

DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-1.25

Аналіз поліморфізму TaqI гена рецептора вітаміну D у дітей із соматотропною недостатністю

М.О. Ризничук¹,
О.В. Большова²

¹Буковинський державний медичний університет

²ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Резюме. Поліморфізми генів, що беруть участь у процесі зросту, є важливою причиною дефіциту гормону росту (ГР) (ізолювана форма) та низького зросту. Ізолюваний дефіцит ГР може викликатися генетичними дефектами приблизно в 10% пацієнтів, у 34% випадків це наслідок сімейної патології та 4% припадає на спорадичні випадки. **Мета.** Вивчення поліморфізму TaqI гена рецептора вітаміну D (гена *VDR*) у дітей із соматотропною недостатністю. **Матеріал і методи.** Проведено обстеження 36 дітей із соматотропною недостатністю препубертатного віку. Визначення TaqI поліморфізму гена *VDR* (rs731236) проводили за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції з наступним аналізом довжини рестрикційних фрагментів при виявленні їх шляхом електрофорезу в агарозному гелі. **Результати.** Найбільша кількість дітей із соматотропною недостатністю мали гетерозиготний генотип TaqI поліморфізму гена *VDR* (rs731236) (55,56%), гомозиготи по алелях Т/Т становили 33,33% та гомозиготи по алелях С/С – 11,11%. Найбільше відставання в рості встановлено в дітей-носіїв гомозиготного генотипу С/С, на другому місці були гомозиготи Т/Т, та діти-гетерозиготи по алелях Т/С мали найнижче відставання в зрості серед дітей із соматотропною недостатністю. Рівень інсуліноподібного чинника росту-1 (ІПЧР-1) у досліджуваних був знижений: найнижчий його рівень встановлено при гетерозиготному генотипі Т/С поліморфізму TaqI (rs731236). **Висновки.** Значна кількість дітей із соматотропною недостатністю мають гетерозиготний генотип Т/С поліморфізму TaqI (rs731236) на тлі вірогідно нижчих рівнів ІПЧР-1 і стимульованого рівня ГР порівняно з цими показниками в дітей-носіїв гомозиготного генотипу С/С. Піовітаміноз D виявлено у всіх пацієнтів із соматотропною недостатністю: дефіцит – у дітей із гомозиготним генотипом Т/Т ($42,08 \pm 15,70$ нмоль/л), а недостатність вітаміну D (віт D) – у носіїв гетерозиготного генотипу Т/С ($56,24 \pm 18,60$ нмоль/л) та гомозиготного генотипу С/С ($68,25 \pm 16,87$ нмоль/л).

Ключові слова: соматотропна недостатність, діти, TaqI поліморфізм гена рецептора вітаміну D, розподіл генотипів.

Поліморфізми генів, що беруть участь у процесі зросту, є важливою причиною ізолюваної форми дефіциту ГР та низького зросту пацієнта. У дослідженні Alatzoglou K.S. et al. (2014) було

виявлено, що ізолюваний дефіцит ГР може викликатися генетичними дефектами приблизно в 10% пацієнтів, у 34% випадків це наслідок сімейної патології, та 4% припадає на спорадичні ви-

Оригінальні дослідження

падки [1]. Частота низькорослості, що пов'язана з ізольованим дефіцитом ГР, коливається від 1:4000 до 1:10 000 живонароджень [2].

На секрецію ГР і, власне, на низький зріст можуть впливати кілька чинників, включаючи харчування, спосіб життя, гормональні та генетичні чинники [3-5]. Серед чинників рівень віт D вважається життєво важливим для росту та мінералізації кісток внаслідок його ключової ролі в регуляції обміну кальцію та фосфору в організмі [2]. Велика кількість досліджень вивчала вплив віт D на здоров'я людини та несприятливі наслідки його дефіциту [6].

Взаємодія між віт D та системою ГР/ПЧР-1 досить складна і на сьогодні до кінця не вивчена. ГР безпосередньо регулює активність ниркової 1-альфа-гідроксилази. З іншого боку, віт D збільшує рівень циркулюючого ПЧР-1, і тому, наявний дефіцит віт D слід нормалізувати перед вимірюванням концентрації ПЧР-1, щоб отримати надійні та об'єктивні значення останнього. Рівні віт D зазвичай нижчі в пацієнтів із дефіцитом ГР, і цей стан може ускладнюватися розвитком серцево-судинних захворювань та підвищувати метаболічний ризик [7].

У кількох дослідженнях повідомлялося про зв'язок між поліморфізмом генів, що пов'язані з віт D (в основному з рецепторами віт D), і ростом дитини [8, 9].

Поліморфізм генів, що беруть участь у процесах зросту може впливати на рівень ГР та, відповідно, викликати затримку зросту [10]. Крім того, визначення генетичних дефектів (пов'язаних із метаболічним шляхом ГР або віт D), має важливе значення в лікуванні цієї патології [11].

Мета роботи – вивчення поліморфізму ТаqI гена *VDR* у дітей препубертатного віку із соматотропною недостатністю.

Матеріал і методи

Проведено обстеження 36 дітей із соматотропною недостатністю, які перебували на лікуванні в 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), кістковий вік, рівень ГР після стимуляційних тестів (клонідин,

інсулін), рівні ПЧР-1, рівень у крові загального та іонізованого кальцію. Середній вік дітей (28 хлопчиків, 8 дівчаток), включених у дослідження, становив $11,33 \pm 3,04$ року. Середнє відставання у зрості становило мінус $2,37 (\pm 0,78)$ SDS. На момент обстеження всі пацієнти знаходились в стані еутиреозу. У дослідження були включені діти, які не отримували препарати кальцію та віт D упродовж ≥ 6 місяців.

Для визначення поліморфних варіантів ТаqI (rs731236) використовували модифіковані протоколи гена *VDR*, що передбачають використання олігонуклеотидних праймерів у техніці полімеразної ланцюгової реакції та наступного поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів при виявленні їх шляхом електрофорезу в агарозному гелі. Для генотипування венозну кров збирали в стерильних умовах у моновети об'ємом 2,7 мл із калієвою сіллю етилендіамінтетраоцтової кислоти («Sarstedt», Німеччина), що слугувала антикоагулянтом. Спочатку ДНК елімували з периферичної крові за допомогою комерційної Quick-DNA міні-тест-системи 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) та специфічних праймерів («Metabion», Німеччина). Для відповідного теплового режиму полімеразної ланцюгової реакції застосовували підсилувач Flex Cycler («Analytik Jena», Німеччина).

Ампліфікований продукт (амплікони) піддавали гідролізу ендонуклеазами рестрикції ТаqI (10 ОД/мкл) («Thermo Scientific», США). Рестрикційний гідроліз проводили відповідно до інструкції виробника в сухому блоковому нагрівачі протягом 16 год при 65°C для вивчення поліморфізму гена *VDR* ТаqI.

Фермент ТаqI (поліморфний варіант *VDR* ТаqI) не потребував термічної інактивації згідно з інструкцією виробника. Стан рестрикційних фрагментів гена *VDR* (ТаqI) аналізували в 2% гелі CSL-AG500 agarose («Clever Scientific Ltd», Великобританія) з використанням барвника броміду етидію. Для оцінки розміру фрагментів вводили маркер молекулярно-масового розміру – GeneRuler 100 bp DNA Ladder («Thermo

Scientific», США) та подальшою візуалізацією в транслюмінаторі за допомогою комп'ютерної програми «Vitran», забарвленому бромідом етидію.

Підсилювачі гена *VDR* TagI T/C (rs731236) піддавали гідролітичному розщепленню за наявності сайту рестрикції 5'-GAATGCN↓-3', у результаті чого утворювалися рестикти молекулярною масою 496 і 249 п. п. – генотип ТТ. Сайт рестрикції зникав при нуклеотидній заміні з Т на С, якщо розмір ампліфікованих фрагментів ДНК після взаємодії з нуклеазою рестрикції мали молекулярну масу 295, 249 і 201 п. п., тоді був зафіксований генотип СС. Відповідно, у гетерозиготному генотипі (ТС) спостерігали одночасно всі чотири типи фрагментів: 496, 295, 249 і 201 п. п.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою статистичних програм Microsoft Excel. Лабораторні показники представлені у формі арифметичних даних (середнє значення $(M \pm m)$).

Дослідження проводилося відповідно до основних принципів біоетики Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (4 квітня 1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої асоціації охорони здоров'я про етичні принципи проведення медичних досліджень за участю людей (1964-2013). Протокол дослідження погоджений Локальним етичним комітетом для всіх, хто брав участь. Комісія з біомедичної етики ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» порушень моральних і правових норм під час дослідження не виявила. Була отримана інформована згода учасників та їх батьків (опікунів).

Результати та обговорення

Вивчено показники зросту, рівень 25(OH) D у крові, рівні ГР, ПЧР-1, показники загального та іонізованого кальцію та фосфору сироватки в дітей із недостатністю ГР залежно від поліморфізму TagI гена *VDR* (табл.).

Встановлено, що найбільша кількість дітей були носіями гетерозиготної алелі Т/С (55,56%), гомозиготи по алелях Т/Т становили 33,33% та гомозиготи по алелях С/С – 11,11%.

Найбільше відставання в зрості спостерігали при гомозиготному генотипі С/С, на другому місці були гомозиготи Т/Т, діти-гетерозиготи

по алелям Т/С мали найменше відставання в зрості серед усіх пацієнтів із соматотропною недостатністю. Базальний рівень ГР був низьким у всіх досліджуваних групах незалежно від генотипу, але найнижчим був у носіїв гомозиготного генотипу С/С. Рівень ГР після стимуляційної проби з клонідином найнижчим був при гетерозиготному генотипі Т/С, та низьким – у гомозигот С/С та Т/Т, що вказувало на повну недостатність ГР в усіх пацієнтів, та підтверджувало діагноз соматотропної недостатності.

Рівень ПЧР-1 у всіх досліджуваних також був знижений, що теж вказувало на дефіцит ГР в організмі. Найнижчий його рівень встановлений при гетерозиготному генотипі Т/С.

Для визначення дефіциту віт D та його недостатність взято за основу рекомендації Інституту медицини та Комітету ендокринологів із клінічних настанов (2011). Згідно з цією класифікацією, дефіцит віт D у дітей та дорослих розглядається як клінічний синдром внаслідок низького рівня 25(OH)D у сироватці крові – нижче 20 нг/мл (50 нмоль/л). Рівень у сироватці крові 25 (OH) D від 21 до 29 нг/мл (від 50,1 до 74,9 нмоль/л) слід вважати як недостатність віт D. Нормальний рівень віт D дорівнює концентрації в сироватці крові 25 (OH) D вище 30 нг/мл (>75 нмоль/л).

Дефіцит віт D встановлено у дітей-гомозигот Т/Т, недостатність віт D спостерігали в дітей-гетерозигот С/Т та дітей-гомозигот С/С, що теж має суттєвий вплив на зріст дітей із недостатністю ГР та може бути однією з причин порушення зросту. Не дивлячись на дефіцит/недостатність віт D в організмі наших пацієнтів, рівні загального та іонізованого кальцію та фосфору були в межах вікових норм, що вказує на включення компенсаторних механізмів в організмі, та елімінацію кальцію з кісток, що теж може впливати на процеси росту дитини.

Як показують сучасні дослідження, віт D має важливий вплив на імунну регуляцію, апоптоз та ангиогенез [12], а також проліферацію клітин і їх диференціацію. Крім того, цей вітамін відіграє ключову роль у метаболізмі кальцію та фосфору, розвитку та щільності кісткової тканини зростаючого організму [13].

Віт D є прогормоном, що надходить переважно з їжею або внаслідок дермального синтезу під впливом сонячного світла; та ферментативно активується в два етапи – у печінці та нирках. Ак-

Оригінальні дослідження

Таблиця. Аналіз деяких показників сироватки крові в дітей із соматотропною недостатністю залежно від поліморфізму гена *VDR*
Table. Analysis of some serum parameters in children with growth hormone deficiency depending on polymorphism of *VDR* gene

Показники Parameters	Референтні значення Reference values	Генотип rs731236 Tag1 Genotype for Tag1 (rs 731236)		
		C/C	T/C	T/T
Кількість Number		4	20	12
SDS зросту HtSDS		-2,77±0,63	-2,16±0,61	-2,33±0,85
Базальний рівень ГР, нг/мл Basal level of growth hormone, ng/mL	0,05-14,90	0,20±0,02	0,45±0,05	0,84±0,03
Рівень ГР після стимуляційної проби з клонідином, нг/мл Growth hormone level after stimulation test with clonidine, ng/mL	>10 – норма > 10 – norm 7-10 – частковий дефіцит ГР 7-10 – partial growth hormone deficiency 5-7 – повний дефіцит ГР 5-7 – total growth hormone deficiency	4,60±0,90	3,80±0,05*	5,86±0,49*
Інсуліноподібний чинник зросту-1, нг/мл Insulin-like growth factor 1, ng/mL	>75 – норма >75 – norm 50-75 – недостатність 50-75 – insufficiency <50 – дефіцит <50 – deficiency	1,44±0,21	1,56±0,27	1,45±0,20
25(OH)D, нмоль/л 25(OH)D, nmol/L	1,26-1,94	2,38±0,06	2,44±0,11	2,47±0,11
Рівень фосфору сироватки крові, ммоль/л Serum phosphorus level, mmol/L	1,26-1,94	1,44±0,21	1,56±0,27	1,45±0,20
Рівень загального кальцію сироватки крові, ммоль/л Total serum calcium level, mmol/L	2,19-2,69	2,38±0,06	2,44±0,11	2,47±0,11
Рівень іонізованого кальцію сироватки крові, ммоль/л Serum ionized calcium level, mmol/L	1,09-1,35	1,15±0,05	1,21±0,05	1,22±0,07

тивна форма вітаміну (1,25(OH)₂D) вільно переходить у клітини через мембрани та зв'язується з ядерним рецептором віт D (*VDR*) з утворенням гетеродимерного комплексу з рецептором ретиноїду X (*RXR*), який, своєю чергою, через відповідні структури, у промоторній ділянці гена модулює транскрипцію останнього [14]. Таким чином, метаболізм віт D може безпосередньо впливати на експресію та регуляцію генів. Окремі

дослідники вивчали зв'язок між поліморфізмом гена *VDR* та захворюваннями шкіри (меланома, базаліома, вітиліго, хвороба Бехчета, псоріаз) [15-19]. Ген *VDR* локалізований на хромосомі 12q13.1 і численні поліморфізми ідентифіковані у промоторній ділянці гена.

Алелі FokI (T/C rs2228570), BsmI (G/A rs1544410)/ApaI (G/T rs7975232) і TaqI (T/C rs731236) знаходяться в екзоні 2, інтроні 8 та

екзоні 9 відповідно. Це найбільш вивчені алелі гена *VDR* у цьому поліморфному відрізку і їх роль досліджена при певних захворюваннях. Xiong D.H. et al. (2005) виявили сильний зв'язок між зростом дорослої людини та поліморфізмом TaqI [20]. Поліморфізм TaqI у гені *VDR* відіграє вирішальну роль у вертикальному зростанні нижньої щелепи та зменшенні нижньощелепно-го кута [21].

На сучасному етапі все більше наукових досліджень аналізують вплив віт D на організм людини та приділяють особливу увагу наслідкам його дефіциту. Хоча дефіцит віт D, як і раніше, залишається найпоширенішим типом дефіциту вітамінів у світі, його тривалий час не діагностують. Поширеність цього стану в усьому світі сильно варіює від країни до країни та в деяких випадках сягає 98% населення певної країни. За оцінками, близько 1 млрд людей у світі страждають на недостатність віт D, причому найбільша поширеність трапляється в дитячому віці [22, 23], водночас серед країн, у яких досліджувався поліморфізм TaqI, найвищий показник мінорних поліморфних частот був зареєстрований у Європі (0,47%) [24], що спонукає для подальшого вивчення стану віт D та поліморфізмів гена *VDR* при різних захворюваннях, зокрема при патології зросту в дітей та підлітків.

Висновки

Значна кількість дітей із соматотропною недостатністю (55,56%) мають гетерозиготний генотип T/C поліморфізму TaqI (rs731236) на тлі вірогідно нижчого рівня ПЧР-1 і стимульованого рівня ГР порівняно з цими показниками в дітей-носіїв гомозиготного генотипу C/C.

Гіповітаміноз D встановлений у всіх пацієнтів із соматотропною недостатністю: дефіцит – у дітей із гомозиготним генотипом T/T ($42,08 \pm 15,70$ нмоль/л), а недостатність віт D – у носіїв гетерозиготного генотипу T/C ($56,24 \pm 18,60$ нмоль/л) та гомозиготного генотипу C/C ($68,25 \pm 16,87$ нмоль/л).

Список використаної літератури

- Alatzoglou KS, Webb EA, Le Tissier P, Dattani MT. Isolated growth hormone deficiency (GHD) in childhood and adolescence: recent advances. *Endocr Rev.* 2014 Jun;35(3):376-432. doi: 10.1210/er.2013-1067.
- 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.
- 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.
- Waqar Rabbani M, Imran Khan W, Bilal Afzal A, Rabbani W. Causes of short stature identified in children presenting at a tertiary care hospital in Multan Pakistan. *Pak J Med Sci.* 2013 Jan;29(1):53-7. doi: 10.12669/pjms.291.2688.
- Lashari SK, Korejo HB, Memon YM. To determine frequency of etiological factors in short statured patients presenting at an endocrine clinic of a tertiary care hospital. *Pak J Med Sci.* 2014 Jul;30(4):858-61.
- Rauch F. The rachitic bone. *Endocr Dev.* 2003;6:69-79. doi: 10.1159/000072770.
- 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 May 17;10:1162442. doi: 10.3389/fnut.2023.1162442.
- 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 Apr;92(4):1491-501. doi: 10.1210/jc.2006-1134.
- d'Alésio A, Garabédian M, Sabatier JP, Guaydier-Souquière G, Marcelli C, Lemaçon A, et al. Two single-nucleotide polymorphisms in the human vitamin D receptor promoter change protein-DNA complex formation and are associated with height and vitamin D status in adolescent girls. *Hum Mol Genet.* 2005 Nov 15;14(22):3539-48. doi: 10.1093/hmg/ddi382.
- 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.
- Vasques GA, Andrade NLM, Jorge AAL. Genetic causes of isolated short stature. *Arch Endocrinol Metab.* 2019 Feb;63(1):70-8. doi: 10.20945/2359-3997000000105.
- Shapiro L, Chatterjee S, Ramadan DG, Davies KM, Savage MO, Metherell LA, et al. Whole-exome sequencing gives additional benefits compared to candidate gene sequencing in the molecular diagnosis of children with growth hormone or IGF-1 insensitivity. *Eur J Endocrinol.* 2017 Dec;177(6):485-501. doi: 10.1530/EJE-17-0453.
- Burns EM, Elmets CA, Yusuf N. Vitamin D and skin cancer. *Photochem Photobiol.* 2015 Jan-Feb;91(1):201-9. doi: 10.1111/php.12382.
- van den Bemd GJ, Pols HA, van Leeuwen JP. Anti-tumor effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 and vitamin D analogs. *Curr Pharm Des.* 2000 May;6(7):717-32. doi: 10.2174/1381612003400498.
- Haussler MR, Whitfield GK, Kaneko I, Haussler CA, Hsieh D, Hsieh JC, et al. Molecular mechanisms of vitamin D action. *Calcif Tissue Int.* 2013 Feb;92(2):77-98. doi: 10.1007/s00223-012-9619-0.
- Lee YH, Gyu Song G. Vitamin D receptor FokI, BsmI, TaqI, ApaI, and EcoRV polymorphisms and susceptibility to melanoma: a meta-analysis. *J BUON.* 2015 Jan-Feb;20(1):235-43.
- Kolahi S, Khabbazi A, Khodadadi H, Estiar MA, Hajjaliloo M, Emrahi L, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms in Iranian Azary patients with Behçet's disease. *Scand J Rheumatol.* 2015;44(2):163-7. doi: 10.3109/03009742.2014.945477.
- Albert B, Hahn H. Interaction of hedgehog and vitamin D signaling pathways in basal cell carcinomas. *Adv Exp Med Biol.* 2014;810:329-41. doi: 10.1007/978-1-4939-0437-2_18.
- Huang QQ, Liao YY, Ye XH, Fu JJ, Chen SD. Association between VDR polymorphisms and breast cancer: an updated and comparative meta-analysis of crude and adjusted odd ratios. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(2):847-53. doi: 10.7314/apjcp.2014.15.2.847.
- 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.
- Telatar BC, Telatar GY, Saydam F. Association between TaqI polymorphism of vitamin D receptor gene and vertical growth of

Оригінальні дослідження

- the mandible: A cross-sectional study. *Korean J Orthod.* 2023 Sep 25;53(5):336-42. doi: 10.4041/kjod23.129.
22. Aydingöz IE, Bingül I, Dođru-Abbasođlu S, Vural P, Uysal M. Analysis of vitamin D receptor gene polymorphisms in vitiligo. *Dermatology.* 2012;224(4):361-8. doi: 10.1159/000339340.
 23. 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.
 24. Kim SY, Lohmueller KE, Albrechtsen A, Li Y, Korneliusen T, Tian G, et al. Estimation of allele frequency and association mapping using next-generation sequencing data. *BMC Bioinformatics.* 2011 Jun 11;12:231. doi: 10.1186/1471-2105-12-231.

Список скорочень

віт D – вітамін D
ГР – гормон росту
ІПЧР-1 – інсуліноподібний чинник росту-1
VDR – рецептор вітаміну D

Analysis of vitamin D receptor gene polymorphism Taq1 in children with growth hormone deficiency

М.О. Ryznychuk¹, О.В. Bolshova²

¹Bukovinian State Medical University

²State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

Abstract. Polymorphisms of genes involved in the growth process are an important cause of growth hormone deficiency (isolated form) and short stature. Isolated growth hormone deficiency can be caused by genetic defects in about 10% of patients, in 34% of cases it is a consequence of familial pathology, and 4% are sporadic cases. **Aim.** The study of vitamin D receptor (*VDR*) gene polymorphism Taq1 in children with growth hormone deficiency. **Material and methods.** The examination of 36 children with growth hormone deficiency of prepubertal age was conducted. Determination of vitamin D receptor Taq1 (rs731236) gene polymorphism was performed using polymerase chain reaction method, followed by an analysis of the length of the restriction fragments when they are detected by agarose gel electrophoresis. **Results.** The largest number of children with growth hormone deficiency had a heterozygous genotype for the Taq1 polymorphism of the *VDR* gene (rs731236) (55.56%), homozygotes for T/T alleles accounted for 33.33%, and homozygotes for C/C alleles – 11.11%. The greatest growth retardation was found in children carrying the homozygous C/C genotype, followed by T/T homozygotes, and children heterozygous for T/C alleles had the lowest growth retardation among children with growth hormone deficiency. The level of IGF-1 in examined children was reduced: its lowest level was found in the heterozygous T/C genotype of the Taq1 (rs731236) polymorphism. **Conclusions.** A significant number of children with growth hormone deficiency (55.56%) have heterozygous T/C genotype of Taq1 (rs731236) polymorphism against the background of significantly lower levels of IGF-1 and stimulated growth hormone in comparison with these parameters in children carrying homozygous C/C genotype. Hypovitaminosis D was detected in all patients with growth hormone deficiency: vitamin D deficiency – in children with homozygous T/T genotype (42.08±15.70 nmol/L), and

vitamin D insufficiency – in carriers of heterozygous T/C genotype (56.24±±18.60 nmol/L) and homozygous C/C genotype (68.25±16.87 nmol/L).

Key words: growth hormone deficiency, children, Taq1 polymorphism of vitamin D receptor gene, genotype distribution.

Для цитування: Ризничук МО, Большова ОВ. Аналіз поліморфізму Taq1 гена рецептора вітаміну D у дітей із соматотропною недостатністю. *Ендокринологія.* 2024;29(1):25-30. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-1.25.

Адреса для листування: Ризничук Мар'яна Олександрівна, gysnichuk.mariana@gmail.com; Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, Чернівці 58001, Україна.

Відомості про авторів: Ризничук Мар'яна Олександрівна – канд. мед. наук, доцентка кафедри педіатрії та медичної генетики Буковинського державного медичного університету, ORCID: 0000-0002-3632-2138; Большова Олена Василівна – д-рка мед. наук, проф., завідувачка відділу дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0003-1999-6031.

Особистий внесок: Ризничук М.О. – статистичний аналіз отриманих даних, написання тексту, клінічне обстеження пацієнтів, збір та обробка матеріалів; Большова О.В. – клінічне обстеження пацієнтів, концепція та дизайн дослідження.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування Національної академії медичних наук України за планом науково-дослідної роботи «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» (№ державної реєстрації: 0122U000420).

Декларація з етики: автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

Стаття: надійшла до редакції 10.01.2024 р.; перероблена 08.02.2024 р.; прийнята до друку 08.03.2024 р.; надрукована 30.03.2024 р..

For citation: Ryznychuk MO, Bolshova OV. Analysis of vitamin D receptor gene polymorphism Taq1 in children with growth hormone deficiency. *Endokrynologia.* 2024;29(1):25-30. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-1.25.

Correspondence address: Ryznychuk Mariana Oleksandrivna, ryznychuk.mariana@gmail.com; Bukovinian State Medical University, square Teatralna, 2, Chernivtsi 58001, Ukraine.

Information about the authors: Ryznychuk Mariana Oleksandrivna – Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor of the Department of Pediatrics and Medical Genetics of Bukovinian State Medical University, ORCID: 0000-0002-3632-2138; Bolshova Olena Vasylivna – Dr. Sci. (Medicine), Prof., Head of the Department of Pediatric Endocrine Pathology of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0003-1999-6031.

Personal contribution: Ryznychuk M.O. – statistical analysis of results, preparation and writing of the article, clinical examination of patients, collection and processing of materials; Bolshova O.V. – research concept and design, clinical examination of patients.

Funding: the article was prepared within the budget funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine according to the research work plan «To study the state of the growth hormone/growth factors system in children and adolescents with endocrine pathology depending on the supply of vitamin D and polymorphism variants of its receptor gene» (state registration number: 0122U000420).

Declaration of ethics: the authors declared no conflict of interests and financial obligations.

Article: received January 10, 2024; revised February 08, 2024; accepted March 08, 2024; published March 30, 2024.