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

УДК 616-021.3-007.21-02:616.391:577.161.2

О.В. Большова[1], М.О. Ризничук[2]

Ідіопатична низькорослість: особливості поліморфізму TaqI гена *VDR* 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). 8(136): 14-18. doi 10.15574/SP.2023.136.14

For citation: Bolshova OV, Ryznychuk MO. (2023). Idiopathic short stature: characteristics of polymorphism of the TaqI gene of vitamin D receptor. Modern Pediatrics. Ukraine. 8(136): 14-18. doi 10.15574/SP.2023.136.14.

Причини ідіопатичної низькорослості (ІПН) різноманітні і недостатньо вивчені. Не можна спростовувати участь у розвитку ІПН поліморфізмів гена рецептора вітаміну D (*VDR* — vitamin D receptor), дисфункції секреції гормону росту (ГР) або певних структурних аномалій ГР. Поліморфізм TaqI розташований на межі екзон-інтрон і потенційно може впливати на стабільність мРНК гена *VDR*, а отже, і на зріст дитини.

Мета — вивчити вплив поліморфізму TaqI гена *VDR* у дітей із ІПН на окремі показники кісткового метаболізму.

Матеріали та методи. Обстежено 22 дитини віком 10,68±3,28 року з діагнозом ІПН. Ураховано: стать та вік пацієнта, антропометричні дані, рівень вітаміну D у крові, кістковий вік, рівень ГР базальний та стимульований, поліморфізм TaqI гена VDR. Усі дані проаналізовано непараметричними методами варіаційної статистики з використанням комп'ютерної програми «MedCalc» (2006).

Результати. У всіх дітей з ІПН незалежно від поліморфного локусу TaqI гена *VDR* виявлено низький рівень вітаміну D. Базальний рівень ГР у всіх пацієнтів був низьким, тоді як стимульований рівень відповідав нормі.

Висновки. У групі хворих з ІПН частка генотипу T/C (TaqI T/C, g.65058 T>C) у 1,63 раза вища, ніж у групі здорових. Носійство алелі С поліморфного локусу rs731236 TagI гена *VDR* достовірно асоціюється з ризиком розвитку ІПН — OR (Odds ratio) =1,68 (95% CI (confidence interval): 1,41–2,01; p<0,001), а також за наявності генотипу T/C ризик цієї патології достовірно високий — OR=3,78 (95% CI: 1,23–11,63; p<0,02). У дітей із поліморфізмом T/T спостерігається дефіцит вітаміну D, а в пацієнтів із поліморфізмами T/C та C/C — недостатність цього вітаміну.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: вітамін D, ген *VDR* рецептора вітаміну D, діти, ідіопатична низькорослість, гормон росту, поліморфний локус rs731236 TagI рецептора вітаміну D.

Idiopathic short stature: characteristics of polymorphism of the TaqI gene of vitamin D receptor

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

The causes of idiopathic short stature (IS) are diverse and not well understood, including polymorphisms of the vitamin D receptor (*VDR*) gene, dysfunction of growth hormone (GH) secretion, or certain structural abnormalities of the GH cannot be denied.

The TaqI polymorphism is located at the exon-intron junction and can potentially affect the stability of the *VDR* gene mRNA and, consequently, the child's height.

Purpose — to study of the influence of the TaqI polymorphism of the *VDR* gene in children with IS on certain indicators of bone metabolism.

Materials and methods. We studied 22 children aged 10.68±3.28 years diagnosed with idiopathic short stature. The following data were taken into account: sex and age of the patient, anthropometric data, blood vitamin D level, bone age, basal and after stimulation tests, and TaqI polymorphism of the *VDR* gene. All data were analyzed by non-parametric methods of variational statistics using the computer program MedCals (2006).

Results. All children with IS had low vitamin D levels, regardless of the TaqI polymorphic locus of the vitamin D receptor gene. All children with IS, regardless of the TaqI polymorphic locus of the vitamin D receptor gene, were found to have low vitamin D levels. The basal level of GH in all patients was low, while the stimulated level of GH was normal in all patients.

Conclusions. In the group of patients with IS, the frequency of the T/C (TaqI T/C, g.65058 T>C) genotype is 1.63 times higher than in the group of healthy subjects. Carriage of allele C of the polymorphic locus rs731236 TagI of the *VDR* gene is significantly associated with the risk of developing idiopathic short stature — OR (Odds ratio) =1.68 (95% CI (confidence interval): 1.41–2.01; p<0.001), and in the presence of the T/C genotype the risk of this pathology is significantly high — OR=3.78 (95% CI: 1.23–11.63; p<0.02). Vitamin D deficiency was found in children with the T/T polymorphism, and vitamin D deficiency was found in patients with the T/C and C/C polymorphisms.

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 the participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: vitamin D, vitamin D receptor gene, children, idiopathic short stature, growth hormone, vitamin D receptor polymorphic locus rs731236 TagI.

Вступ

Вітамін D (віт. D) бере участь у різних біологічних процесах, у тому числі в розвитку опорно-рухового апарату, еритропоезі та регуляції артеріального тиску [11].

Цей вітамін є важливим дієтичним фактором, дія якого опосередковується через рецептор віт. D (*VDR* — vitamin D receptor), що належить до суперродини рецепторів ядерних гормонів. Він модулює транскрипцію генів-мішеней, які беруть участь в абсорбції кальцію та формуванні кісткової тканини [2]. Також віт. D регулює близько 3% геному людини, переважно ця функція здійснюється через рецептор *VDR* [7].

Геномна відповідь віт. D індукується за допомогою зв'язування кальцитріолу з цитозольним рецептором *VDR*, який має функції як ядерного рецептора, так і фактора транскрипції. Кальцитріол і *VDR* зв'язуються з рецепто-

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

ром ретиноїду Х, і комплекс надходить у ядро, де він розпізнається та зв'язується з елементом відповіді на вітамін D у промоторній ділянці генів, експресія яких залежить від наявності вітаміну D [1,4]. Отже, вітамін D може регулювати метаболізм, проліферацію, диференціювання або апоптоз численних клітин, у тому числі адипоцити та бета-клітини підшлункової залози [4].

Ген, що кодує *VDR*, розташований на відрізку хромосоми 12cen-q12 [2], містить 11 екзонів і охоплює приблизно 75 тис. основ геномної ДНК [12]. Ген *VDR* також запропонований як один із генів-кандидатів за контролем кісткової маси. Алельні варіанти гена, що кодує рецептор *VDR*, пов'язані зі щільністю кісткової маси і втратою останньої в людей старшого віку та приростом щільності кісткової маси після лікування 1,25-дигідроксивітаміном D_3 [12]. До них відносять поліморфні варіанти Apa I (аллель A/a), Bsm I (алель B/b), FokI (алель F/f) і TaqI (алель T/C) [8].

Поліморфізм TaqI являє собою однонуклеотидну нуклеотидну заміну, що призводить до синонімічної зміни кодону 352 (ізолейцин) в екзоні IX. Цей поліморфізм, розташований на межі екзон-інтрон, потенційно може впливати на стабільність мРНК гена *VDR* [8].

Мета дослідження — вивчити вплив поліморфізму TaqI гена *VDR* у дітей з ідіопатичною низькорослістю (ІПН) на окремі показники кісткового метаболізму.

Матеріали та методи дослідження

Проводили обстеження 22 дітей з ІПН, які перебували на лікуванні в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України». Середній вік дітей (18 хлопчиків, 4 дівчинки) становив 10,68±3,28 року.

Враховували: стать і вік пацієнта, антропометричні дані, рівень вітаміну D у крові (вилучені літні місяці набору хворих), кістковий вік, рівень гормону росту (ГР) до та після стимуляційних тестів (клонідин, інсулін), рівень інсуліноподібного фактора росту-1, рівень у крові загального та іонізованого кальцію. Середнє відставання у зрості становило «мінус» 2,15 (±0,53) SDS (Standard Deviation Score). На момент обстеження всі пацієнти були в стані еутиреозу. До дослідження залучали дітей, які не отримували препаратів кальцію та вітаміну D упродовж більше ніж 6 місяців.

Контрольна група становила 57 здорових дітей віком 9,28±3,24 року, які не мали кровної спорідненості.

Для визначення поліморфних варіантів TaqI (rs731236) використовували модифіковані протоколи гена *VDR*, що передбачають застосування олігонуклеотидних праймерів у техніці полімеразної ланцюгової реакції і наступного поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів у виявленні їх шляхом електрофорезу в агарозному гелі. Для генотипування венозну кров набирали в стерильних умовах у моновети об'ємом 2,7 мл з калієвою сіллю етилендіамінтетраоцтової кислоти (Sarstedt, Німеччина), що слугувала антикоагулянтом. Спочатку ДНК елімінували з периферичної крові за допомогою комерційного Quick-DNA Mini — тест-система «prepPlusKit» (Zymo Research, США). Цільову ділянку гена ампліфікували за допомогою відповідного специфічного праймера (Metabion, Німеччина).

Ампліфікацію проводили за допомогою комерційного набору «Dream Taq Green PCR Master Mix» (2X) (Thermo Scientific, США) і специфічних праймерів (Metabion, Німеччина). Для відповідного теплового режиму ПЛР застосовували підсилювач «Flex Cycler» (Analytik Jena, Німеччина).

Ампліфікований продукт (амплікони) піддавали гідролізу ендонуклеазами рестрикції TaqI (10 ОД/мкл) (ThermoScientific, США). Рестрикційний гідроліз проводили відповідно до інструкції виробника в сухому блочному нагрівачі протягом 16 годин за температури 65°C для вивчення поліморфізму гена *VDR* TaqI.

Фермент TaqI (поліморфний варіант *VDR* TaqI) не потребував термічної інактивації (згідно з інструкцією виробника). Стан рестрикційних фрагментів гена *VDR* (TaqI) аналізували в 2% агарозному гелі (CSL-AG500 agarose, Cleaver Scientific Ltd, Велика Британія) із застосуванням барвника броміду етидію. Для оцінювання розміру фрагментів вводили маркер молекулярно-масового розміру — GeneRuler 100 bp DNA Ladder (Thermo Scientific, США) та подальшою візуалізацією в трансілюмінаторі за допомогою комп'ютерної програми «Vitran», забарвленому бромідом етидію.

Підсилювачі гена *VDR* TaqI T/C (rs731236) піддавали гідролітичному розщепленню за наявності сайту рестрикції 5'-GAATGCN↓-3', у результаті чого утворювалися рестикти молекулярною масою 496 та 249 — генотип T/T (TaqI T/C, g.65058 T>C). Сайт рестрикції зни-

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

кав після нуклеотидної заміни з T на C, якщо ампліфіковані фрагменти ДНК після взаємодії з нуклеазою рестрикції мали молекулярну масу 295, 249 та 201, тоді був зафіксований генотип C/C (TaqI T/C, g.65058 T>C). Відповідно в гетерозиготному генотипі (T/C) (TaqI T/C, g.65058 T>C) спостерігали одночасно всі чотири типи фрагментів: 496, 295, 249 та 201.

Статистичну обробку результатів дослідження виконували за допомогою статистичних програм «Microsoft Excel». Розподіл генотипів у групах хворих і здорових порівнювали за законом Харді–Вайнберга (χ^2):

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

де p^2 — частота, з якою трапляються носії генотипу T/T, 2pq — генотипів TC, а q^2 — з генотипом C/C.

Частоти алелів pT і qC розраховували як:

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

де n — кількість осіб із певним генотипом.

Розраховували відношення шансів (OR):

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

де *a* — пацієнти з наявністю ознаки, що вивчається; b — пацієнти з відсутністю ознаки, що вивчається; c — здорові та відсутність ознаки, що вивчається; d — здорові з наявністю ознаки, що вивчається.

Довірчий інтервал (OR) розраховували на рівні значущості 95%. Якщо співвідношення шансів було менше 1, то ризик зменшувався, якщо дорівнював 1, то ризику не було, якщо більше 1, то ризик існував. Усі дані аналізували непараметричними методами варіаційної статистики з використанням комп'ютерної програми «MedCalc» (2006).

Дослідження проведено відповідно до основних принципів біоетики Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (4 квітня 1997 року), Гельсінської декларації Всесвітньої асоціації охорони здоров'я про етичні принципи проведення медичних досліджень за участю людей (1964–2013). Протокол дослідження погоджено Локальним етичним комітетом для всіх, хто брав участь. Комісією з біомедичної етики ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України» не виявлено порушень моральних і правових норм під час дослідження. Отримано інформовану згоду учасників та їхніх батьків (опікунів).

Результати дослідження та їх обговорення

Проаналізовано розподіл генотипів поліморфізму TaqI (rs731236) гена рецептора віт. D *VDR* у дітей з ІПН. Результати наведено в таблиці 1.

У групі хворих з ІПН частка генотипу T/C була в 1,63 раза вищою, ніж у контрольній групі, а частка генотипів T/T і C/C — в 0,25 і 0,86 раза меншою, ніж у контрольній групі.

За результатами аналізу алелей у пацієнтів з ІПН отримано такі дані: носійство алелі C поліморфного локусу rs731236 TaqI гена рецептора віт. D *VDR* достовірно асоціювалося з ризиком розвитку ІПН — OR=1,68 (95% CI: 1,41–2,01; p<0,001).

У пацієнтів з ІПН та за наявності генотипу T/C ризик захворювання був вірогідно високим — OR=3,78 (95% CI: 1,23–11,63; p<0,02); за C/C і T/T ризик цієї патології був низьким — OR=0,84 (95% CI: 0,21–3,45; p=0,81) та OR=0,17 (95% CI: 0,04–0,81; p<0,03), відповідно, тобто ці варіанти були протекторними.

Головною алеллю в контрольній групі була T (pT=0,605). Частота мажорної алелі C у пацієнтів (qC=0,523) була в 0,76 раза вищою, ніж у групі здорових (qC=0,395), (табл. 2).

Співвідношення частот алелей (pT=0,477, qC=0,523) практично не відрізнялося від

Таблиця 1

Розподіл генотипів у здорових дітей та дітей з ідіопатичною низькорослістю

Група	Показник	rs731236 TaqI гена рецептора вітаміну D *VDR*			
		TT	TC	CC	усього
Контрольна*	абс.	21	27	9	57
	%	36,8	47,4	15,8	100
	OR	5,83	0,26	1,19	
	95% CI	1,24–27,48	0,09–0,82	0,29–4,87	
	p	0,03	0,02	0,81	
Пацієнти з ІПН	абс.	2	17	3	22
	%	9,1	77,3	13,6	100
	OR	0,17	3,78	0,84	
	95% CI	0,04–0,81	1,23–11,63	0,21–3,45	
	p	0,03	0,02	0,81	

Примітка: * — дані з джерела [6].

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

Таблиця 2

Частота алелей Т та С у дітей з ідіопатичною низькорослістю

Група	Алель	Частота
Пацієнти з ІПН	T	0,477
	C	0,523
Контрольна*	T	0,605
	C	0,395

Примітка: * — дані з джерела [6].

Таблиця 3

Рівновага Хайді–Вайнберга

Генотип	T/T	T/C	C/C	Статистичний показний
Наявний генотип пацієнтів з ІПН	2	17	3	χ^2=6,62 p=0,01
Очікуваний генотип пацієнтів з ІПН	5,01 (22,78%)	10,98 (49,90%)	6,01 (27,32%)	
Контрольна група (наявний генотип)*	21	27	9	χ^2=0,004 p=0,95
Контрольна група (очікуваний генотип)*	20,88 (36,63%)	27,24 (47,78%)	8,88 (15,58%)	

Примітка: * — дані з джерела [6].

Таблиця 4

Аналіз показника 25(OH)D та соматотропного гормону сироватки крові в дітей з ідіопатичною низькорослістю залежно від поліморфізму гена VDR

Значення	Генотип		
	rs731236 TagI, N = 22		
	T/T	T/C	C/C
SDS зросту	-2,39±0,02	-2,06±0,57	-2,51±0,27
Базальний рівень ГР	0,84±0,08	0,80±0,06	0,14±0,06
Рівень ГР після стимуляційної проби з клонідином, нг/мл	14,70±2,83	14,59±5,24	17,32±5,07
25(OH)D, нмоль/л	43,83±6,47	58,97±11,78	56,93±19,54

співвідношення 1:1, що свідчило про збереження частоти алелей в українській популяції.

Частота алелей у пацієнтів з ІПН істотно відрізнялася від такої в контрольній групі, але розподіл генотипів відповідав рівновазі Харді–Вайнберга (табл. 3).

У когорті український дітей переважали гетерозиготні носії T/C, як і в контрольній групі.

Проаналізовано рівні гідроксивітаміну D і ГР залежно від поліморфізму TagI гена рецептора віт. D *VDR* (табл. 4).

Вітамін D є основним регулятором метаболізму кальцію, регулятором всмоктування кальцію в кишечнику, чинить прямий вплив на метаболізм і моделювання кісткової тканини. Активна форма віт. D зв'язується з *VDR* усередині органів, таких як кістки, прищитоподібні залози та імунна система [13].

Останніми роками віт. D викликає підвищений інтерес унаслідок його надзвичайної важливості в підтримці гомеостазу кісток та обміну кальцію, клітинної проліферації, диференціювання та імунної відповіді [5].

Про етнічні відмінності в поліморфізмі *VDR* повідомляється в літературі [10]. Показано, що мінорна алель Taq1 (rs731236) трапляється набагато рідше в азіатів порівняно з європеоїдами та африканцями [16]. Зчеплення і/або асоціації поліморфізмів цього гена зі зростом та мінеральною щільністю кісток вивчаються різними авторами [3,9].

Враховуючи високу поширеність дефіциту віт. D у дітей та підлітків, на яку вказує низка авторів, можна припустити, що поліморфізм гена *VDR* пов'язаний з вищою схильністю до розвитку дефіциту віт. D. Деякі дослідження повідомляють про низькі рівні 25(OH)D у різних групах дітей та підлітків [14,15].

Дефіцит віт. D та його недостатність визначають згідно з класифікацією (2011), прийнятою Міжнародним інститутом медицини. Відповідно до цієї класифікації, дефіцит віт. D в дітей та дорослих встановлюють при показниках 25(OH)D у сироватці крові ⩽20 нг/мл (або 50 нмоль/л); недостатність віт. D — при 21–29 нг/мл (або 50,1–74,9 нмоль/л), а нормальний рівень віт. D — при ⩾30 нг/мл (⩾75,0 нмоль/л).

У наведеному нами дослідженні в дітей із поліморфізмом T/T виявлено дефіцит віт. D (43,83±6,47 нмоль/л), а в дітей із поліморфізмами T/C та C/C — недостатність цього віт. (58,97±11,78 нмоль/л та 56,93±19,54 нмоль/л, відповідно). Базальний рівень ГР у дітей незалежно від поліморфізму був низьким. Після

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

стимуляції клонідином рівень ГР підвищився до норми, але найвищим він був у дітей із поліморфним варіантом TaqI C/C (17,32±5,07 нг/мл), а в дітей із поліморфізмами C/T та T/T — практично однаковим (14,59±5,24 нг/мл та 14,70±2,83 нг/мл, відповідно).

Висновки

У групі хворих з ІПН частка генотипу T/C в 1,63 раза вища, ніж у групі здорових.

Носійство алелі C поліморфного локусу rs731236 TaqI гена *VDR* достовірно асоціюється з ризиком розвитку ІПН — OR=1,68 (95% CI: 1,41–2,01; p<0,001), а також за наявності генотипу T/C ризик цієї патології достовірно високий — OR=3,78 (95% CI: 1,23–11,63; p<0,02).

У дітей із поліморфізмом T/T спостерігається дефіцит вітаміну D, а в пацієнтів із поліморфізмами T/C та C/C — недостатність цього вітаміну.

Отже, носійство T/C поліморфного локусу rs731236 TaqI гена *VDR*, зокрема алелі C, є фактором ризику розвитку ІПН, а наявність поліморфізму T/T у дітей з ІПН може вказувати на дефіцит вітаміну D.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Alathari BE, Sabta AA, Kalpana CA, Vimaleswaran KS. (2020). Vitamin D pathway-related gene polymorphisms and their association with metabolic diseases: A literature review. J Diabetes Metab Disord. 19 (2): 1701–1729. doi: 10.1007/s40200-020-00561-w.
2. Autier P, Boniol M, Pizot C, Mullie P. (2014). Vitamin D status and ill health: a systematic review. Lancet Diabetes Endocrinol. 2 (1): 76–89. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70165-7.
3. Choi SK, Park MS, Song JK, Yoon KS, Yoon KL, Shim KS. (2013). Association of polymorphisms in the vitamin D receptor promoter with idiopathic short stature. J Korean Med Sci. 28 (9): 1329–1333. doi: 10.3346/jkms.2013.28.9.1329.
4. Contreras–Bolívar V, García–Fontana B, García–Fontana C, Muñoz–Torres M. (2021). Mechanisms Involved in the Relationship between Vitamin D and Insulin Resistance: Impact on Clinical Practice. Nutrients. 13 (10): 3491. doi: 10.3390/nu13103491.
5. Dilworth FJ, Chambon P. (2001). Nuclear receptors coordinate the activities of chromatin remodeling complexes and coactivators to facilitate initiation of transcription. Oncogene. 20 (24): 3047–3054. doi: 10.1038/sj.onc.1204329.
6. Emmanouilidou E, Galli–Tsinopoulou A, Kyrgios I, Gbandi E, Goulas A. (2015). Common VDR polymorphisms and idiopathic short stature in children from northern Greece. Hippokratia. 19 (1): 25–29.
7. Fronczek M, Osadnik T, Banach M. (2023). Impact of vitamin D receptor polymorphisms in selected metabolic disorders. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 26 (4): 316–322. doi: 10.1097/MCO.0000000000000945.
8. Hussain T, Naushad SM, Ahmed A, Alamery S, Mohammed AA, Abdelkader MO, Alkhrm NAN. (2019). Association of vitamin D receptor TaqI and ApaI genetic polymorphisms with nephrolithiasis and end stage renal disease: a meta-analysis. BMC Med Genet. 20 (1): 193. doi: 10.1186/s12881-019-0932-6.
9. Jehan F, Voloc A, Esterle L, Walrant–Debray O, Nguyen TM, Garabedian M. (2010). Growth, calcium status and vitamin D receptor (VDR) promoter genotype in European children with normal or low calcium intake. J Steroid Biochem Mol Biol. 121 (1–2): 117–120. doi: 10.1016/j.jsbmb.2010.03.088.
10. 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.
11. Khattab Y, Reda R, El–Gaafary, M, Zeitoun Y, Abo-Shady R, Abdelhady W. (2022). BsmI gene polymorphism of vitamin D receptor in obese Egyptian male medical students and its relationship with vitamin D deficiency. Egypt J Med Hum Genet. 23: 56. https://doi.org/10.1186/s43042-022-00275-z.
12. Nosratabadi R, Arababadi MK, Salehabad VA, Shamsizadeh A, Mahmoodi M, Sayadi AR, Kennedy D. (2010). Polymorphisms within exon 9 but not intron 8 of the vitamin D receptor are associated with the nephropathic complication of type-2 diabetes. Int J Immunogenet. 37 (6): 493–497. doi: 10.1111/j.1744-313X.2010.00953.x.
13. Osman E, Al Anouti F, El Ghazali G, Haq A, Mirgani R, Al Safar H. (2015). Frequency of rs731236 (TaqI), rs2228570 (Fok1) of Vitamin-D Receptor (VDR) gene in Emirati healthy population. Meta Gene. 6: 49–52. doi: 10.1016/j.mgene.2015.09.001.
14. Rajakumar K, de las Heras J, Chen TC, Lee S, Holick MF, Arslanian SA. (2011). Vitamin D status, adiposity, and lipids in black American and Caucasian children. J Clin Endocrinol Metab. 96 (5): 1560–1567. doi: 10.1210/jc.2010-2388.
15. Santos BR, Mascarenhas LP, Satler F, Boguszewski MC, Spritzer PM. (2012). Vitamin D deficiency in girls from South Brazil: a cross-sectional study on prevalence and association with vitamin D receptor gene variants. BMC Pediatr. 12: 62. doi: 10.1186/1471-2431-12-62.
16. Wang W, Luo XP, Cai LX, Cui ZR, Luo XY, Luo RK. (2015). Relationship between vitamin D receptor (VDR) polymorphisms and the efficacy of recombinant human growth hormone (rhGH) treatment in children with idiopathic short stature. Genet Mol Res. 14 (3): 10507–10514. doi: 10.4238/2015.September.8.12.

Відомості про авторів:
Большова Олена Василівна — д.мед.н., проф., зав. відділу дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. Вишгородська, 69. https://orcid.org/0000-0003-1999-6031.
Ризничук Мар'яна Олександрівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії та медичної генетики Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, пл. Театральна, 2. https://orcid.org/0000-0002-3632-2138.
Стаття надійшла до редакції 02.09.2023 р., прийнята до друку 12.12.2023 р.