital J Pediatr.* 2022 Sep 5;48(1):162. doi: 10.1186/s13052-022-01354-y.
105. Аряєв МЛ, Сеньківська ЛІ. Домашнє і шкільне насильство щодо низькорослих дітей з дефіцитом гормону росту. *Медичні перспективи.* 2021;26(3):125-31. http://nbuv.gov.ua/UJRN/ Мр_2021_26_3_20.
106. Lim HH, Kim YM, Lee GM, Yu J, Han HS, Yu J. Growth responses during 3 years of growth hormone treatment in children and adolescents with growth hormone deficiency: Comparison between idiopathic, organic and isolated growth hormone deficiency, and multiple pituitary hormone deficiency. *J Korean Med Sci.* 2022 Mar 21;37(11):e90. doi: 10.3346/jkms.2022.37.e90.

107. Mauras N, Ross J, Mericq V. Management of growth disorders in puberty: GH, GnRHa, and aromatase inhibitors: A clinical review. *Endocr Rev.* 2023 Jan 12;44(1):1-13. doi: 10.1210/edrv/bnac014.
108. Felício JS, Janaú LC, Moraes MA, Zahalan NA, de Souza Resende F, de Lemos MN, 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.
109. Schilbach K, Bidlingmaier M. Laboratory investigations in the diagnosis and follow-up of GH-related disorders. *Arch Endocrinol Metab.* 2019 Nov-Dec;63(6):618-29. doi: 10.20945/2359-3997000000192.
110. Galazzi E, Persani LG. Differential diagnosis between constitutional delay of growth and puberty, idiopathic growth hormone deficiency and congenital hypogonadotropic hypogonadism: a clinical challenge for the pediatric endocrinologist. *Minerva Endocrinol.* 2020 Dec;45(4):354-75. doi: 10.23736/S0391-1977.20.03228-9.
111. Wit JM, Joustra SD, Losekoot M, van Duyvenvoorde HA, de Bruin C. Differential diagnosis of the short IGF-I-deficient child with apparently normal growth hormone secretion. *Horm Res Paediatr.* 2021;94(3-4):81-104. doi: 10.1159/000516407.
112. Binder G, Reinehr T, Ibáñez L, Thiele S, Linglart A, Woelfle J, et al. GHD diagnostics in Europe and the US: An audit of National Guidelines and Practice. *Horm Res Paediatr.* 2019;92(3):150-6. doi: 10.1159/000503783.
113. Sodero G, Mariani F, Caprarelli M, Agazzi C, Quarta L, Benacquista L, et al. 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.
114. Patti G, Noli S, Capalbo D, Allegri AME, Napoli F, Cappa M, et al. Accuracy and limitations of the growth hormone (GH) releasing hormone-arginine

- retesting in young adults with childhood-onset GH deficiency. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Jul 31;10:525. doi: 10.3389/fendo.2019.00525.
115. Plachy L, Amaratunga SA, Dusatkova P, Maratova K, Neuman V, Petruzelkova L, et al. Isolated growth hormone deficiency in children with vertically transmitted short stature: What do the genes tell us? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jan 13;13:1102968. doi: 10.3389/fendo.2022.1102968.
116. Chen J, Wang X, He C, Wei S. MRI findings of pituitary gland in growth hormone-deficient children and their correlation with growth hormone peak during growth hormone stimulation tests. *Contrast Media Mol Imaging*. 2022 Aug 10;2022:3111585. doi: 10.1155/2022/3111585.
117. Yackobovitch-Gavan M, Lazar L, Diamant R, Phillip M, Oron T. Diagnosis of growth hormone deficiency in children: The efficacy of glucagon versus clonidine stimulation test. *Horm Res Paediatr*. 2020;93(7-8):470-6. doi: 10.1159/000513393.
118. Kamoun C, Hawkes CP, Grimberg A. Provocative growth hormone testing in children: how did we get here and where do we go now? *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2021 Apr 12;34(6):679-96. doi: 10.1515/jpem-2021-0045.
119. Reiter EO, Cohen LE, Rogol AD. Editorial: History of growth hormone: Animal to human. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Nov 3;12:793272. doi: 10.3389/fendo.2021.793272.
120. O'Neill C, Gangat M, Radovick S. Growth hormone deficiency. *Endocrines*. 2022; 3(4):736-44. <https://doi.org/10.3390/endocrines3040060>.
121. Boguszewski MCS. Growth hormone deficiency and replacement in children. *Rev Endocr Metab Disord*. 2021 Mar;22(1):101-8. doi: 10.1007/s11154-020-09604-2.
122. Nejedly N. Normal and abnormal growth in the pediatric patient. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2020 Mar;50(3):100771. doi: 10.1016/j.cppeds.2020.100771.

123. Henry RK. Childhood growth hormone deficiency, a diagnosis in evolution: The intersection of growth hormone history and ethics. *Growth Horm IGF Res.* 2020 Dec;55:101358. doi: 10.1016/j.ghir.2020.101358.
124. Iloh KK, Igbokwe OO, Iloh ON, Nwokeji-Onwe LN, Akubuilu UC, Nwachukwu OH, Osuorah CDI. Validation of pediatric height estimation formulae in suburban communities in South-east Nigeria: a cross-sectional study. *J Prev Med Hyg.* 2020 Oct 6;61(3):E464-9. doi: 10.15167/2421-4248/jpmh2020.61.3.1524.
125. Tanner JM, Davies PS. Clinical longitudinal standards for height and height velocity for North American children. *J Pediatr.* 1985 Sep;107(3):317-29. doi: 10.1016/s0022-3476(85)80501-1.
126. Mancini A, Bruno C, Vergani E, Brunetti A, Palmisano G, Pontecorvi A. "Non-classical" indication for provocative testing of growth hormone: A retrospective cohort study in adult patients under replacement therapy. *Endocrine, Metab Immune Disord Drug Targets.* 2021;21(8):1406–12. doi: 10.2174/1871530320666200929141847.
127. 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.
128. Ibba A, Corrias F, Guzzetti C, Casula L, Salerno M, di Iorgi N, et al. IGF1 for the diagnosis of growth hormone deficiency in children and adolescents: a reappraisal. *Endocr Connect.* 2020 Nov;9(11):1095-102. doi: 10.1530/EC-20-0347.
129. Akinola IJ, Solarin AU, Rohan H. Growth hormone deficiency: Navigating the terrain of diagnosis and treatment in Sub-Saharan Africa. *West Afr J Med.* 2022 Aug 31;39(8):867-73. PMID: 36063029.
130. 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;12(2):130–9. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.galenos.2019.2019.0176>.
131. Krukowska-Andrzejczyk B, Kalina M, Kalina-Faska B, Małecka-Tendera E. Growth hormone therapy in children with partial growth hormone deficiency. Are we treating the right patients? *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 2020;26(2):65-72. English. doi: 10.5114/pedm.2020.95624.
132. Yuen KCJ, Biller BMK, Radovick S, Carmichael JD, Jasim S, Pantalone KM, Hoffman AR. American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology guidelines for management of growth hormone deficiency in adults and patients transitioning from pediatric to adult care. *Endocr Pract.* 2019;25(11):1191–232. doi: 10.4158/GL-2019-0405.
133. Inoue-Lima TH, Vasques GA, Nakaguma M, Brito LP, Mendonça BB, Arnhold IJP, Jorge AAL. A Bayesian approach to diagnose growth hormone deficiency in children: Insulin-like growth factor type 1 is valuable for screening and IGF-binding protein type 3 for confirmation. *Horm Res Paediatr.* 2020;93(3):197-205. doi: 10.1159/000509840.
134. Inoue-Lima TH, Vasques GA, Scalco RC, Nakaguma M, Mendonça BB, Arnhold IJP, Jorge AAL. IGF-1 assessed by pubertal status has the best positive predictive power for GH deficiency diagnosis in peripubertal children. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2019 Feb 25;32(2):173-9. doi: 10.1515/jpem-2018-0435.
135. Nejedly N. Normal and abnormal growth in the pediatric patient. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2020 Mar;50(3):100771. doi: 10.1016/j.cppeds.2020.100771.
136. Iwayama H, Kitagawa S, Sada J, Miyamoto R, Hayakawa T, Kuroyanagi Y, et al. Insulin-like growth factor-1 level is a poor diagnostic indicator of growth hormone deficiency. *SciRep.* 2021 Aug 9;11(1):16159. doi: 10.1038/s41598-021-95632-0.
137. Cavarzere P, Gaudino R, Sandri M, Ramaroli DA, Pietrobelli A, Zaffanello M, et al. Growth hormone retesting during puberty: a cohort study. *Eur J Endocrinol.* 2020 Jun 1;182(6):559-67. doi: 10.1530/EJE-19-0646.

138. Сенківська ЛІ, Аряєв МЛ. Клінічна та ауксологічна характеристика дефіциту гормону росту у дітей південного регіону України. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2021; 25(1): 40-4. doi: 10.31393/reports-vnmedical-2021-25(1)-07.
139. Аряєв МЛ, Бірюков ВС, Сеньківська ЛІ. Клінічне значення географічних інформаційних систем в діагнозі дефіциту гормону росту у дітей. Проблеми ендокринної патології. 2021;(1):15-20. <https://doi.org/10.21856/j-PER.2021.1.02>.
140. Abawi O, Augustijn D, Hoeks SE, de Rijke YB, van den Akker ELT. Impact of body mass index on growth hormone stimulation tests in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2021 Dec;58(8):576-95. doi: 10.1080/10408363.2021.1956423.
141. Thieme F, Vogel M, Gausche R, Beger C, Vasilakis IA, Kratzsch J, et al. The influence of body mass index on the growth hormone peak response regarding growth hormone stimulation tests in children. *Horm Res Paediatr*. 2022;95(5):452-60. doi: 10.1159/000526240.
142. Yang A, Cho SY, Kwak MJ, Kim SJ, Park SW, Jin DK, Lee JE. Impact of BMI on peak growth hormone responses to provocative tests and therapeutic outcome in children with growth hormone deficiency. *Sci Rep*. 2019 Nov 7;9(1):16181. doi: 10.1038/s41598-019-52644-1.
143. Choukair D, Hückmann A, Mittnacht J, Breil T, Schenk JP, Alrajab A, et al. Near-adult heights and adult height predictions using automated and conventional Greulich-Pyle bone age determinations in children with chronic endocrine diseases. *Indian J Pediatr*. 2022 Jul;89(7):692-8. doi: 10.1007/s12098-021-04009-8.
144. Cho D, Choi YS, Oh H, Ahn YM, Seo JY. Accuracy of predicted adult height using the Greulich-Pyle method and artificial intelligence medical device. *Clin Exp Pediatr*. 2023 Mar;66(3):145-7. doi: 10.3345/cep.2022.01116.
145. 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.

146. Fiamenghi VI, Mello ED. Vitamin D deficiency in children and adolescents with obesity: a meta-analysis. *J Pediatr (Rio J)*. 2021 May-Jun;97(3):273-9. doi: 10.1016/j.jpmed.2020.08.006.
147. Buttriss JL, Lanham-New SA. Vitamin D: One hundred years on. *Nutr Bull*. 2022 Sep;47(3):282-7. doi: 10.1111/nbu.12575.
148. Bertoldo F, Cianferotti L, Di Monaco M, Falchetti A, Fassio A, Gatti D, et al. Definition, assessment, and management of vitamin D inadequacy: Suggestions, recommendations, and warnings from the Italian Society for Osteoporosis, Mineral Metabolism and Bone Diseases (SIOMMMS). *Nutrients*. 2022 Oct 6;14(19):4148. doi: 10.3390/nu14194148.
149. Scheffer-Rath ME, Boot AM. The many facets of vitamin D in the pediatric population. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2020 Aug;17(4):293-301. doi: 10.17458/per.vol17.2020.srb.vitamindpediatricpopulation.
150. Sempos CT, Durazo-Arvizu RA, Fischer PR, Munns CF, Pettifor JM, Thacher TD. Serum 25-hydroxyvitamin D requirements to prevent nutritional rickets in Nigerian children on a low-calcium diet-a multivariable reanalysis. *Am J Clin Nutr*. 2021 Jul 1;114(1):231-7. doi: 10.1093/ajcn/nqab048.
151. Christakos S, Li S, DeLa CJ, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D and bone. *Handb Exp Pharmacol*. 2020;262:47–63. doi.org/10.1007/164_2019_338.
152. Herrmann M. Assessing vitamin D metabolism – four decades of experience. *Clin Chem Lab Med*. 2023 Jan 16;61(5):880-94. doi: 10.1515/cclm-2022-1267.
153. Palacios S. Medical treatment of osteoporosis. *Climacteric*. 2022 Feb;25(1):43-9. doi: 10.1080/13697137.2021.1951697.
154. Martiniakova M, Babikova M, Omelka R. Pharmacological agents and natural compounds: available treatments for osteoporosis. *J Physiol Pharmacol*. 2020 Jun;71(3). doi: 10.26402/jpp.2020.3.01.
155. Chinoy A, Padidela R. Refractory rickets. *Indian J Pediatr*. 2023 Jun;90(6):574-81. doi: 10.1007/s12098-023-04538-4.

156. Hanel A, Carlberg C. Vitamin D and evolution: Pharmacologic implications. *Biochem Pharmacol.* 2020 Mar;173:113595. doi: 10.1016/j.bcp.2019.07.024.
157. Hauger H, Laursen RP, Ritz C, Mølgaard C, Lind MV, Damsgaard CT. Effects of vitamin D supplementation on cardiometabolic outcomes in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Nutr.* 2020 Apr;59(3):873-884. doi: 10.1007/s00394-019-02150-x.
158. Luo X, Wu F, Wang C, Wen C. Analysis of hot trends in research on the association between vitamin D and cardiovascular disease. *Front Nutr.* 2023 Jan 13;9:1073698. doi: 10.3389/fnut.2022.1073698.
159. Ostadmohammadi V, Milajerdi A, Ghayour-Mobarhan M, Ferns G, Taghizadeh M, Badehnoosh B, et al. The effects of vitamin D supplementation on glycemic control, lipid profiles and C-reactive protein among patients with cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Pharm Des.* 2019;25(2):201-10. doi: 10.2174/1381612825666190308152943.
160. Hassan-Smith Z, Hewison M, Gittoes N. Vitamin D supplementation and prevention of type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019 Oct 31;381(18):1784-5. doi: 10.1056/NEJMc1912185.
161. Pittas AG, Jorde R, Kawahara T, Dawson-Hughes B. Vitamin D supplementation for prevention of type 2 diabetes mellitus: To D or Not to D? *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Dec 1;105(12):3721–33. doi: 10.1210/clinem/dgaa594.
162. Musazadeh V, Kavyani Z, Mirhosseini N, Dehghan P, Vajdi M. Effect of vitamin D supplementation on type 2 diabetes biomarkers: an umbrella of interventional meta-analyses. *Diabetol Metab Syndr.* 2023 Apr 19;15(1):76. doi: 10.1186/s13098-023-01010-3.
163. Farahmand MA, Daneshzad E, Fung TT, Zahidi F, Mohammadi M, Bellissimo N, Azadbakht L. What is the impact of vitamin D supplementation on glycemic control in people with type-2 diabetes: a systematic review and meta-

- analysis of randomized controlled trials. *BMC Endocr Disord.* 2023 Jan 16;23(1):15. doi: 10.1186/s12902-022-01209-x.
164. Abugoukh TM, Al Sharaby A, Elshaikh AO, Joda M, Madni A, Ahmed I, et al. Does vitamin D have a role in diabetes? *Cureus.* 2022 Oct 18;14(10):e30432. doi: 10.7759/cureus.30432.
165. Safarpour P, Daneshi-Maskooni M, Vafa M, Nourbakhsh M, Janani L, Maddah M, et al. Vitamin D supplementation improves SIRT1, Irisin, and glucose indices in overweight or obese type 2 diabetic patients: a double-blind randomized placebo-controlled clinical trial. *BMC family practice.* 2020 Feb 7;21(1):26. doi: 10.1186/s12875-020-1096-3.
166. Ahmed LHM, Butler AE, Dargham SR, Latif A, Robay A, Chidiac OM, et al. Association of vitamin D(2) and D(3) with type 2 diabetes complications. *BMC Endocr Disord.* 2020 May 15;20(1):65. doi: 10.1186/s12902-020-00549-w.
167. Wang L, Liu X, Hou J, Wei D, Liu P, Fan K, et al. Serum vitamin D affected type 2 diabetes though altering lipid profile and modified the effects of testosterone on diabetes status. *Nutrients.* 2020 Dec 30;13(1):90. doi: 10.3390/nu13010090.
168. Butler AE, Dargham SR, Latif A, Mokhtar HR, Robay A, Chidiac OM, et al. Association of vitamin D(3) and its metabolites in patients with and without type 2 diabetes and their relationship to diabetes complications. *Ther Adv Chronic Dis.* 2020 Sep 26;11:2040622320924159. doi: 10.1177/2040622320924159.
169. Xiao Y, Wei L, Xiong X, Yang M, Sun L. Association between vitamin D status and diabetic complications in patients with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study in Hunan China. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020 Sep 16;11:564738. doi: 10.3389/fendo.2020.564738.
170. Corsello A, Macchi M, D'Oria V, Pigazzi C, Alberti I, Treglia G, et al. Effects of vitamin D supplementation in obese and overweight children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res.* 2023 May 11;192:106793. doi: 10.1016/j.phrs.2023.106793.

171. Rostampour N, Asadpour N, Moradi M, Hashemi-Dehkordi E, Kheiri S. Effect of vitamin D on insulin resistance in overweight and obese children and adolescents with vitamin D deficiency. *Acta Med Iran.* 2020;58(2):64-8.
172. Zhou M, Huang R. Associations of serum total 25OHD, 25OHD3, and epi-25OHD3 with insulin resistance: Cross-sectional analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey, 2011-6. *Nutrients.* 2022 Aug 26;14(17):3526. doi: 10.3390/nu14173526.
173. Sahebi R, Rezayi M, Emadzadeh M, Salehi M, Tayefi M, Parizadeh SM, et al. The effects of vitamin D supplementation on indices of glycemic control in Iranian diabetics: A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Clin Pract.* 2019 Feb;34:294-304. doi: 10.1016/j.ctcp.2018.12.009.
174. Savastio S, Cinquatti R, Tagliaferri F, Rabbone I, Bona G. Vitamin D effects and endocrine diseases. *Minerva Pediatr.* 2020 Aug;72(4):326-39. doi: 10.23736/S0026-4946.20.05915-0.
175. Soltani S, Beigrezaei S, Abdollahi S, Clark CCT, Ashoori M. Oral vitamin D supplementation and body weight in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Pediatr.* 2023 May;182(5):1977-89. doi: 10.1007/s00431-023-04889-2.
176. Dipasquale V, Lo Prest G, Milani GP, Corsello A, Agostoni C, Romano C. Vitamin D in prevention of autoimmune diseases. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2022 Oct 24;27(10):288. doi: 10.31083/j.fbl2710288.
177. Yaribeygi H, Maleki M, Sathyapalan T, Iranpanah H, Orafai HM, Jamialahmadi T, et al. The molecular mechanisms by which vitamin D improve glucose homeostasis: A mechanistic review. *Life Sci.* 2020;244:117305. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117305>.
178. Naik M, Kamath U S, Uppangala S, Adiga SK, Patil A. Vitamin D metabolites and analytical challenges. *Anal Methods.* 2023 Jan 26;15(4):399-410. doi: 10.1039/d2ay01692c.

179. Kowalówka M, Główka AK, Karaźniewicz-Łada M, Kosewski G. Clinical significance of analysis of vitamin D status in various diseases. *Nutrients*. 2020 Sep 11;12(9):2788. doi: 10.3390/nu12092788.
180. Amrein K, Scherkl M, Hoffmann M, Neuwersch-Sommeregger S, K?stenberger M, Berisha AT, et al. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. *Eur J Clin Nutr*. 2020;74(11):1498–513.
181. Sizar O, Khare S, Goyal A, Givler A. Vitamin D deficiency. 2023 Feb 19. In: *Stat Pearls* [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2023 Jan–. PMID: 30335299.
182. Pludowski P, Takacs I, Boyanov M, Belaya Z, Diaconu CC, Mokhort T, et al. Clinical practice in the prevention, diagnosis and treatment of vitamin D deficiency: A Central and Eastern European Expert Consensus Statement. *Nutrients*. 2022 Apr 2;14(7):1483. doi: 10.3390/nu14071483.
183. Grygorieva NV, Solonenko TY, Musiienko AS, Bystrytska MA. Vitamin D deficiency in Ukraine: current evidence. *BMC Nutr*. 2023 Mar 14;9(1):49. doi: 10.1186/s40795-023-00706-z.
184. 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. *Eur J Nutr*. 2019 Apr;58(3):1183-1192. doi: 10.1007/s00394-018-1637-x.
185. Mason RS, Rybchyn MS, Abboud M, Brennan-Speranza TC, Fraser DR. The role of skeletal muscle in maintaining vitamin D status in winter. *Curr Dev Nutr*. 2019 Jul 25;3(10):nzz087. doi: 10.1093/cdn/nzz087.
186. Shchubelka K. Vitamin D status in adults and children in Transcarpathia, Ukraine in 2019. *BMC Nutr*. 2020 Nov 6;6(1):48. doi: 10.1186/s40795-020-00380-5. 163.
187. Bai K, Dong H, Liu L, She X, Liu C, Yu M, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D status of a large Chinese population from 30 provinces by LC-MS/MS measurement for consecutive 3 years: differences by age, sex, season and province. *Eur J Nutr*. 2023 Apr;62(3):1503-16. doi: 10.1007/s00394-023-03094-z.

188. Yang L, Sato M, Saito-Abe M, Irahara M, Nishizato M, Sasaki H, et al. 25-Hydroxyvitamin D levels among 2-year-old children: findings from the Japan Environment and Children's Study (JECS). *BMC Pediatr.* 2021 Dec 2;21(1):539. doi: 10.1186/s12887-021-03005-3.
189. Holick MF. Sunlight, UV radiation, vitamin D, and skin cancer: How much sunlight do we need? *Adv Exp Med Biol.* 2020;1268:19-36. doi: 10.1007/978-3-030-46227-7_2.
190. Farhat KH, Arafa MA, Rabah DM, Amin HS, Ibrahim NK. Vitamin D status and its correlates in Saudi male population. *BMC Public Health.* 2019 Feb 20;19(1):211. doi: 10.1186/s12889-019-6527-5.
191. Bikle DD. Vitamin D: Production, metabolism and mechanisms of action. 2021 Dec 31. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. PMID: 25905172.
192. Al-Ajlan BY, Freije A, Allehdan S, Perna S. Prevalence and risk factors for vitamin D deficiency in children and adolescents in the Kingdom of Bahrain. *Nutrients.* 2023 Jan 18;15(3):494. doi: 10.3390/nu15030494.
193. Fahrni O, Wilhelm-Bals A, Posfay-Barbe KM, Wagner N. Hypovitaminosis D in migrant children in Switzerland: a retrospective study. *Eur J Pediatr.* 2021 Aug;180(8):2637-44. doi: 10.1007/s00431-021-04143-7.
194. Voutsadakis IA. Vitamin D receptor (VDR) and metabolizing enzymes CYP27B1 and CYP24A1 in breast cancer. *Mol Biol Rep.* 2020 Dec;47(12):9821-30. doi: 10.1007/s11033-020-05780-1.
195. Martens PJ, Gysemans C, Verstuyf A, Mathieu AC. Vitamin D's effect on immune function. *Nutrients.* 2020 Apr 28;12(5):1248. doi: 10.3390/nu12051248.
196. Lopez DV, Al-Jaberi FAH, Woetmann A, Ødum N, Bonefeld CM, Kongsbak-Wismann M, Geisler C. Macrophages control the bioavailability of vitamin D and vitamin D-regulated T cell responses. *Front Immunol.* 2021 Sep 21;12:722806. doi: 10.3389/fimmu.2021.722806.

197. Fernandez GJ, Ramírez-Mejía JM, Urcuqui-Inchima S. Vitamin D boosts immune response of macrophages through a regulatory network of microRNAs and mRNAs. *J Nutr Biochem.* 2022 Nov;109:109105. doi: 10.1016/j.jnutbio.2022.109105.
198. Marazziti D, Parra E, Palermo S, Barberi FM, Buccianelli B, Ricciardulli S, et al. Vitamin D: A pleiotropic hormone with possible psychotropic activities. *Curr Med Chem.* 2021;28(19):3843-64. doi: 10.2174/0929867328666201210104701.
199. Meza-Meza MR, Ruiz-Ballesteros AI, de la Cruz-Mosso U. Functional effects of vitamin D: From nutrient to immunomodulator. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2022;62(11):3042-3062. doi: 10.1080/10408398.2020.1862753.
200. Tugcu G, Charehsaz M, Aydın A. Toxicological evaluation of ergocalciferol, cholecalciferol, and their metabolites by a category approach. *Drug Chem Toxicol.* 2021 Nov;44(6):661-7. doi: 10.1080/01480545.2019.1650061.
201. Balcers O, Miranda U, Veilande R. Study of ergocalciferol and cholecalciferol (Vitamin D): Modeled optical properties and optical detection using absorption and Raman spectroscopy. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc.* 2022 Mar 15;269:120725. doi: 10.1016/j.saa.2021.120725.
202. Balachandar R, Pullakhandam R, Kulkarni B, Sachdev HS. Relative efficacy of vitamin D₂ and vitamin D₃ in improving vitamin D status: Systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2021 Sep 23;13(10):3328. doi: 10.3390/nu13103328.
203. Martineau AR, Thummel KE, Wang Z, Jolliffe DA, Boucher BJ, Griffin SJ, et al. Differential effects of oral boluses of vitamin D₂ vs vitamin D₃ on vitamin D metabolism: A randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 Dec 1;104(12):5831-9. doi: 10.1210/jc.2019-00207.
204. Tripathi A, Ansari M, Dandekar P, Jain R. Analytical methods for 25-hydroxyvitamin D: advantages and limitations of the existing assays. *J Nutr Biochem.* 2022 Nov;109:109123. doi: 10.1016/j.jnutbio.2022.109123.
205. Durrant LR, Bucca G, Hesketh A, Möller-Levet C, Tripkovic L, Wu H, et al. Vitamins D₂ and D₃ have overlapping but different effects on the human

- immune system revealed through analysis of the blood transcriptome. *Front Immunol.* 2022 Feb 24;13:790444. doi: 10.3389/fimmu.2022.790444.
206. Rybchyn MS, Abboud M, Puglisi DA, Gordon-Thomson C, Brennan-Speranza TC, Mason RS, Fraser DR. Skeletal muscle and the maintenance of vitamin D status. *Nutrients.* 2020 Oct 26;12(11):3270. doi: 10.3390/nu12113270.
207. Polzonetti V, Pucciarelli S, Vincenzetti S, Polidori P. Dietary intake of vitamin D from dairy products reduces the risk of osteoporosis. *Nutrients.* 2020 Jun 10;12(6):1743. doi: 10.3390/nu12061743.
208. Göring H. Vitamin D in nature: A product of synthesis and/or degradation of cell membrane components. *Biochemistry (Mosc).* 2018 Nov;83(11):1350-7. doi: 10.1134/S0006297918110056.
209. Suzuki I, Kumai Y, Tada A, Sato K, Umegaki K, Chiba T, Takebayashi J. [Method verification for vitamin D analysis in processed foods based on the analytical manual for the standard tables of food composition in Japan 2015 (Seventh Revised Edition)]. *Shokuhin Eiseigaku Zasshi.* 2020;61(2):53-7. Japanese. doi: 10.3358/shokueishi.61.53.
210. Vieth R. Vitamin D supplementation: cholecalciferol, calcifediol, and calcitriol. *Eur J Clin Nutr.* 2020 Nov;74(11):1493-7. doi: 10.1038/s41430-020-0697-1.
211. Sawyer CW, Tuey SM, West RE 3rd, Nolin TD, Joy MS. Physiologically based pharmacokinetic modeling of vitamin D₃ and metabolites in vitamin D-insufficient patients. *Drug Metab Dispos.* 2022 Sep;50(9):1161-9. doi: 10.1124/dmd.121.000609.
212. Carlberg C, Raczyk M, Zawrotna N. Vitamin D: A master example of nutrigenomics. *Redox Biol.* 2023 Jun;62:102695. doi: 10.1016/j.redox.2023.102695.
213. Latacz M, Snarska J, Kostyra E, Fiedorowicz E, Savelkoul HF, Grzybowski R, Cieślińska A. Single nucleotide polymorphisms in 25-Hydroxyvitamin D₃ 1-alpha-Hydroxylase (*CYP27B1*) gene: The risk of malignant

- tumors and other chronic diseases. *Nutrients*. 2020 Mar 18;12(3):801. doi: 10.3390/nu12030801.
214. Shri Preethi M, Premkumar K, Asha Devi S. Molecular docking study on vitamin D supplements to understand their interaction with VDR-RXR α heterodimer and VDRE of *TAGAP* gene. *J Biomol Struct Dyn*. 2022 Aug 24:1-10. doi: 10.1080/07391102.2022.2114939.
215. Jones P, Lucock M, Chaplin G, Jablonski NG, Veysey M, Scarlett C, Beckett E. Distribution of variants in multiple vitamin D-related loci (DHCR7/NADSYN1, GC, CYP2R1, CYP11A1, CYP24A1, VDR, RXR α and RXR γ) vary between European, East-Asian and Sub-Saharan African-ancestry populations. *Genes Nutr*. 2020 Mar 13;15(1):5. doi: 10.1186/s12263-020-00663-3.
216. Mutchie TR, Yu OB, Di Milo ES, Arnold LA. Alternative binding sites at the vitamin D receptor and their ligands. *Mol Cell Endocrinol*. 2019 Apr 5;485:1-8. doi: 10.1016/j.mce.2019.01.011.
217. Makris K, Bhattoa HP, Cavalier E, Phinney K, Sempos CT, Ulmer CZ, et al. Recommendations on the measurement and the clinical use of vitamin D metabolites and vitamin D binding protein – A position paper from the IFCC Committee on bone metabolism. *Clin Chim Acta*. 2021 Jun;517:171-97. doi: 10.1016/j.cca.2021.03.002.
218. Lisowska-Myjak B, Józwiak-Kisielewska A, Łukaszkiwicz J, Skarżyńska E. Vitamin D-binding protein as a biomarker to confirm specific clinical diagnoses. *Expert Rev Mol Diagn*. 2020 Jan;20(1):49-56. doi: 10.1080/14737159.2020.1699064.
219. Huey SL, Acharya N, Silver A, Sheni R, Yu EA, Peña-Rosas JP, Mehta S. Effects of oral vitamin D supplementation on linear growth and other health outcomes among children under five years of age. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Dec 8;12(12):CD012875. doi: 10.1002/14651858. CD012875.pub2.
220. Byers AW, Connolly G, Campbell WW. Vitamin D status and supplementation impacts on skeletal muscle function: comparisons between young

- athletes and older adults. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2020 Nov;23(6):421-427. doi: 10.1097/MCO.0000000000000692.
221. Arora J, Wang J, Weaver V, Zhang Y, Cantorna MT. Novel insight into the role of the vitamin D receptor in the development and function of the immune system. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2022 May;219:106084. doi: 10.1016/j.jsbmb.2022.106084.
222. US Preventive Services Task Force; Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, Cabana M, Caughey AB, Davis EM, et al. Screening for vitamin D deficiency in adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2021 Apr 13;325(14):1436-42. doi: 10.1001/jama.2021.3069.
223. Bikle D, Christakos S. New aspects of vitamin D metabolism and action – addressing the skin as source and target. *Nat Rev Endocrinol*. 2020 Apr;16(4):234-52. doi: 10.1038/s41574-019-0312-5.
224. Delrue C, Speeckaert MM. Vitamin D and vitamin D-binding protein in health and disease. *Int J Mol Sci*. 2023 Feb 28;24(5):4642. doi: 10.3390/ijms24054642.
225. Özdemir Ö, editor. Vitamin D [Internet]. Intech Open; 2021. Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.93580>.
226. Hou Y, Li J, Deng C. Vitamin D/vitamin D receptor, autophagy, and infection. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2022 Jun 28;47(6):780-5. English, Chinese. doi: 10.11817/j.issn.1672-7347.2022.210556.
227. Chowdhury P, Dutta P, Dutta A, Chowdhury A, Mahanta J, Chowdhury P. Risk factors predicting hypovitaminosis D in children in South-East region of Bangladesh. *J Bioscie and Medicines*. 2022; 10: 44-55. doi: 10.4236/jbm.2022.103006.
228. Solano-Barquero M, Vargas-Soto M, Brenes-Glenn A, Holst-Schumacher I. Prevalence of vitamin D deficiency in Costa Rican children (Prevalencia de deficiencia de vitamina D en niños de Costa Rica). *Acta méd. costarric*. 2021 Jun; 63(2).<https://hdl.handle.net/10669/85645>.

229. Fleet JC. Vitamin D and gut health. *Adv Exp Med Biol.* 2022;1390:155-67. doi: 10.1007/978-3-031-11836-4_9.
230. Alekos NS, Moorer MC, Riddle RC. Dual effects of lipid metabolism on osteoblast function. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020 Sep 23;11:578194. doi: 10.3389/fendo.2020.578194.
231. Fleet JC. Vitamin D-mediated regulation of intestinal calcium absorption. *Nutrients.* 2022 Aug 16;14(16):3351. doi: 10.3390/nu14163351.
232. van Driel M, van Leeuwen JPTM. Vitamin D and bone: A story of endocrine and auto/paracrine action in osteoblasts. *Nutrients.* 2023 Jan 17;15(3):480. doi: 10.3390/nu15030480.
233. Wang P, Jin X, Zhang Y, Zhang J, Li Y, Yang S, Li D. Effect of vitamin D combined with recombinant human growth hormone in children with growth hormone deficiency. *Dis Markers.* 2022 Jul 19;2022:7461958. doi: 10.1155/2022/7461958.
234. Sirajudeen S, Shah I, Al Menhali A. A narrative role of vitamin D and its receptor: With current evidence on the gastric tissues. *Int J Mol Sci.* 2019 Aug 5;20(15):3832. doi: 10.3390/ijms20153832.
235. Zmijewski MA, Carlberg C. Vitamin D receptor(s): In the nucleus but also at membranes? *Exp Dermatol.* 2020 Sep;29(9):876-84. doi: 10.1111/exd.14147.
236. 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.
237. Bollen SE, Atherton PJ. Myogenic, genomic and non-genomic influences of the vitamin D axis in skeletal muscle. *Cell Biochem Funct.* 2021 Jan;39(1):48-59. doi: 10.1002/cbf.3595.
238. Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, Bikle D, White JH, Dawson-Hughes B, et al. Skeletal and extra skeletal actions of vitamin D: Current evidence and outstanding questions. *Endocr Rev.* 2019 Aug 1;40(4):1109-51. doi: 10.1210/er.2018-00126.
239. Ganmaa D, Bromage S, Khudyakov P, Erdenenbaatar S, Delgererekh B, Martineau AR. Influence of vitamin D supplementation on growth, body

- composition, and pubertal development among school-aged children in an area with a high prevalence of vitamin D deficiency: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr.* 2023 Jan 1;177(1):32-41. doi: 10.1001/jamapediatrics.2022.4581.
240. Gupta P, Dabas A, Seth A, Bhatia VL, Khadgawat R, Kumar P, et al. Indian Academy of Pediatrics Revised (2021) Guidelines on prevention and treatment of vitamin D deficiency and rickets. *Indian Pediatr.* 2022 Feb 15;59(2):142-58.
241. Kord-Varkaneh H, Rinaldi G, Hekmatdoost A, Fatahi S, Tan SC, Shadnough M, et al. The influence of vitamin D supplementation on IGF-1 levels in humans: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev.* (2020) 57:100996. doi: 10.1016/j.arr.2019.100996.
242. Reid IR, Bolland MJ. Calcium and/or vitamin D supplementation for the prevention of fragility fractures: Who needs it? *Nutrients.* 2020 Apr 7;12(4):1011. doi: 10.3390/nu12041011.
243. Zhang H, Wang S, Tuo L, Zhai Q, Cui J, Chen D, Xu D. Relationship between maternal vitamin D levels and adverse outcomes. *Nutrients.* 2022 Oct 11;14(20):4230. doi: 10.3390/nu14204230.
244. Gunnarsdottir B, Hrafnkelsson H, Johannsson E, Sigurðsson EL. D-vítamínbúskapur íslenskra barna og ungmenna. *Langtímarannsókn [Vitamin D status of Icelandic children and youngsters: Longitudinal study]. Laeknabladid.* 2020 May;106(5):235-240. Icelandic. doi: 10.17992/ lbl.2020.05.579.
245. Kuraoka S, Oda M, Mitsubuchi H, Nakamura K, Katoh T, Japan Environment and Children's Study Jecs Group. Impaired height growth associated with vitamin D deficiency in young children from the Japan Environment and Children's Study. *Nutrients.* 2022 Aug 13;14(16):3325. doi: 10.3390/nu14163325.
246. Corsello A, Spolidoro GCI, Milani GP, Agostoni C. Vitamin D in pediatric age: Current evidence, recommendations, and misunderstandings. *Front Med (Lausanne).* 2023 Mar 16;10:1107855. doi: 10.3389/fmed.2023.1107855.
247. Knuth MM, Mahapatra D, Jima D, Wan D, Hammock BD, Law M, Kullman SW. Vitamin D deficiency serves as a precursor to stunted growth and

- central adiposity in zebrafish. *Sci Rep.* 2020 Sep 29;10(1):16032. doi: 10.1038/s41598-020-72622-2.
248. 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. 14.
249. Arman S. What are the effects of oral vitamin D supplementation on linear growth and other health outcomes among children under five years of age? - A Cochrane Review summary with commentary. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2021 Sep 1;21(3):447-50. PMID: 34465686.
250. Chen YH, Liu ZB, Ma L, Zhang ZC, Fu L, Yu Z, et al. Gestational vitamin D deficiency causes placental insufficiency and fetal intrauterine growth restriction partially through inducing placental inflammation. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2020 Oct;203:105733. doi: 10.1016/j.jsbmb.2020.105733.
251. Dos Santos SF, Dos Reis Costa PN, Gouvêa TG, de Almeida NFA, Cardoso FS. Influence of hypovitaminosis D during pregnancy on glycemic and lipid profile, inflammatory indicators and anthropometry of pregnant and newborn. *Clin Nutr ESPEN.* 2023 Apr;54:81-93. doi: 10.1016/j.clnesp.2023.01.005.
252. Brustad N, Bisgaard H, Chawes BL. Maternal high-dose vitamin D supplementation and offspring bone mineralization until age 6 years – Reply. *JAMA Pediatr.* 2021 Jan 1;175(1):104. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.2017.
253. Ni M, Zhang Q, Zhao J, Shen Q, Yao D, Wang T, Liu Z. Relationship between maternal vitamin D status in the first trimester of pregnancy and maternal and neonatal outcomes: a retrospective single center study. *BMC Pediatr.* 2021 Jul 29;21(1):330. doi: 10.1186/s12887-021-02730-z.
254. Holmlund-Suila E, Hauta-Alus HH, Andersson S. Maternal vitamin D and offspring bone mineral parameters and growth. *JAMA Pediatr.* 2020 May 1;174(5):409-10. doi: 10.1001/jamapediatrics.2019.6102.

255. Brustad N, Chawes BL, Thorsen J, Krakauer M, Lasky-Su J, Weiss ST, et al. 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.
256. Moon RJ, Green HD, D'Angelo S, Godfrey KM, Davies JH, Curtis EM, et al. The effect of pregnancy vitamin D supplementation on offspring bone mineral density in childhood: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2023 Jul;34(7):1269-79. doi: 10.1007/s00198-023-06751-5.
257. Brustad N, Garland J, Thorsen J, Sevelsted A, Krakauer M, Vinding RK, et al. Effect of high-dose vs standard-dose vitamin D supplementation in pregnancy on bone mineralization in offspring until age 6 years: A prespecified secondary analysis of a double-blinded, Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 2020 May 1;174(5):419-27. doi: 10.1001/jamapediatrics.2019.6083.
258. Xiang X, Lu J, Zhang Y, Teng H, Pei J, Zhang C, et al. Association between maternal vitamin D status with pregnancy outcomes and offspring growth in a population of Wuxi, China. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2021 Sep;30(3):464-76. doi: 10.6133/apjcn.202109_30(3).0013.
259. Luo T, Lin Y, Lu J, Lian X, Guo Y, Han L, Guo Y. Effects of vitamin D supplementation during pregnancy on bone health and offspring growth: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2022 Oct 13;17(10):e0276016. doi: 10.1371/journal.pone.0276016.
260. Wierzejska RE, Wojda BK. Vitamin D status during pregnancy versus the anthropometric parameters of two- and four-year-olds: A Pilot Study. *Nutrients*. 2022 Jan 7;14(2):254. doi: 10.3390/nu14020254.
261. Hauta-Alus HH, Holmlund-Suila EM, Kajantie E, Rosendahl J, Valkama SM, Enlund-Cerullo M, et al. The effects of vitamin D supplementation during infancy on growth during the first 2 years of life. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 Mar 8;106(3):e1140-55. doi: 10.1210/clinem/dgaa943.

262. Hauta-Alus HH, Kajantie E, Holmlund-Suila EM, Rosendahl J, Valkama SM, Enlund-Cerullo M, et al. High pregnancy, cord blood, and infant vitamin D concentrations may predict slower infant growth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 Feb 1;104(2):397-407. doi: 10.1210/jc.2018-00602.
263. Ryan BA, Kovacs CS. Maternal and fetal vitamin D and their roles in mineral homeostasis and fetal bone development. *J Endocrinol Invest.* 2021 Apr;44(4):643-59. doi: 10.1007/s40618-020-01387-2.
264. Crowe FL, Mughal MZ, Maroof Z, Berry J, Kaleem M, Abburu S, et al. Vitamin D for growth and rickets in stunted children: A Randomized Trial. *Pediatrics.* 2021 Jan;147(1):e20200815. doi: 10.1542/peds.2020-0815.
265. Хиць АР. Ефективність додаткового прийому вітаміну D щодо профілактики рахіту. Український медичний часопис. 2021. www.umj.com.ua/uk/novyna-198250-efektivnist-dodatkovogo-prijomu-vitaminu-d-shhodo-profilaktiki-rahitu.
266. Chowdhury R, Taneja S, Kvestad I, Hysing M, Bhandari N, Strand TA. Vitamin D status in early childhood is not associated with cognitive development and linear growth at 6-9 years of age in North Indian children: a cohort study. *Nutr J.* 2020 Feb 10;19(1):14. doi: 10.1186/s12937-020-00530-2.
267. Zeng Q, Liu Y. Effects of routine health care combined with oral vitamin D on linear growth in 5-year-old children. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2022 Jun 21;2022:4677795. doi: 10.1155/2022/4677795. Retraction in: *Evid Based Complement Alternat Med.* 2023 Jun 21;2023:9896851.
268. Miyagaki S, Yamaguchi M, Ota T, Kawabe Y, Morimoto H, Oka Y, Mori J. Alfa calcidol improves the growth velocity in children with vitamin D deficiency/insufficiency: A single center retrospective cohort study. *PLoS One.* 2021 Mar 8;16(3):e0247886. doi: 10.1371/journal.pone.0247886.
269. Xiao P, Cheng H, Wang L, Hou D, Li H, Zhao X, et al. 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.

270. Forbes BE, Blyth AJ, Wit JM. Disorders of IGFs and IGF-1R signaling pathways. *Mol Cell Endocrinol.* 2020 Dec 1;518:111035. doi: 10.1016/j.mce.2020.111035.
271. Dixit M, Poudel SB, Yakar S. Effects of GH/IGF axis on bone and cartilage. *Mol Cell Endocrinol.* 2021 Jan 1;519:111052. doi: 10.1016/j.mce.2020.111052.
272. Abouzid M, Karaźniewicz-Łada M, Abdelazeem B, Brašić JR. Research trends of vitamin D metabolism gene polymorphisms based on a bibliometric investigation. *Genes (Basel).* 2023 Jan 14;14(1):215. doi: 10.3390/genes14010215.
273. Luo H, Li C, Jun M. Correlation study of height and serum 25-hydroxyvitamin D and IGF-1 levels in children aged 3-14 years old. *Mater Child Health Care China.* 2022; 37:24.
274. Meshkini F, Abdollahi S, Clark CCT, Soltani S. The effect of vitamin D supplementation on insulin-like growth factor-1: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Complement Ther Med.* 2020 May;50:102300. doi: 10.1016/j.ctim.2020.102300.
275. Gou Z, Li F, Qiao F, Maimaititusvn G, Liu F. Causal associations between insulin-like growth factor 1 and vitamin D levels: a two-sample bidirectional Mendelian randomization study. *Front. Nutr.* 2023;10:1162442. doi: 10.3389/fnut.2023.1162442.
276. Barros-Oliveira CS, Salvatori R, Dos Santos JSS, Santos PFC, Oliveira-Santos AA, Marinho CG, et al. Sweat and vitamin D status in congenital, lifetime, untreated GH deficiency. *Endocrine.* 2019 Sep;65(3):710-3. doi: 10.1007/s12020-019-01998-7.
277. Li W, Yu T. Relationship between 25-hydroxyvitamin D and IGF1: a cross-sectional study of the Third National Health and Nutrition Examination Survey participants. *J Health Popul Nutr.* 2023 Apr 18;42(1):35. doi: 10.1186/s41043-023-00374-6.

278. 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.
279. Hashemi-Dehkordi E, Attari A, Mostofizadeh N, Hashemipour M, Rashidi A. The effect of vitamin D supplementation on serum level of insulin-like growth factor 1 (IGF-1) in 5-10-years-old children with idiopathic short stature. *Journal of Isfahan Medical School*. 2022; 39(651): 901-5. doi: 10.22122/jims.v39i651.14553.
280. World Health Organization. WHO child growth standards: head circumference-for-age, arm circumference-for-age, triceps skinfold-for-age and subscapular skinfold-for-age: methods and development. Geneva: WHO Press; 2017. 217 p.
281. Greulich WW, Pyle SI. Radiological atlas of skeletal development of the hand and wrist. USA: Pyle Stanford University Press; 1959. 272 p.
282. Tanner JM. Growth at adolescence (2nd ed.). Thomas: Springfield, Ill. 1962.
283. Grimberg A, DiVall S, Polychronakos C, David B. Allen, Laurie E. Et al.; 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* 17 January 2017; 86 (6): 361–397. <https://doi.org/10.1159/000452150>
284. 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.
285. Blum WF, Ranke MB, Kietzmann K, Gauggel E, Zeisel HJ, Bierich JR. A specific radioimmunoassay 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.
286. Hartman ML, Veldhuis JD, Thorner MO. Normal control of growth hormone secretion. *Horm Res*. 1993;40(1-3):37-47. doi: 10.1159/000183766.

287. Ranke MB. Diagnosis of growth hormone deficiency and growth hormone stimulation tests. In: *Diagnostics of endocrine function in children and adolescents*. Ranke MB, ed. Basel: Karger; 2003. pp. 107-28. doi: 10.1159/000073547.
288. Додаток до наказу МОЗ України №254 від 27-04-2006, Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю "Дитяча ендокринологія".
289. 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.
290. 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.
291. Rasheed H, Hegazy RA, Gawdat HI, Mehaney DA, Kamel MM, Fawzy MM, et al. 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.
292. Djurovic J, Stamenkovic G, Todorovic J, Aleksic N, Stojkovic O. Polymorphisms and haplotypes in VDR gene are associated with female idiopathic infertility. *Hum Fertil (Camb)*. 2020 Jun;23(2):101-110. doi: 10.1080/14647273.2018.1515503.
293. Розподіл поліморфізмів VDR-гена в українського населення та пошук їх зв'язку із розвитком атеротромботичного інсульту: автореферат. канд. біолог. наук, спец.: 03.00.15 - генетика / О. А. Обухова. — К. : ДУ Нац. науковий центр радіаційної медицини, 2014. — 20 с.
294. 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.
295. Fletcher D, Faddy M. Confidence intervals for expected abundance of rare species. *JABES*. 2007; 12:315–24. <https://doi.org/10.1198/108571107X229322>.
296. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*. 1999 Dec 9;402(6762):656-60. doi: 10.1038/45230.
297. Whatmore AJ, Hall CM, Jones J, Westwood M, Clayton PE. Ghrelin concentrations in healthy children and adolescents. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003 Nov;59(5):649-54. doi: 10.1046/j.1365-2265.2003.01903.x.
298. Wang Y, Cui ZQ, Luo TB, Liu L. Correlations of VDR and VDBP genetic polymorphisms with susceptibility to adolescent idiopathic scoliosis and efficacy of brace treatment. *Genomics*. 2016; 108(5-6), P. 194-200. doi: 10.1016/j.ygeno.2016.11.004.
299. Emmanouilidou E, Galli-Tsinopoulou A, Kyrgios I, Gbandi E, Goulas A. Common VDR polymorphisms and idiopathic short stature in children from northern Greece. *Hippokratia*. 2015 Jan-Mar;19(1):25-9. PMID: 26435642.
300. Cieślińska A, Kostyra E, Chwała B, Moszyńska-Dumara M, Fiedorowicz E, Teodorowicz M, Savelkoul HFJ. Vitamin D receptor gene polymorphisms associated with childhood autism. *Brain Sci*. 2017 Sep 9;7(9):115. doi: 10.3390/brainsci7090115.
301. Erdem M, Tüfekçi Ö, Kızıldağ S, Yılmaz Ş, Kızmazoğlu D, Eroğlu Filibeli B, Ören H. Investigation of the relationship between Fok1 and CollA1 gene polymorphisms and development of treatment-related bone complications in children with acute lymphoblastic leukemia. *Turk J Haematol*. 2019 Feb 7;36(1):12-8. doi: 10.4274/tjh.galenos.2018.2018.0221.
302. Savage MO, Burren CP, Rosenfeld RG. The continuum of growth hormone-IGF-I axis defects causing short stature: diagnostic and therapeutic challenges. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010 Jun;72(6):721-8. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03775.x.

303. Rosenfeld RG. Endocrinology of growth. Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program. 2010;65:225-34; discussion 234-7. doi: 10.1159/000281170.
304. Fernández-Cancio M, Audi L, Carrascosa A, Toran N, Andaluz P, Esteban C, Granada ML. Vitamin D and growth hormone regulate growth hormone/insulin-like growth factor (GH-IGF) axis gene expression in human fetal epiphyseal chondrocytes. *Growth Horm IGF Res.* 2009 Jun;19(3):232-7. doi: 10.1016/j.ghir.2008.10.004.
305. Murray PG, Clayton PE. Endocrine control of growth. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2013 May;163C(2):76-85. doi: 10.1002/ajmg.c.31357.
306. Martinelli CE Jr, Custódio RJ, Aguiar-Oliveira MH. Fisiologia do eixo GH-sistema IGF [Physiology of the GH-IGF axis]. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2008 Jul;52(5):717-25. Portuguese. doi: 10.1590/s0004-27302008000500002.
307. Urbanovych A, Shykula S. Vitamin D and diabetes mellitus. *International journal of endocrinology.* 2022 18(1), 78–83. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.1.2022.1148>
308. Grygorieva NV, Tronko MD, Kovalenko VM, Komisarenko SV, Tatarchuk TF, Dedukh NV, Veliky MM, Strafun SS, Komisarenko YI, Kalashnikov AV, Orlenko VL, Pankiv VI, Shvets OV, Gogunskaya IV, and Regeda SI. Diagnosis, Prevention and Treatment of Vitamin D Deficiency in Adults: Ukrainian Experts Consensus Statement. *Pain, joints, spine.* 2023 13 (2): 60-76. <https://doi.org/10.22141/pjs.13.2.2023.368>.
309. Komisarenko YI, Bobryk MI. Vitamin D Deficiency and Immune Disorders in Combined Endocrine Pathology. *Front Endocrinol.* 2018 Oct 9;9:600. doi: 10.3389/fendo.2018.00600.
310. Pankiv VI. Vitamin D Deficiency and Autoimmune Thyroid Disease: Relationship and Correction (literature Review and Clinical Cases). *International journal of endocrinology.* 2020 16 (7):556-63. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.7.2020.219010>.

311. Kravchenko VI, Rakov O, Kovzun E. Status vitamin D in Ukraine patients with Grave's Disease. *Journal of Endocrinology and Thyroid Research*. 2021. doi.org/10.19080/JETR.2021.05.555675
312. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017 Jun;18(2):153-65. doi: 10.1007/s11154-017-9424-1.
313. 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.
314. Lips P. Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol*. 2006 Sep;92(1):4-8. doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2006.02.016.
315. Urbanovych A, Suslyk H, Lishchuk O, Kozlovska K. The Role of Vitamin D in Treatment of Polycystic Ovary Syndrome Depending on Phenotype. *RJDNMD*. 2020 ;27(3):237-44.
316. Kravchenko VI., et al. Relationship Between Vitamin D and Autoimmune Condition and Thyroid Function with Newly Onset Grave's Disease. *Acta Scientific Women's Health* 2021 8 (3): 65-73. doi:10.31080/ASWH.2021.03.0264.
317. 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*. 2021 17(5),: 400–410. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.5.2021.241518>.
318. 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.
319. 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.
320. 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>.
321. Shin YH, Shin HJ, Lee YJ. Vitamin D status and childhood health. *Korean J Pediatr*. 2013 Oct;56(10):417-23. doi: 10.3345/kjp.2013.56.10.417.
322. Лук'янова ОМ, Антипкін ЮГ, Омельченко ЛІ, Квашніна ЛВ. Теоретичні і практичні питання класифікації, профілактики та лікування рахіту у дітей на сучасному етапі. *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. 2008 Жовт; (4) :11-2.
323. Квашніна ЛВ, Родіонов ВП, Маковкіна ЮА, Оніськова ОВ. Вплив вітамін-D-дефіцитних станів на фізичну працездатність дітей молодшого шкільного віку. *Перинатология и педиатрия*. 2011; (2) : 46-48.
324. Майданник ВГ, Демчук СМ. Современные подходы к профилактике и лечению витамин-D-дефицитного рахита с позиции доказательной медицины. *Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии*. 2015; 8(1):133-43.
325. 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.
326. 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. 2022; 5: 56-8.
327. 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.
328. Ncayiyana JR, Martinez L, Goddard E, Myer L, Zar HJ. Prevalence and correlates of vitamin D deficiency among young South African Infants: A Birth Cohort Study. *Nutrients*. 2021 Apr 29;13(5):1500. doi: 10.3390/nu13051500.

329. 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.
330. Gannagé-Yared MH, Chahine E, Farah V, Ibrahim T, Asmar N, Halaby G. Serum insulin-like growth factor 1 in Lebanese schoolchildren and its relation to vitamin d and ferritin levels. *Endocr Pract*. 2017 Apr 2;23(4):391-398. doi: 10.4158/EP161623.OR.
331. Morris HA, Anderson PH. Autocrine and paracrine actions of vitamin D. *Clin Biochem Rev*. 2010 Nov;31(4):129-38. PMID: 21170259.
332. 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 Jul;37(7):631-8. doi: 10.1007/s40618-014-0084-7.
333. 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.
334. 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.
335. Jawa A, Riaz SH, Khan Assir MZ, Afreen B, Riaz A, Akram J. Causes of short stature in Pakistani children found at an Endocrine Center. *Pak J Med Sci*. 2016 Nov-Dec;32(6):1321-5. doi: 10.12669/pjms.326.11077.
336. 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.
337. Ameri P, Giusti A, Boschetti M, Bovio M, Teti C, Leoncini G, et al. Vitamin D increases circulating IGF1 in adults: potential implication for the

- treatment of GH deficiency. *Eur J Endocrinol*. 2013 Oct 21;169(6):767-72. doi: 10.1530/EJE-13-0510.
338. Savanelli MC, Scarano E, Muscogiuri G, Barrea L, Vuolo L, Rubino M, et al. 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.
339. 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):269-75. doi: 10.18388/abp.2017_2541.
340. Witkowska-Sędek E, Kucharska A, Rumińska M, Pyrżak B. Relationship between 25(OH)D and IGF-I in children and adolescents with growth hormone deficiency. *Adv Exp Med Biol*. 2016;912:43-9. doi: 10.1007/5584_2016_212.
341. Pludowski P, Grant WB, Konstantynowicz J, Holick MF. Editorial: Classic and pleiotropic actions of vitamin D. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 May 29;10:341. doi: 10.3389/fendo.2019.00341.
342. Cediël G, Pacheco-Acosta J, CastiUo-Durdn C. Vitamin D deficiency in pediatric clinical practice. *Arch Argent Pediatr*. 2018 Feb 1;116(1):e75-e81. English, Spanish. doi: 10.5546/aap.2018.eng.e75.
343. Bogazzi F, Rossi G, Lombardi M, Tomisti L, Sardella C, Manetti L, et al. Vitamin D status may contribute to serum insulin-like growth factor I concentrations in healthy subjects. *J Endocrinol Invest*. 2011 Sep;34(8):e200-3. doi: 10.3275/7228.
344. Delecroix C, Brauner R, Souberbielle JC. Vitamin D in children with growth hormone deficiency due to pituitary stalk interruption syndrome. *BMC Pediatr*. 2018 Jan 24;18(1):11. doi: 10.1186/s12887-018-0992-3.
345. Nagaya N, Moriya J, Yasumura Y, Uematsu M, Ono F, Shimizu W, et al. Effects of ghrelin administration on left ventricular function, exercise capacity, and

- muscle wasting in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2004 Dec 14;110(24):3674-9. doi: 10.1161/01.CIR.0000149746.62908.BB.
346. Cummings DE, Frayo RS, Marmonier C, Aubert R, Chapelot D. Plasma ghrelin levels and hunger scores in humans initiating meals voluntarily without time- and food-related cues. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2004 Aug;287(2):E297-304. doi: 10.1152/ajpendo.00582.2003.
347. Lin S, Li C, Li C, Zhang X. Growth hormone receptor mutations related to individual dwarfism. *Int J Mol Sci*. 2018 May 10;19(5):1433. doi: 10.3390/ijms19051433.
348. Polak P, Hall MN. mTOR and the control of whole body metabolism. *Curr Opin Cell Biol*. 2009 Apr;21(2):209-18. doi: 10.1016/j.ceb.2009.01.024.
349. Yoon MS. The role of mammalian target of rapamycin (mTOR) in insulin signaling. *Nutrients*. 2017 Oct 27;9(11):1176. doi: 10.3390/nu9111176.
350. Xu G, Li Y, An W, Zhao J, Xiang X, Ding L, et al. Regulation of gastric hormones by systemic rapamycin. *Peptides*. 2010 Dec;31(12):2185-92. doi: 10.1016/j.peptides.2010.08.018.
351. Lewiński A, Karbownik-Lewińska M, Wieczorek-Szukała K, Stasiak M, Stawerska R. Contribution of ghrelin to the pathogenesis of growth hormone deficiency. *Int J Mol Sci*. 2021 Aug 23;22(16):9066. doi: 10.3390/ijms22169066.
352. Урбанович АМ, Ланюш ФВ. Роль греліну та серотоніну в контролі харчової поведінки у хворих на ожиріння та цукровий діабет 2-го типу, *International journal of endocrinology*. 2020 16(2): 145-151. doi: 10.22141/2224-0721.16.2.2020.201300.
353. Holst B, Cygankiewicz A, Jensen TH, Ankersen M, Schwartz TW. High constitutive signaling of the ghrelin receptor--identification of a potent inverse agonist. *Mol Endocrinol*. 2003 Nov;17(11):2201-10. doi: 10.1210/me.2003-0069.
354. Date Y, Kojima M, Hosoda H, Sawaguchi A, Mondal MS, Suganuma T, et al. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinology*. 2000 Nov;141(11):4255-61. doi: 10.1210/endo.141.11.7757.

355. Mizutani M, Atsuchi K, Asakawa A, Matsuda N, Fujimura M, Inui A, et al. Localization of acyl ghrelin- and des-acyl ghrelin-immunoreactive cells in the rat stomach and their responses to intragastric pH. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2009 Nov;297(5):G974-80. doi: 10.1152/ajpgi.00147.2009.
356. Yin Y, Li Y, Zhang W. The growth hormone secretagogue receptor: its intracellular signaling and regulation. *Int J Mol Sci*. 2014 Mar 19;15(3):4837-55. doi: 10.3390/ijms15034837.
357. Kohno D, Gao HZ, Muroya S, Kikuyama S, Yada T. Ghrelin directly interacts with neuropeptide-Y-containing neurons in the rat arcuate nucleus: Ca²⁺ signaling via protein kinase A and N-type channel-dependent mechanisms and cross-talk with leptin and orexin. *Diabetes*. 2003 Apr;52(4):948-56. doi: 10.2337/diabetes.52.4.948.
358. Perchard R, Clayton PE. Ghrelin and growth. *Endocr Dev*. 2017;32:74-86. doi: 10.1159/000475732.
359. Cowley MA, Smith RG, Diano S, Tschöp M, Pronchuk N, Grove KL, et al. The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis. *Neuron*. 2003 Feb 20;37(4):649-61. doi: 10.1016/s0896-6273(03)00063-1.
360. Ueberberg B, Unger N, Saeger W, Mann K, Petersenn S. Expression of ghrelin and its receptor in human tissues. *Horm Metab Res*. 2009 Nov;41(11):814-21. doi: 10.1055/s-0029-1233462.
361. Otto B, Cuntz U, Fruehauf E, Wawarta R, Folwaczny C, Riepl RL, et al. Weight gain decreases elevated plasma ghrelin concentrations of patients with anorexia nervosa. *Eur J Endocrinol*. 2001 Nov;145(5):669-73.
362. Iwakura H, Kangawa K, Nakao K. The regulation of circulating ghrelin - with recent updates from cell-based assays. *Endocr J*. 2015;62(2):107-22. doi: 10.1507/endocrj.EJ14-0419.
363. Solomou S, Korbonits M. The role of ghrelin in weight-regulation disorders: implications in clinical practice. *Hormones (Athens)*. 2014 Oct-Dec;13(4):458-75. doi: 10.14310/horm.2002.1551.

364. Goldstein JL, Zhao TJ, Li RL, Sherbet DP, Liang G, Brown MS. Surviving starvation: essential role of the ghrelin-growth hormone axis. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 2011;76:121-7. doi: 10.1101/sqb.2011.76.010447.
365. Sen TA, Şimşek DG, Darcan S, Coker M. Ghrelin levels in children with constitutional delay of growth and puberty. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2010;2(3):117-21. doi: 10.4274/jcrpe.v2i3.117.
366. Wudy SA, Hagemann S, Dempfle A, Ringler G, Blum WF, Berthold LD, et al. Children with idiopathic short stature are poor eaters and have decreased body mass index. *Pediatrics.* 2005 Jul;116(1):e52-7. doi: 10.1542/peds.2004-1684.
367. Park HS, Lee KU, Kim YS, Park CY. Relationships between fasting plasma ghrelin levels and metabolic parameters in children and adolescents. *Metabolism.* 2005 Jul;54(7):925-9. doi: 10.1016/j.metabol.2005.02.007.
368. Whatmore AJ, Hall CM, Jones J, Westwood M, Clayton PE. Ghrelin concentrations in healthy children and adolescents. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003 Nov;59(5):649-54. doi: 10.1046/j.1365-2265.2003.01903.x.
369. Amin MK, Ahmed HG, Selmy M, Gad SS. Correlation of body mass index to Ghrelin and IGF-1 among children with short stature. *J Pediatr (Rio J).* 2022 May-Jun;98(3):276-281. doi: 10.1016/j.jpmed.2021.04.012.
370. Stawerska R, Smyczyńska J, Czkwianianc E, Hilczer M, Lewiński A. High concentration of ghrelin in children with growth hormone deficiency and neurosecretory dysfunction. *Neuro Endocrinol Lett.* 2012;33(3):331-9. PMID: 22635094.
371. Stawerska R, Smyczyńska J, Czkwianianc E, Pisarek H, Hilczer M, Lewiński A. Ghrelin concentration is correlated with IGF-I/IGFBP-3 molar ratio but not with GH secretion in children with short stature. *Neuro Endocrinol Lett.* 2012;33(4):412-8. PMID: 22936258.
372. Stawerska R, Kolasa-Kicińska M, Łupińska A, Hilczer M, Lewiński A. Comparison of nocturnal and morning ghrelin concentration in children with growth hormone deficiency and with idiopathic short stature. *Chronobiol Int.* 2020 Nov;37(11):1629-35. doi: 10.1080/07420528.2020.1797765.

373. Stawerska R, Szałapska M, Hilczer M, Lewiński A. Ghrelin, insulin-like growth factor I and adipocytokines concentrations in born small for gestational age prepubertal children after the catch-up growth. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2016 Aug 1;29(8):939-45. doi: 10.1515/jpem-2015-0463. PMID: 27269893.
374. Janssen JA, van der Toorn FM, Hofland LJ, van Koetsveld P, Broglio F, Ghigo E, et al. Systemic ghrelin levels in subjects with growth hormone deficiency are not modified by one year of growth hormone replacement therapy. *Eur J Endocrinol.* 2001 Dec;145(6):711-6. doi: 10.1530/eje.0.1450711.
375. Jung CH, Lee WY, Rhee EJ, Kim SY, Oh KW, Yun EJ, Kim SW. Serum ghrelin and leptin levels in adult growth hormone deficiency syndrome. *Arch Med Res.* 2006 Jul;37(5):612-8. doi: 10.1016/j.arcmed.2006.01.003.
376. Cordido F, Isidro ML, Nemiña R, Sangiao-Alvarellos S. Ghrelin and growth hormone secretagogues, physiological and pharmacological aspect. *Curr Drug Discov Technol.* 2009 Mar;6(1):34-42. doi: 10.2174/157016309787581048.
377. Wang H, Xiao Y, Zhang L, Gao Q. Maternal early pregnancy vitamin D status in relation to low birth weight and small-for-gestational-age offspring. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018 Jan;175:146-50. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.09.010.
378. Khundmiri SJ, Murray RD, Lederer E. PTH and vitamin D. *Compr Physiol.* 2016 Mar 15;6(2):561-601. doi: 10.1002/cphy.c140071.
379. 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.
380. 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.
381. Wysoczańska-Klaczyńska A, Ślęzak A, Hetman M, Barg E. Wpływ polimorfizmów genu VDR na otyłość, zmiany metaboliczne, zaburzenia masy kostnej i procesy nowotworowe [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.
382. 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.
383. 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.
384. Trovó de Marqui AB. Síndrome de Turner e polimorfismo genético: uma revisão sistemática [Turner syndrome and genetic polymorphism: a systematic review]. *Rev Paul Pediatr*. 2015 Jul-Sep;33(3):364-71. doi: 10.1016/j.rpped.2014.11.014. <https://doi.org/10.1016/j.rpped.2014.11.014>.
385. Chowdhary R, Khan RB, Masarkar N, Malik R, Goel SK. An association of VDR gene polymorphism in hypovitaminosis D mediated secondary hyperparathyroidism in adolescent girls; a tertiary hospital study in central India. *Steroids*. 2022 Sep;185:109054. doi: 10.1016/j.steroids.2022.109054.
386. Wang DD, Sun M, Wang X, Cheng YY. Changes in serum levels of IGF-1, ghrelin and nesfatin-1 and clinical significance after treatment with recombinant human growth hormone in children with idiopathic short stature. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2019; 33(6):1759-63. doi: 10.23812/19-231-L.
387. Cieślińska A, Kostyra E, Chwała B, Moszyńska-Dumara M, Fiedorowicz E, Teodorowicz M, Savelkoul HFJ. Vitamin D receptor gene polymorphisms associated with childhood autism. *Brain Sci*. 2017 Sep 9;7(9):115. doi: 10.3390/brainsci7090115.
388. Emmanouilidou E, Galli-Tsinopoulou A, Kyrgios I, Gbandi E, Goulas A. Common VDR polymorphisms and idiopathic short stature in children from northern Greece. *Hippokratia*. 2015 Jan-Mar;19(1):25-9. PMID: 26435642.

389. Esterle L, Jehan F, Sabatier JP, Garabedian M. Higher milk requirements for bone mineral accrual in adolescent girls bearing specific caucasian genotypes in the VDR promoter. *J Bone Miner Res.* 2009 Aug;24(8):1389-97. doi: 10.1359/jbmr.090301.
390. 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.
391. Fang Y, van Meurs JB, Rivadeneira F, van Schoor NM, van Leeuwen JP, Lips P, et al. Vitamin D receptor gene haplotype is associated with body height and bone size. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(4):1491-501. doi: 10.1210/jc.2006-1134.
392. 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.
393. 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.
394. Jee YH, Baron J, Nilsson O. New developments in the genetic diagnosis of short stature. *Curr Opin Pediatr.* 2018 Aug;30(4):541-7. doi: 10.1097/MOP.0000000000000653.
395. Wang S, Ai Z, Song M, Yan P, Li J, Wang S. The association between vitamin D receptor FokI gene polymorphism and osteoporosis in postmenopausal women: a meta-analysis. *Climacteric.* 2021 Feb;24(1):74-79. doi: 10.1080/13697137.2020.1775806.
396. Zhang L, Yin X, Wang J, Xu D, Wang Y, Yang J, et al. Retraction note: Associations between VDR gene polymorphisms and osteoporosis risk and bone mineral density in postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2021 Apr 21;11(1):9030. doi: 10.1038/s41598-021-88654-1.

397. Chen M, Miao H, Liang H, Ke X, Yang H, Gong F, et al. Clinical characteristics of short-stature patients with collagen gene mutation and the therapeutic response to rhGH. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Feb 16;13:820001. doi: 10.3389/fendo.2022.820001. Erratum in: *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Apr 06;13:896742.
398. Jobling R, D'Souza R, Baker N, Lara-Corrales I, Mendoza-Londono R, Dupuis L, et al. The collagenopathies: review of clinical phenotypes and molecular correlations. *Curr Rheumatol Rep*. 2014 Jan;16(1):394. doi: 10.1007/s11926-013-0394-3.
399. Costantini A, Tournis S, Kämpe A, Ul Ain N, Taylan F, Doulgeraki A, Mäkitie O. Autosomal recessive osteogenesis imperfecta caused by a novel homozygous COL1A2 mutation. *Calcif Tissue Int*. 2018 Sep;103(3):353-8. doi: 10.1007/s00223-018-0414-4.
400. Mäkitie RE, Costantini A, Kämpe A, Alm JJ, Mäkitie O. New insights into monogenic causes of osteoporosis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Feb 25;10:70. doi: 10.3389/fendo.2019.00070.
401. 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.
402. Husted LB, Harsløf T, Gonzalez-Bofill N, Schmitz A, Carstens M, Stenkjaer L, Langdahl BL. Haplotypes of promoter and intron 1 polymorphisms in the COL1A1 gene are associated with increased risk of osteoporosis. *Calcif Tissue Int*. 2009 Feb;84(2):85-96. doi: 10.1007/s00223-008-9199-1.
403. Grimberg A, Di Vall SA, Polychronakos C, Allen DB, Cohen LE, Quintos JB, et al. 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):361-97. doi: 10.1159/000452150.

404. Frindik JP, Baptista J. Adult height in growth hormone deficiency: historical perspective and examples from the national cooperative growth study. *Pediatrics*. 1999 Oct;104(4 Pt 2):1000-4. PMID: 10506251.
405. Большова ОВ, Вишнеvsька ОА, Музь ВА, Ткачова ТО, Малиновська ТМ, Самсон ОЯ. Стан серцево-судинної системи та ліпідний спектр при соматотропній недостатності у молодих дорослих із маніфестацією в дитячому віці (огляд літератури та власні спостереження). *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2015; 4(68): 65-9.
406. Ткачова ТО, Вишнеvsька ОА, Большова ОВ. Evaluation of apolipoprotein A1, apolipoprotein b levels in the blood serum and their ratio in young adults with untreated somatotropic deficiency appeared in childhood. *ScienceRise: Medical Science*. 2016; 9 (5): 58–63. doi: 10.15587/2519-4798.2016.77799.
407. Bang P, Ahmed SF, Argente J, Backeljauw P, Bettendorf M, Bona G, et al. Identification and management of poor response to growth-promoting therapy in children with short stature. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012 Aug;77(2):169-81. doi: 10.1111/j.1365-2265.2012.04420.x.
408. Straetemans S, Thomas M, Craen M, Rooman R, De Schepper J; BESPEED. Poor growth response during the first year of growth hormone treatment in short prepubertal children with growth hormone deficiency and born small for gestational age: a comparison of different criteria. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2018;2018:9. doi: 10.1186/s13633-018-0064-3.
409. Большова ОВ, Музь НМ. Оцінка ефективності лікування пацієнтів з ознаками затримки внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) при оптимізації дози препаратів рекомбінантного гормону росту (pГР). *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2019; 15(5): 381-5. doi: 10.22141/2224-0721.15.5.2019.180041.
410. Bakker B, Frane J, Anhalt H, Lippe B, Rosenfeld RG. Height velocity targets from the national cooperative growth study for first-year growth hormone

- responses in short children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Feb;93(2):352-7. doi: 10.1210/jc.2007-1581.
411. Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Saenger P, Reiter EO, Ross JL, et al. 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.
412. Ranke MB, Lindberg A; KIGS International Board. Observed and predicted growth responses in prepubertal children with growth disorders: guidance of growth hormone treatment by empirical variables. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Mar;95(3):1229-37. doi: 10.1210/jc.2009-1471.
413. Spagnoli A, Spadoni GL, Cianfarani S, Pasquino AM, Troiani S, Boscherini B. Prediction of the outcome of growth hormone therapy in children with idiopathic short stature. A multivariate discriminant analysis. *J Pediatr.* 1995 Jun;126(6):905-9. doi: 10.1016/s0022-3476(95)70206-7.
414. Bang P, Bjercknes R, Dahlgren J, Dunkel L, Gustafsson J, Juul A, et al. A comparison of different definitions of growth response in short prepubertal children treated with growth hormone. *Horm Res Paediatr.* 2011;75(5):335-45. doi: 10.1159/000322878.
415. Bakker B, Frane J, Anhalt H, Lippe B, Rosenfeld RG. Height velocity targets from the national cooperative growth study for first-year growth hormone responses in short children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Feb;93(2):352-7. doi: 10.1210/jc.2007-1581.
416. Straetemans S, De Schepper J, Thomas M, Tenoutasse S, Beauloye V, Rooman R. Criteria for first-year growth response to growth hormone treatment in prepubertal children with growth hormone deficiency: Do they predict poor adult height outcome? *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019 Nov 26;10:792. doi: 10.3389/fendo.2019.00792.

417. Pozzobon G, Partenope C, Mora S, Garbetta G, Weber G, Barera G. Growth hormone therapy in children: predictive factors and short-term and long-term response criteria. *Endocrine*. 2019 Dec;66(3):614-21. doi: 10.1007/s12020-019-02057-x.
418. Straetemans S, Rooman R, De Schepper J. Is a two-year growth response to growth hormone treatment a better predictor of poor adult height outcome than a first-year growth response in prepubertal children with growth hormone deficiency? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Jun 1;12:678094. doi: 10.3389/fendo.2021.678094.
419. Richmond E, Rogol AD. Treatment of growth hormone deficiency in children, adolescents and at the transitional age. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2016 Dec;30(6):749-55. doi: 10.1016/j.beem.2016.11.005.
420. Rachmiel M, Rota V, Atenafu E, Daneman D, Hamilton J. Final height in children with idiopathic growth hormone deficiency treated with a fixed dose of recombinant growth hormone. *Horm Res*. 2007;68(5):236-43. doi: 10.1159/000101427.
421. Reiter EO, Price DA, Wilton P, Albertsson-Wikland K, Ranke MB. Effect of growth hormone (GH) treatment on the near-final height of 1258 patients with idiopathic GH deficiency: analysis of a large international database. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Jun;91(6):2047-54. doi: 10.1210/jc.2005-2284.
422. Hughes IP, Harris M, Choong CS, Ambler G, Cutfield W, Hofman P, et al. Growth hormone regimens in Australia: analysis of the first 3 years of treatment for idiopathic growth hormone deficiency and idiopathic short stature. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012 Jul;77(1):62-71. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04230.x.
423. Wacker M, Holick MF. Vitamin D – effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients*. 2013 Jan 10;5(1):111-48. doi: 10.3390/nu5010111.

ДОДАТОК А АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

В.О. Директор *Т. М. Шовгий*

(керівник лікувального закладу, який провів/проводить впровадження)

«19» жовтня 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): 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)	<u>17</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: _____

Підпис виконавця _____

І.М. Муляр

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар ДУ «Інститут
ендокринології та обміну речовин імені
В.П.Комісаренка НАМН України»
(керівник дискусійного закладу де
проведене впровадження)
О.В.Фурманова
«17» _____ 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозицій для впровадження: Визначення ризику розвитку соматотропної недостатності у дітей з низькорослістю.
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: Технології Державний реєстраційний номер: 0623U000120 «Визначення ризику розвитку соматотропної недостатності у дітей з низькорослістю».
4. Впроваджено в роботу: поліклініки та клінічних відділень ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України».
5. Загальна кількість спостережень 28
6. Термін впровадження: протягом 2023-2024 н.р.
7. Результати впровадження:
 позитивні (кількість спостережень) 28
 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 ефективність обстеження дітей із низькорослістю		

9. Зауваження, пропозиції: _____

Дата _____

Підпис _____

17. 10. 2023 р.
[Signature]

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор
 Комунальне некомерційне підприємство «Івано-Франківська обласна дитяча клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради»

Мельник С.М.



(затверджено на засіданні 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 (Зр.1):498-503. DOI:10.36740/WLek202103121 (Scopus).
4. Впроваджено в роботу (наіменування лікувально-профілактичного закладу): поліклініка 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

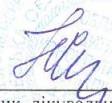
8. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

Показники	За даними	
	розробників	установи, що затверджує
Результати наукових досліджень використовуються дитячими ендокринологами під час роботи в 100%		
Виявлення поліморфізму гену рецептора вітаміну D необхідно для раннього прогнозування соматотропної недостатності у дітей.		

9. Зауваження, пропозиції: _____

Підпис виконавця _____

«ЗАТВЕРДЖУЮ»


 Олександр ТЕСЛІЦЬКИЙ
 (керівник лікувального закладу де проведене впровадження)

« 16 » 10 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)	21
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: рекомендовано впровадити в лікувально-профілактичних закладах.

 Підпис 
 (відповідальний за впровадження)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П.Комісаренко НАМН України»

(керівник лікувального закладу де проведене впровадження)

О.В.Фурманова



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: Bołshova O.V., Ryznychuk M.O., Kvachenyuk D.A. Analysis of the vitamin D receptor BSM1 gene polymorphism in children with growth hormone deficiency. WiadLek , 2021; 74 (Зр.1):498-503 DOI:10.36740/WLek202103121 (Scopus).
4. Впроваджено в роботу: поліклініки та клінічних відділень ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України»
5. Загальна кількість спостережень 16
6. Термін впровадження: протягом 2021 н.р.
7. Результати впровадження:

позитивні (кількість спостережь)	<u>16</u>
невизначені (кількість спостережь)	<u>0</u>
негативні (кількість спостережь)	<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: _____

Дата

22.10.2021

Підпис



ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар КНП «Бучанський центр первинної медико-санітарної допомоги» БМР

Джам О.І.

«18.10» 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 BSML 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 (наіменування лікувально-профілактичного закладу): КНП «Бучанський центр первинної медико-санітарної допомоги» БМР
5. Загальна кількість спостережень 16
6. Термін впровадження: протягом 2021 н.р.
7. Результати впровадження:

позитивні (кількість спостережень)	16
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: _____

Дата 18.10.2021

Підпис _____

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозицій для впровадження: Оцінка ефективності комбінованої терапії препаратами рекомбінантного гормону росту та вітаміну d дітей препубертатного віку із соматотропною недостатністю
2. Ким запропоновано, адреса, виконавець: ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м.Київ, вул. Вишгородська, 69.
3. Кваченюк ДА, Большова ОВ, Оцінка ефективності комбінованої терапії препаратами рекомбінантного гормону росту та вітаміну D дітей препубертатного віку із соматотропною недостатністю. Сучасна педіатрія. Україна. 3(131): 31-36. doi 10.15574/SP.2023.131.31.
4. Впроваджено в роботу: ендокринологічне відділення КНП «ЗОНА ім. Ф. Новака», м. Івано-Франківськ, вул. Капуришівська
5. Загальна кількість спостережень _____ 22

6. Термін впровадження: протягом 2023 р.

7. Результати впровадження:

позитивні (кількість спостережень) _____ 23 _____
 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
1. Результати наукових досліджень використовуються дитячими ендокринологами під час роботи		
2. Підвищує ефективність лікування дітей із соматотропною недостатністю.		

9. Зауваження, пропозиції: _____

Дата 30.02.2023

Підпис

В.П. Комісаренко
 ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України»

ДОДАТОК Б

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

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. (Особистий внесок – участь в обстеженні хворих, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до друку).
2. Большова О. В., Спринчук Н. А., Кваченюк Д. А., Музь Н. М., Ризничук М. О., Лукашук І. В., Маліновська Т. М., Самсон О. Я., Вишневська О. А., Пахомова В. Г.. Взаємозв'язок системи гормон росту/інсуліноподібний чинник росту-1 та вітаміну d у дітей із низькорослістю. *Репродуктивна ендокринологія.* 2022;1-2(63-64):34-38. DOI: <http://dx.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).
3. Ryznychuk M, Bolshova O, Kvachenyuk D, Sprinchuk N, Malinovska T. Genetic features of children with idiopathic short stature. *Wiad Lek.* 2023;76(02):320-325. DOI: 10.36740/WLek202302111. (Особистий внесок – участь в обстеженні хворих, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до друку).
4. Большова О. В., Ризничук М. О., Кваченюк Д. А., Спринчук Н. А., Лукашук І. В., Пахомова В. Г., Маліновська Т. М., Вишневська О. А., Самсон О. Я. Оцінка ризику розвитку соматотропної недостатності залежно від розподілу частот алелей і генотипів поліморфного локусу rs1544410 BsmI гена рецептора віт D. *Сучасна педіатрія.* 2023, 1(129):16-22. DOI: 10.15574/SP.2023.129.16.(Особистий внесок – участь в обстеженні хворих, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до друку).

5. Большова О. В., Ризничук М. О., Кваченюк Д. А. 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 – участь в обстеженні хворих, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до друку).
6. Большова О. В., Кваченюк Д. А., Ризничук М. О. 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](https://doi.org/10.31793/1680-1466.2023.28-1.67). (Особистий внесок – участь в обстеженні хворих, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до друку).
7. Кваченюк Д. А., Большова О. В., Оцінка ефективності комбінованої терапії препаратами рекомбінантного гормону росту та вітаміну D дітей препубертатного віку із соматотропною недостатністю. Сучасна педіатрія. Україна. 3(131): 31-36. doi [10.15574/SP.2023.131.31](https://doi.org/10.15574/SP.2023.131.31). (Особистий внесок – участь в обстеженні хворих, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до друку).
8. Bolshova O, Ryznychuk M, & Kvachenyuk D. Поліморфізм TaqI гена рецептора вітаміну D у дітей із соматотропною недостатністю. Міжнародний ендокринологічний журнал - *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*, 2023. 19(4), 249–253. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.4.2023.1280> (Особистий внесок – участь в обстеженні хворих, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до друку).

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

1. Большова О. В., Ризничук М. О., Кваченюк Д. А. Метаболізм вітаміну D у дітей із затримкою зросту. Сучасна педіатрія. 2019; 7(103): 50-57. DOI: [10.15574/SP.2019.103.50](https://doi.org/10.15574/SP.2019.103.50). (Особистий внесок – участь в аналізі матеріалів, статей, підготовка матеріалу до друку).

2. Большова О. В., Музь Н. М., Кваченюк Д. А., Ризничук М. О. 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. (Особистий внесок – участь в обстеженні хворих, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до друку).
3. Большова О. В., Музь Н. М., Кваченюк Д. А., Ризничук М. О. 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, підготовка матеріалу до друку).
4. Большова О. В., Музь Н. М., Кваченюк Д. А., Ризничук М. О. 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. Ризничук М. О., Кваченюк Д. А. Особливості метаболізму вітаміну D у дітей із затримкою зросту. IX З'їзд ендокринологів України 19-22 листопада 2019:51-52. (Особистий внесок – участь в обстеженні хворих, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до подання).
2. Вишневська О. А., Кваченюк Д. А. Рівень вітаміну D в плазмі крові дітей з порушенням росту внаслідок дефіциту гормону росту. IX З'їзд ендокринологів України, Харків, 19-22 листопада 2019:30-1. (Особистий внесок – участь в обстеженні хворих, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до подання).
3. Кваченюк Д. А., Большова О. В., Вишневська О. А. Рівень 25-гідроксикальциферолу (25(OH)D) у дітей з низькорослістю. IX З'їзд

- ендокринологів України, Харків, 19-22 листопада 2019:38-9. (Особистий внесок – участь в обстеженні хворих, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до подання).
4. Большова О. В., Кваченюк Д. А., Ризничук М. О. 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.) (Особистий внесок – участь в обстеженні хворих, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до подання).
 5. Ризничук М. О. Кваченюк Д. А. Особливості метаболізму вітаміну D дітей із затримкою зросту. Матеріали VII Міжнародної науково-практичної конференції “Goaland role of world science in modernity”, 09-10 березня 2020 р., Гельсінкі, Фінляндія. С. 19-20. (Особистий внесок – участь в обстеженні хворих, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до подання).
 6. Большова О. В., Ризничук М. О., Кваченюк Д. А. Рівень вітаміну D у дітей із соматотропною недостатністю залежно від поліморфізму гена рецептора вітаміну D VDR BsmI. The 2nd International scientific and practical conference —Topical issues of modern science, society and education| Proceedings of II International Scientific and Practical Conference, Kharkiv, 5-7 September 2021 р., С. 64–67. (Особистий внесок – участь в обстеженні хворих, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до подання).
 7. Большова О. В., Ризничук М. О., Кваченюк Д. А. 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).
8. Большова О. В., Ризничук М. О., Кваченюк Д. А. 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 – участь в обстеженні хворих, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до подання).
 9. Ризничук М. О., Большова О. В., Кваченюк Д. А. Ідіопатична низькорослість у дітей: особливості обміну вітаміну d залежно від поліморфізму гена VDR рецептора вітаміну D II Scientific and Practical Internet Conference Development of natural sciences as a basis of new achievements in medicine, Chernivtsi, Ukraine June 22, 2022 p115-116 (Особистий внесок – участь в обстеженні хворих, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до подання).
 10. Ризничук М. О., Большова О. В., Кваченюк Д. А. Соматотропна недостатність у дітей: аналіз генотипу залежно від поліморфізму TaqI гена VDR рецептора вітаміну D, III науково-практична інтернет-конференція Розвиток природничих наук як основа новітніх досягнень у медицині, Україна, Чернівці, 21 червня 2023 року, с 110-111. (Особистий внесок – участь в обстеженні хворих, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до подання).
 11. Кваченюк Д. А. «Взаємозв'язок між греліном, вітаміном D, вітамін D – зв'язуючим глобуліном, паратгормоном, ІПЧР-1, гормоном росту, Ht-SDS і кістковим віком у дітей з соматотропною недостатністю», I Міжнародна науково-практичної конференції «Globalization of scientific knowledge: international cooperation and integration of sciences» (13.10.2023; Вінниця, Україна - Відень, Австрія), с 384-386.

Відомості про апробацію результатів дисертації

Основні положення дисертаційної роботи були представлені та обговорені на ІХ З'їзді ендокринологів України, Харків, 19-22 листопада 2019; «Дев'ятнадцяті Данилевські читання» Харків 27-28 лютого 2020 р.; 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.; науково практичній конференції II Scientific and Practical Internet Conference Development of natural sciences as a basis of new achievements in medicine, Чернівці, червень 22, 2022 р.; III науково-практичній інтернет-конференції Розвиток природничих наук як основа новітніх досягнень у медицині, Україна, Чернівці, 21 червня 2023 р.; I Міжнародній науково-практичній конференції «Globalization of scientific knowledge: international cooperation and integration of sciences», 13 жовтня 2023, Вінниця, Україна - Відень, Австрія.