Читайте нас на сайті: http://medexpert.com.ua

УДК 575.222:577.161.22:616-007.213-053.2

О.В. Большова[1], М.О. Ризничук[2], Д.А. Кваченюк[1], Н.А. Спринчук[1], І.В. Лукашук[1], В.Г. Пахомова[1], Т.М. Маліновська[1], О.А. Вишневська[1], О.Я. Самсон[1]

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

[1]ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ
[2]Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 1(129): 16-22. doi 10.15574/SP.2023.129.16

For citation: Bolshova OV, Ryznychuk MO, Kvacheniuk DA, Sprynchuk NA, Lukashuk IV, Pakhomova VG et al. (2023). Evaluation of the risk of development of Growth hormone deficiency depending on the distribution of frequency of alleles and genotypes of the polymorphic locus rs1544410 BsmI of the vit D receptor gene. Modern Pediatrics. Ukraine. 1(129): 16-22. doi 10.15574/SP.2023.129.16.

Соматотропна недостатність (СН) — захворювання, обумовлене значним порушенням у системі «гормон росту (ГР) / ростові фактори», виникає внаслідок різних спадкових або набутих причин і характеризується передусім суттєвим відставанням у рості та фізичному розвитку дитини. Дефіцит ГР може бути ізольованим або поєднуватися з недостатністю інших гормонів аденогіпофіза. Наявність взаємозв'язку між системою «ГР / ростові фактори» та вітаміну D (віт D) зумовлює участь генетичних змін рецептора віт D (VDR) у патогенезі СН.

Мета — оцінити ризик розвитку СН на основі вивчення розподілу частот алелей і генотипів поліморфного локусу rs1544410 BsmI гена рецептора віт D.

Матеріали та методи. Bsm I поліморфізму гена VDR (rs1544410) визначено методом полімеразної ланцюгової реакції з наступним аналізом довжини рестрикційних фрагментів при виявленні їх шляхом електрофорезу в агарозному гелі у 22 дітей препубертатного віку із СН. Рівень 25(OH)D в сироватці крові визначено імунохемілюмінесцентним методом на мікрочастинках («Abbott», США).

Результати. Найчастіше в дітей з ізольованою СН та множинною гіпофізарною недостатністю (МГН) відмічена алель GA (43,8% і 83,3% відповідно). За наявності генотипів G/A і G/G ризик СН достовірно високий: відповідно ВШ=3,60 (95% ДІ: 1,40–9,23); ВШ=10,69 (95% ДІ 2,34–48,85); при варіанті генотипу A/A ризик СН достовірно низький: ВШ=0,11 (95% ДІ: 0,04–0,33). Носійство алелі G поліморфного локусу rs1544410 Bsm I гена VDR асоціюється з ризиком розвитку СН: ВШ=5,58 (95% ДІ: 4,51–6,90; p<0,001). Пацієнти-носії алелі G/A мали найменший ступінь відставання в рості.. Встановлена вірогідна різниця показників піку викиду ГР у пацієнтів-носіїв алелі GG та AA; GG та GA. Гіповітаміноз D мали 83,33% дітей з МГН та 68,49% з ізольованою СН. Недостатність віт D зафіксована в носіїв усіх трьох типів алелей.

Висновки. За генотипів G/A і G/G ризик СН зростає, за генотипу A/A — знижується. Носійство алелі G поліморфного локусу rs1544410 Bsm I гена VDR асоціюється з ризиком розвитку СН: ВШ=5,58 (95% ДІ: 4,51–6,90; p<0,001), незважаючи на ідеальний розподіл генотипів.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків, дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: соматотропна недостатність, діти, вітамін D, поліморфізм Bsm I гена VDR.

Evaluation of the risk of development of Growth hormone deficiency depending on the distribution of frequency of alleles and genotypes of the polymorphic locus rs1544410 BsmI of the vit D receptor gene

O.V. Bolshova[1], M.O. Ryznychuk[2], D.A. Kvacheniuk[1], N.A. Sprynchuk[1], I.V. Lukashuk[1], V.G. Pakhomova[1], T.M. Malinovska[1], O.A. Vyshnevska[1], O.Ja. Samson[1]

[1]SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», Kyiv
[2]Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Growth hormone deficiency (GHD) is a disease caused by a significant disturbance in the growth hormone (GH) /growth factor system, it occures as a result of various hereditary or acquired causes and is characterized, first of all, by a significant delay in the child's growth and physical development. GHD can be isolated or combined with deficiency of other adenohypophysis hormones. The presence of a relationship between the GH /growth factor system and vitamin D (vit D) determines the involvement of genetic changes in the vit D receptor (VDR) in the pathogenesis of GHD.

Purpose — to assess the risk of developing GHD based on the investigation of the distribution of allele frequencies and genotypes of the polymorphic locus rs1544410 BsmI of the VDR gene.

Materials and methods. The determination of VDR BsmI gene (rs1544410) polymorphism was performed using the polymerase chain reaction method, followed by analysis of the length of restriction fragments upon their detection by agarose gel electrophoresis in 22 prepubertal children with GHD. The serum 25-hydroxycalciferol (25(OH)D) level was determined by immunochemiluminescent method on microparticles (Abbott, USA).

Results. G/A allele was most often found in children with isolated GHD and multiple pituitary insufficiency (MPH) (43.8% and 83.3%, respectively). In the presence of G/A and G/G genotypes, the risk of GHD is reliably high: OR=3.60 (95% CI 1.40–9.23); OR=10.69

Читайте нас на сайті: http://medexpert.com.ua

(95% CI 2.34–48.85) respectively; with the A/A genotype variant the risk of GHD is reliably low OR=0.11 (95% CI 0.04–0.33). Carrying the G allele of the polymorphic locus rs1544410 Bsm I of the VDR gene is associated with the risk of developing GHD OR=5.58 (95% CI 4.51–6.90; p<0.001). A significantly difference in the peak GH release was established in patients carrying the G/G and A/A, G/G and G/A alleles. 83.33% of children with MPH and 68.49% with isolated GHD had hypovitaminosis D. Vit D deficiency was recorded in carriers of all three types of alleles.

Conclusions. In the presence of G/A and G/G genotypes, the risk of GHD increases, in the presence of the A/A genotype, it decreases. The G allele carrier of the polymorphic locus rs1544410 Bsm I of the VDR gene is associated with the risk of developing GHD OR=5.58 (95% CI 4.51–6.90; p<0.001), despite the ideal distribution of genotypes.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of all participating institutions. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: Growth hormone deficiency, children, vitamin D, Bsm I polymorphism of the VDR gene.

Вступ

Лінійне зростання дитини — доволі складний процес, який регулюється багатьма чинниками (пренатальними, харчовими, гормональними, екологічними, генетичними) [4]. У дослідженні J. Kärkinen та співавт. (2020) встановлено, що у 20% дітей спостерігається синдромальна низькорослість (СН), у 15% — органічна природа захворювання, тоді як дефіцит гормона росту (ГР), внутрішньоутробна затримка в рості та скелетна дисплазія відмічаються приблизно в 10% дітей зі значним відставанням у рості; приблизно 50% дітей мають генетичну етіологію захворювання [11]. Важливішими регуляторами росту та фізичного розвитку є ГР, інсуліноподібні чинники росту (ІПЧР-1 та ІПЧР-2) і білки, що їх зв'язують (зокрема, ІПЧР-ЗБ-3). У значної частки пацієнтів із низькорослістю спостерігаються порушення в системі «ГР / ростові чинники», насамперед це стосується такого захворювання, як СН, за якого відбувається різке зниження ГР, ІПЧР-1 та ІПЧР-ЗБ-3. Не можна виключити, що дефіцит вітаміну D (віт D) може впливати на ріст дитини та викликати суттєву затримку росту [5,13,14,22]. Ефекти біологічно активної форми віт D 1,25(OH)D опосередковані рецептором віт D (VDR), який діє як фактор транскрипції та регулює експресію генів [12]. У кожному нуклеотиді гена VDR можуть випадково виникати поліморфізми (тобто можливе існування різних його алельних варіантів у популяції). Найбільш значущі поліморфізми гена VDR, які беруть участь у розвитку захворювань, такі: Bsm I, Fok I, Taq I FokI, Apa I [19]. Поліморфізми гена VDR асоційовані з багатьма ендокринними, автоімунними, онкологічними, серцево-судинними захворюваннями [20]. Поліморфізми Bsm I, Taq I, Apa I пов'язані з регуляцією стабільності та періодом напівжиття РНК і впливають на поліпшення відповіді на віт D у тканинах-мішенях; несприятливий генетичний фон VDR може значно знизити ефективність дії віт D [27]. Ген VDR важливий для росту людини, оскільки він опосередковує метаболічні шляхи, фосфорно-кальцієвий гомеостаз, які впливають на ріст. У кількох дослідженнях вивчено зв'язок між поліморфізмами гена VDR і ростом у дорослих; у дослідженнях гаплотипів Bsm I/Taq I встановлено докази зчеплення та асоціацію з ростом [6,9,28]. Відомості щодо асоціації поліморфного локусу rs1544410 Bsm I гена VDR з дефіцитом ГР/ІПЧР-1 у дітей вкрай обмежені та фрагментарні і присвячені переважно вивченню взаємодії генотипів VDR і росту дітей залежно від кісткової маси [8], вірогідного впливу поліморфізмів гена віт D на ефективність лікування рекомбінантним ГР [10]. Встановлено взаємозв'язок поліморфізмів гена VDR та синдрому Тернера [18] і вторинного гіперпаратиреозу [2].

Мета дослідження — оцінити ризик розвитку СН на основі вивчення розподілу частот алелей і генотипів поліморфного локусу rs1544410 Bsm I гена VDR.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 22 (17 (77,3%) хлопчиків) дитини із СН (середній вік — 10,47±3,21 року), які перебували на обстеженні у відділі дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України». До дослідження залучено пацієнтів, які не отримували препаратів кальцію, віт D та рекомбінантного ГР упродовж ⩾6 місяців. До контрольної групи залучено 112 практично здорових підлітків, які не мають між собою кровної спорідненості, віком 12–17 років (14,6±1,6 року), що надходили до Другої лікарні Університету Цінхуа з грудня 2013 року по лютий 2016 року для профілактичного медичного огляду, із нормальним фізичним розвитком, без вад кісткової системи, без порушень кісткового метаболізму. Їм проведено визначення BsmI поліморфізму гена VDR [24].

Рівні тиреотропного гормона (ТТГ) досліджено імунорадіометричним методом за допо-

Читайте нас на сайті: http://medexpert.com.ua

могою стандартних наборів (Immunotech kit, Чехія). Усі пацієнти перебували в стані еутиреозу.

Для вивчення показників фізичного розвитку використано антропометричні методи (вимірювання росту за допомогою стадіометра «Harpenderstadiometr» («Holtain Ltd», Велика Британія) та маси тіла — за допомогою електронних ваг «Tanita BC 587» (Японія). Коефіцієнт стандартного відхилення (standard deviation score, SDS) показників росту вираховувано за допомогою перцентильних кривих зросту тіла, отриманих на основі даних антропометричних обстежень здорових дітей різного віку та статі [26] Для визначення кісткового віку використано атлас W.W. Greulich, S.P. Pyle [7]. Усі обстежені пацієнти мали I стадію статевого розвитку за шкалою Tanner.

Діагностика СН ґрунтувалася на дослідженні фонового значення і піку викиду ГР на тлі фармакологічної стимуляції (проби з клонідином та інсуліном). Клінічними показаннями до проведення стимуляційних проб були: зниження швидкості лінійного росту (у середньому — менше ніж на 4 см за рік) та відставання в рості ⩾2 SDS від нормального значення росту для відповідного віку та статі, затримка кісткового віку ⩾2 роки. За норму стимульованої секреції ГР при стандартних тестах вважали рівні ⩾10 нг/мл [15]. Рівні ГР та ІПЧР-1 досліджували методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням наборів «Immulite 2000 XPI».

Рівень 25(OH)D у сироватці крові визначено імунохемілюмінесцентним методом на мікрочастинках («Abbott», США). Результати оцінено відповідно до рекомендацій Міжнародного товариства ендокринологів (International Society of Endocrinologists): до 50 нмоль/л — дефіцит віт D; від 50 до 75 нмоль/л — недостатність; від 75 до 100 нмоль/л — норма, від 100 нмоль/л — гіпервітаміноз [17].

Молекулярно-генетичні методи. Bsm I поліморфізму гена VDR (rs1544410) визначено за допомогою метода полімеразної ланцюгової реакції з наступним аналізом довжини рестрикційних фрагментів при виявленні їх шляхом електрофорезу в агарозному гелі. Для генотипування венозну кров набирали за стерильних умов у моновети об'ємом 2,7 мл із калієвою сіллю етилендіамінтетраоцтової кислоти («Sarstedt», Німеччина), що слугувала антикоагулянтом. Спочатку ДНК елімінували з периферичної крові за допомогою комерційного «Quick-DNA», «Mini-тест-система prep Plus Kit» («Zymo Research», США). Досліджувані гени ампліфікували за допомогою специфічних праймерів («Metabion», Німеччина) та комерційного «Dream Taq Green PCR Master Mix» («Thermo Scientific», США). Пробірки з кінцевою ампліфікаційною сумішшю переносили на підсилювач «Flex Cycler BU» («Analytic Jena», Німеччина) для забезпечення відповідного температурного режиму. Продукти ампліфікації фрагментів ДНК (амплікони) гена VDR піддавали гідролітичному розщепленню рестрикційною ендонуклеазою Bsm I («Thermo Scientific», США) відповідно. Для рестрикційного аналізу готували окремі суміші та переносили в попередньо мічені пробірки, а потім додавали амплікони. Реакцію обмеження фрагментів для Bsm I G/A (rs1544410) гена VDR проводили згідно з рекомендаціями виробника в твердотільному мікротермостаті за 37°C упродовж 16 годин. Процес зупинено підвищенням температури до 65°C протягом 20 хвилин. Стан рестрикційних фрагментів гена VDR аналізували на 3% агарозному гелі (агароза фірми «Cleaver Scientific», Велика Британія), з додаванням бромистого етидію, маркера молекулярної маси «Gene Ruler 50 bp DNA Ladder» («Thermo Scientific», США) та подальшою візуалізацією в трансілюмінаторі за допомогою комп'ютерної програми «Vitran», забарвленому бромідом етидію. Підсилювачі гена VDR Bsm I G/A (rs1544410) піддавали гідролітичному розщепленню за наявності сайту рестрикції 5'-GAATGCN↓-3', у результаті чого утворювалися рестрикти молекулярною масою 644 bp та 179 bp — генотип GG. Сайт рестрикції зникав при нуклеотидній заміні G на A, якщо розмір ампліфікованих фрагментів ДНК після взаємодії з нуклеазою рестрикції залишався незмінним (823 bp), тоді фіксували генотип AA. Відповідно в гетерозиготному генотипі (GA) спостерігали одночасно всі три типи фрагменти: 823, 644 та 179 п.п.

Статистичні методи. Отримані дані статистично проаналізовано за допомогою програмного пакету «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 представлені у формі арифметичних даних (середнє значення (M±m) та стандартна похибка середнього значення (SEM)). Для номінальних змінних розраховано співвідношення за допомогою критеріїв Пірсона (χ^2) та Фішера (двосторонній); ці

Читайте нас на сайті: http://medexpert.com.ua

Таблиця 1

Розподіл частот алелей поліморфного локусу rs1544410 Bsm I гена рецептора вітаміну D у дітей залежно від статі та форми соматотропної недостатності

Показник	G/A	G/G	A/A
Стать			
Хлопці	10 (58,8%)	4 (23,5%)	3 (17,7%)
Дівчата	2 (40%)	1 (20%)	2 (40%)
Усього	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%)

Таблиця 2

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

Група пацієнтів	Показник	rs1544410 Bsm I гена рецептора вітаміну D			
		G/A	G/G	A/A	усього
Контрольна*	абс.	28	3	81	112
	%	25,0	2,7	72,3	100
	ВШ	0,28	0,09	8,88	
	95% ДІ	0,11–0,71	0,02–0,43	3,02–26,15	
	p	<0,05	<0,05	<0,001	
Пацієнти з СН	абс.	12	5	5	22
	%	54,56	22,72	22,72	100
	ВШ	3,60 ↑	10,69 ↑	0,11 ↓	
	95% ДІ	1,40–9,23	2,34–48,85	0,04–0,33	
	p	<0,05	<0,05	<0,001	

*Примітка: ** — дані з джерела [24].

відмінності прийнято статистично значущими, для яких значення p<0,05.

Дослідження виконано відповідно до основних положень біоетики Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (4 квітня 1997 року), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації щодо етичних принципів проведення медичних досліджень за участю людей (1964–2013 рр.). Комісія з біомедичної етики ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України» під час дослідження не виявила порушень морально-правових норм. Інформовану згоду отримано від учасників та їхніх батьків.

Результати дослідження та їх обговорення

Ізольована СН відмічалася в 16 (72,7%) дітей, з них повна форма — у 6 (37,5%) дітей, часткова — у 10 (62,5%) дітей. Множинна гіпофізарна недостатність (МГН) визначалася у 6 (27,3%) дітей, серед них 2 пацієнти мали пангіпопітуїтаризм, 3 дитини — дефіцит ГР та ТТГ, 1 дитина — дефіцит ГР і гонадотропних гормонів гіпофіза.

Для Bsm I у досліджуваній популяції (22 особи) спостерігався такий розподіл частот алелей залежно від форми СН. Найчастіше в дітей як з ізольованою СН, так і з МГН зустрічалась алель G/A (43,8% і 83,3% відповідно); при ізольованій СН носіями алелі G/A були переважно хлопці (5 осіб із 7 носіїв), при МГН алель G/A також відмічалася переважно в пацієнтів чоловічої статі (4 з 5 осіб, які мали алель G/A). Алель G/G не виявлялася в жодного пацієнта з МГН, водночас вона зустрічалась в $^1/_3$ пацієнтів з ізольованою СН. У більшості пацієнтів чоловічої статі домінуючою була алель G/A (табл. 1).

Аналіз розподілення частот алелей та генотипів поліморфного локусу (rs1544410) гена Bsm I в групі пацієнтів з СН показав, що алель G/A відмічалася у більшості (54,56%) пацієнтів та вдвічі частіше, ніж у контрольній групі (табл. 2). Алель G/G зустрічалась у 8,4 раза частіше, а алель A/A — в 2,5 раза частіше в пацієнтів з СН, ніж в осіб контрольної групи.

У дітей за генотипу G/A ризик СН достовірно високий: відношення шансів (ВШ) = 3,60 (95% довірчий інтервал (ДІ): 1,40–9,23; p<0,05); за генотипу G/G ризик СН також достовірно високий: ВШ=10,69 (95% ДІ: 2,34–48,85; p<0,05); за генотипу A/A ризик СН достовірно низький: ВШ=0,11 (95% ДІ: 0,04–0,33; p<0,001). Тобто за генотипу G/A і G/G ризик СН зростає, а за генотипу A/A — знижується.

Читайте нас на сайті: http://medexpert.com.ua

Таблиця 3

Рівновага Хайді–Вайнберга

Група пацієнтів	Генотип			Критерій
	G/A	G/G	A/A	
Пацієнти з СН (наявний генотип)	12	5	5	χ^2=0,18 p=0,69
Пацієнти з СН (очікуваний генотип)	11,0 (50,00%)	5,5 (25,00%)	5,5 (25,00%)	
Контроль (наявний генотип)*	28	3	81	χ^2=0,09 p=0,76
Контроль (очікуваний генотип)*	28,84 (28,84%)	2,58 (2,3%)	80,58 (71,95%)	

Примітка: * — дані з джерела [24].

Таблиця 4

Частота алелей

Група пацієнтів	Алель	Частота
Пацієнти з СН	G	0,500
	A	0,500
Контрольна*	G	0,152
	A	0,848

Примітка: * — дані з джерела [24].

Під час аналізу алелей у дітей із СН виявлено таке: носійство алелі G поліморфного локусу rs1544410 Bsm I гена VDR достовірно асоціюється з ризиком розвитку СН: ВШ=5,58 (95% ДІ: 4,51–6,90; p<0,001), незважаючи на ідеальний розподіл генотипів.

Співвідношення частот алелей (pG=0,500, qA=0,500) відповідало співвідношенню 1:1, що може свідчити, що розподіл генотипів відповідав рівновазі Харді–Вайнберга (табл. 3).

Частота алелей у пацієнтів з СН істотно відрізнялася від такої в контрольній групі, а розподіл генотипів відповідав рівновазі Харді–Вайнберга. У когорті українських дітей переважали гетерозиготні носії G/A, а в іранській когорті — гомозиготи A/A, які в українській популяції відносяться до рідкісних гомозигот поряд із гомозиготами G/G (табл. 4).

У всіх обстежених спостерігалося суттєве відставання в рості. Так, коефіцієнт стандартного відхилення росту (H-SDS) у дітей з ізольованим дефіцитом ГР становив –2,36±0,23, у дітей з МГН дорівнював –2,084±0,28. Пацієнти-носії алелі G/A мали найменший ступінь відставання в рості — H-SDS вірогідно відрізнявся від H-SDS пацієнтів, які мали алель A/A (-2,01±0,11 і -2,87±0,27 відповідно, p<0,05).

У всіх дітей незалежно від форми захворювання відмічався гіповітаміноз D. Недостатність віт D зафіксована в носіїв усіх трьох типів алелей — при G/A рівень віт D становив 56,92±4,69 нмоль/л, при G/G — 51,30±12,14 нмоль/л, при A/A — 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 ізольованою формою СН (3,41±0,702 нг/мл та 5,5±0,7 нг/мл відповідно, p<0,05), однак обидва показники свідчили про значний дефіцит ГР. Стимульований викид ГР у пацієнтів із частковою СН був вірогідно вищим, ніж в осіб із повною СН (6,96±0,43 нг/мл і 2,715±0,365 нг/мл відповідно, p<0,05); у групі пацієнтів з ізольованим дефіцитом ГР стимульований викид ГР дорівнював 4,99±0,81 нг/мл (клонідиновий тест) і 5,5±0,7 нг/мл (інсуліновий тест). За результатами інсулінового тесту, вірогідна різниця показників піку викиду ГР встановлена в пацієнтів-носіїв алелі G/G і A/A (p<0,05), G/G і G/A (p<0,05). У пацієнтів з МГН середній рівень ІПЧР-1 становив 71,0±22,40 нг/мл і вірогідно не відрізнявся від такого при ізольованій формі (p>0,05) (табл. 5). Тип алелі не впливав на рівень ІПЧР-1.

Отже, діти з СН — носії алелі G/A мають вірогідно менший ступінь затримки росту, ніж діти з СН — носії алелі A/A (p<0,05), та менший, ніж діти СН — носії алелі G/G (але не вірогідно). Такі результати співпадають із даними W. Wang та співавт. [21]: діти з генотипом A/G показують вищу швидкість росту, ніж із генотипом G/G. В інших дослідженнях A/G поліморфізм у 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.

Читайте нас на сайті: http://medexpert.com.ua

Таблиця 5

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

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

Примітка: * — вірогідна різниця порівняно з аналогічним показником групи з МГН (p<0,05).

У цьому дослідженні ми вперше доповідаємо попередні дослідження частот алелей та генотипів поліморфного локусу rs1544410 Bsm I гена VDR у пацієнтів із СН, які мешкають в Україні. Ми встановили асоціацію між поліморфізмом Bsm I гена VDR і СН та визначили ризик виникнення СН залежно від генотипу: за генотипу G/A і G/G ризик СН зростає, а за генотипу A/A — знижується.

Як при ізольованій СН (55,42±7,66 нмоль/л), так і при МГН (55,54±5,3 нмоль/л) ми встановили гіповітаміноз D: вміст сироваткового 25(OH)D відповідав недостатності віт D. Отримані нами дані збіглися з результатами низки авторів, які також відзначали зниження вмісту сироваткового 25(OH)D у дорослих та дітей з СН. Так, P. Ameri та співавт. [1] виявили, що лише 8,7% дорослих пацієнтів із дефіцитом ГР мали нормальну концентрацію 25(OH)D у сироватці крові; M.C. Savanelli та співавт. [16] встановили дефіцит віт D у 51% дорослих пацієнтів з СН порівняно з 14,6% контрольної групи. A. Ciresi та співавт. [3] показали, що 35% дітей з недостатністю ГР мали недостатність віт D, а 40% — дефіцит віт D. У дослідженні E. Witkowska–Sędek та співавт. (2018) у 84 дітей та підлітків із недостатністю ГР виявили низькі концентрації 25(OH)D (22,3±6,9 нг/мл) [25]. Не можна виключити, що довготривалий дефіцит віт D чинить певний вплив на ріст дитини і на його подальше зростання через модуляцію рівнів ІПЧР-1 і ІПЧР-ЗБ-3 (рівні останніх залишаються в таких осіб зниженими протягом тривалого часу), а також припустити участь віт D у механізмах патогенезу різних форм низькорослості.

Розбіжності між дослідженнями, присвяченими генетичним ризикам, можуть бути пов'язані з генетичною гетерогенністю, змішуванням популяцій та взаємодіями генів і навколишнього середовища або генів. Поглиблене вивчення гена VDR дає змогу виявити поліморфні варіанти, які призводять до структурних або функціональних змін експресії білка, та може слугувати короткостроковим маркером потенціалу росту. Проте дослідження гена VDR продовжуються, й у низці досліджень виявлені суперечливі дані про розподіл частот генотипів різних локусів зазначеного гена [21,27], що створює основу для подальших робіт у цій галузі.

Висновки

У дітей за генотипу G/A і G/G ризик СН зростає, а за генотипу A/A — знижується.

Носійство алелі G поліморфного локусу rs1544410 Bsm I гена VDR достовірно асоціюється з ризиком розвитку СН: ВШ=5,58 (95% ДІ: 4,51–6,90; p<0,001), незважаючи на ідеальний розподіл генотипів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Ameri P, Giusti A, Boschetti M, Bovio M, Teti C, Leoncini G et al. (2013). Vitamin D increases circulating IGF1 in adults: potential implication for the treatment of GH deficiency. Eur J Endocrinol. 169 (6): 767–772. doi: 10.1530/EJE-13-0510.
2. Chowdhary R, Khan RB, Masarkar N, Malik R, Goel SK. (2022). An association of VDR gene polymorphism in hypovitaminosis D mediated secondary hyperparathyroidism in adolescent girls; a tertiary hospital study in central India. Steroids. 185: 109054. doi: 10.1016/j.steroids.2022.109054.
3. Ciresi A, Giordano C. (2017). Vitamin D across growth hormone (GH) disorders: From GH deficiency to GH excess. Growth Horm IGF Res. 33: 35–42. doi: 10.1016/j.ghir.2017.02.002.
4. Collett–Solberg PF, Ambler G, Backeljauw PF, Bidlingmaier M, Biller BMK, Boguszewski MCS et al. (2019). Diagnosis, genetics, and therapy of short stature in children: A Growth Hormone Research Society International Perspective. Horm Res Paediatr. 92 (1): 1–14. doi: 10.1159/000502231.
5. Esposito S, Leonardi A, Lanciotti L, Cofini M, Muzi G, Penta L. (2019). Vitamin D and growth hormone in children: a review of

Читайте нас на сайті: http://medexpert.com.ua

the current scientific knowledge. J Transl Med. 7 (1): 87. doi: 10.1186/s12967-019-1840-4.
6. Fang Y, van Meurs JB, Rivadeneira F, van Schoor NM, van Leeuwen JP, Lips P et al. (2007). Vitamin D receptor gene haplotype is associated with body height and bone size. J Clin Endocrinol Metab. 92 (4): 1491–1501. doi: 10.1210/jc.2006-1134.
7. Greulich WW, Pyle SI. (1959). Radiological atlas of skeletal development of the hand and wrist. USA: Pyle Stanford University Press: 272.
8. Jakubowska–Pietkiewicz E, Klich I, Fendler W, Młynarski W, Chlebna–Sokół D. (2013). Effect of vitamin D receptor gene (VDR) polymorphism on body height in children — own experience. Postepy Hig Med Dosw (Online). 67: 873–878. doi: 10.5604/17322693.1063747.
9. Jorde R, Svartberg J, Joakimsen RM, Grimnes G. (2012). Associations between polymorphisms related to calcium metabolism and human height: the Tromsø Study. Ann Hum Genet. 76 (3): 200–210. doi: 10.1111/j.1469-1809.2012.00703.x.
10. Jung AM, Zenker M, Lißewski C, Schanze D, Wagenpfeil S, Rohrer TR. (2017). Genetic polymorphisms as predictive markers of response to growth hormone therapy in children with growth hormone deficiency. Klin Padiatr. 229 (5): 267–273. doi: 10.1055/s-0043-115223.
11. Kärkinen J, Miettinen PJ, Raivio T, Hero M. (2020). Etiology of severe short stature below -3 SDS in a screened Finnish population. Eur J Endocrinol. 183 (5): 481–488. doi: 10.1530/EJE-20-0313.
12. Khundmiri SJ, Murray RD, Lederer E. (2016). PTH and Vitamin D. Compr Physiol. 6 (2): 561–601. doi: 10.1002/cphy.c140071.
13. Pankiv IV. (2021). Vitamin D: novi aspekty zastosuvannia, efektyvni dozy. Suchasnyi stan problemy. Mizhnarodnyi endokrynolohichnyi zhurnal. 17 (1): 38–42. [Паньків ІВ. (2021). Вітамін D: нові аспекти застосування, ефективні дози. Сучасний стан проблеми. Міжнародний ендокринологічний журнал. 17 (1): 38–42]. doi: 10.22141/2224-0721.17.1.2021.226430.
14. Povorozniuk VV, Pludovski P. (2014). Defitsyt ta nedostatnist vitaminu D: epidemiolohiia, diahnostyka, profilaktyka ta likuvannia. Donetsk: Vydavets Zaslavskyi Olu: 262. [Поворознюк ВВ, Плудовські П. (2014). Дефіцит та недостатність вітаміну D: епідеміологія, діагностика, профілактика та лікування. Донецьк: Видавець Заславський ОЮ: 262].
15. Ranke MB. (2003). Diagnosis of growth hormone deficiency and growth hormonestimulation tests. In: Diagnostics of endocrine function in children andadolescents. Ed. Ranke MB. Basel: Karger: 107–128. doi: 10.1159/000073547.
16. Savanelli MC, Scarano E, Muscogiuri G, Barrea L, Vuolo L, Rubino M et al. (2016). Cardiovascular risk in adult hypopituitaric patients with growth hormone deficiency: is there a role for vitamin D? Endocrine. 52 (1): 111–119. doi: 10.1007/s12020-015-0779-3.
17. Ströhle A. (2011). The updated recommendations of the US Institute of Medicine (IOM) on the intake of vitamin D. A critical appraisal. Med Monatsschr Pharm. 34 (8): 291–298.
18. Trovó de Marqui AB. (2015). Turner syndrome and genetic polymorphism: a systematic review. Rev Paul Pediatr. 33 (3): 364–371. doi: 10.1016/j.rpped.2014.11.014.
19. Uitterlinden AG, Fang Y, Van Meurs JB, Pols HA, Van Leeuwen JP. (2004). Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. Gene. 38 (2): 143–156. doi: 10.1016/j.gene.2004.05.014.
20. Valdivielso JM, Fernandez E. (2006). Vitamin D receptor polymorphisms and diseases. Clin Chim Acta. 371 (1–2): 1–12. doi: 10.1016/j.cca.2006.02.016.
21. Wang DD, Sun M, Wang X, Cheng YY. (2019). 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. 33 (6): 1759–1763. doi: 10.23812/19-231-L.
22. Wang H, Xiao Y, Zhang L, Gao Q. (2018). Maternal early pregnancy vitamin D status in relation to low birth weight and small-for-gestational-age offspring. J Steroid Biochem Mol Biol. 175: 146–150. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.09.010.
23. Wang S, Ai Z, Song M, Yan P, Li J, Wang S. (2021). The association between vitamin D receptor FokI gene polymorphism and osteoporosis in postmenopausal women: a meta-analysis. Climacteric. 24 (1): 74–79. doi: 10.1080/13697137.2020.1775806.
24. Wang Y, Cui ZQ, Luo TB, Liu L. (2016). Correlations of VDR and VDBP genetic polymorphisms with susceptibility to adolescent idiopathic scoliosis and efficacy of brace treatment. Genomics. 108 (5–6): 194–200. doi: 10.1016/j.ygeno.2016.11.004.
25. Witkowska–Sędek E, Stelmaszczyk–Emmel A, Majcher A, Demkow U, Pyrżak B. (2018). 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. 65 (2): 269–275. doi: 10.18388/abp.2017_2541.
26. World Health Organization. (2007). WHO child growth standards: head circumference-for-age, arm circumference-for-age, triceps skinfold-for-age and subscapular skinfold-for-age: methods and development. Genewa: WHO Press: 217. URL: https://apps.who.int/iris/handle/10665/43706.
27. Wysoczańska–Klaczyńska A, Ślęzak A, Hetman M, Barg E. (2018). The impact of VDR gene polymorphisms on obesity, metabolic changes, bone mass disorders and neoplastic processes. Pediatr Endocrinol Diabetes Metab. 24 (2): 96–105. doi: 10.18544/PEDM-24.02.0108.
28. Xiong DH, Xu FH, Liu PY, Shen H, Long JR, Elze L et al. (2005). Vitamin D receptor gene polymorphisms are linked to and associated with adult height. J Med Genet. 42 (3): 228–234. doi: 10.1136/jmg.2004.024083.
29. Zhang L, Yin X, Wang J, Xu D, Wang Y, Yang J et al. (2021). Associations between VDR gene polymorphisms and osteoporosis risk and bone mineral density in postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 11 (1): 9030. doi: 10.1038/s41598-021-88654-1.

Відомості про авторів:
Большова Олена Василівна — д.мед.н., проф., керівник відділу дитячої ендокринної патології, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. Вишгородська, 69; тел. (044) 254-87-11. https://orcid.org/0000-0003-1999-6031.
Ризничук Мар'яна Олександрівна — к.мед.н, доц., доц. кафедри педіатрії та медичної генетики ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет». Адреса: м. Чернівці, Театральна площа, 2. https://orcid.org/0000-0002-3632-2138.
Кваченюк Дмитро Андрійович — лікар відділення дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. Вишгородська, 69; тел. (044) 254-87-11. https://orcid.org/0000-0002-4670-2716.
Спринчук Наталія Андріївна — д.мед.н., ст.н.с., зав. відділення дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. Вишгородська, 69; тел. (044) 254-13-80. https://orcid.org/0000-0002-6729-6323.
Лукашук Ірина Вікторівна — к.мед.н., н.с. відділу дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. Вишгородська, 69; тел. (044) 254-12-92. https://orcid.org/0000-0001-5850-7988.
Пахомова Вікторія Геннадіївна — к.мед.н., лікар ендокринолог дитячий відділу дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. Вишгородська, 69; тел. (044) 254-12-92. https://orcid.org/0000-0003-0044-4069.
Маліновська Тетяна Миколаївна — к.мед.н., пров.н.с. відділу дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. Вишгородська, 69; тел. (044) 254-87-11. https://orcid.org/0000-0002-6534-8433.
Вишневська Ольга Анатоліївна — к.мед.н., ст.н.с., відділу дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. Вишгородська, 69; тел. (044) 254-12-92. https://orcid.org/0000-0002-8668-8381.
Самсон Оксана Ярославівна — к.мед.н., ст.н.с. відділу дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. Вишгородська, 69; тел. (044) 254-12-92. Доц. кафедри ендокринології НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9; тел. (044) 205-49-46. https://orcid.org/0000-0002-9317-2367.
Стаття надійшла до редакції 20.11.2022 р., прийнята до друку 07.02.2023 р.