

Аналіз показників росту та обміну вітаміну D залежно від поліморфізму +1245 G/T гена *COL1A1* у дітей із дефіцитом гормону росту

М.О. Ризничук

Буковинський державний медичний університет

Резюме. Поліморфізм +1245 G/T гена *Collagen type I alpha 1 chain (COL1A1)*, що бере участь у синтезі колагену та формуванні щільності кісток, є важливою причиною порушення росту в дітей. Дефіцит гормону росту (ГР) є надважливою складовою затримки зросту в дитячому віці, та формування остеопорозу – у дорослому. **Метою** нашого дослідження стало вивчення окремих показників у дітей із дефіцитом ГР залежно від поліморфізму +1245 G/T гена *COL1A1*. **Матеріал і методи.** Проведено обстеження 28 дітей із дефіцитом ГР препубертатного віку. Визначення поліморфізму +1245 G/T (rs1800012) гена *COL1A1* проводили за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції з наступним аналізом довжини рестрикційних фрагментів при виявленні їх шляхом електрофорезу в агарозному гелі. **Результати.** Найбільше відставання в рості спостерігали при гомозиготному генотипі Т/Т, діти-гетерозиготи по алелях Т/Г мали найменше відставання в зрості. Базальний рівень ГР був низьким у всіх досліджуваних групах незалежно від генотипу, але найнижчим був у носіїв гомозиготного генотипу Т/Т. Рівень ГР після стимуляційної проби з клонідином найнижчим був у дітей гомозигот Т/Т. Рівень інсуліноподібного чинника росту-1 (ІПЧР-1) у досліджуваних із наявністю гетерозиготного поліморфізму Т/Г був знижений, а в дітей-гомозигот – нормальний. **Висновки.** Значна кількість дітей із дефіцитом ГР (53,57%) мають гомозиготний генотип G/G поліморфізму +1245 G/T (rs1800012) гена *COL1A1*, гомозиготи по алелях Т/Т становили 7,14% та гетерозиготи по алелях Т/Г – 39,29%. Гіповітаміноз D встановлений у всіх пацієнтів із дефіцитом ГР: дефіцит – у дітей із гетерозиготним генотипом Т/Г ($45,09 \pm 8,43$ нмоль/л), а недостатність вітаміну D (віт. D) – у носіїв гомозиготних генотипів, а саме: генотипу Т/Т ($57,15 \pm 7,57$ нмоль/л) та гомозиготного генотипу G/G ($56,70 \pm 5,66$ нмоль/л). **Ключові слова:** дефіцит гормону росту, діти, поліморфізм +1245 G/T (rs1800012) гена *COL1A1*, розподіл генотипів.

Оригінальні дослідження

Віт. D має широкий спектр біологічних функцій, включаючи гомеостаз кальцію та фосфатів, метаболізм скелета [1]. Рецептор віт. D є рецептором-мішенню, що регулює транскрипцію віт. D, а також вважається, що він відіграє ключову роль у клітинній диференціації та проліферації [2].

ГР та ІПЧР-1 є важливими регуляторами розвитку та підтримки скелета людини з дитинства до старості [3, 4]. Соматотропні клітини передньої частки гіпофіза є джерелом секреції ГР [5, 6].

Під дією ГР відбувається секреція ІПЧР-1 печінкою, який виділяється в кров та стимулює вироблення тканинами локального ІПЧР-1. ГР та ІПЧР-1 регулюють гомеостаз кісток, а саме: стимулюється дозрівання, проліферація та диференціація хондроцитів та остеобластів. Активність хондроцитів в епіфізних пластинках росту в дітей призводить до лінійного росту кісток, тоді як стимульована активність остеобластів збільшує кісткоутворення. Отже, активована соматотропна вісь стимулює кісткоутворення та резорбцію кісткової тканини, що призводить до збільшення метаболізму та ремоделювання останньої, але кісткоутворення переважає над резорбцією [7, 8].

Також, ГР бере участь у регуляції гомеостазу кальцію та фосфору внаслідок стимуляції 1α -гідроксилювання віт. D, тим самим підвищуючи абсорбцію кальцію та фосфору в нирках.

У людини ген *COL1A1*, що кодує ланцюг $\alpha 1$ типу I колаген, розташований на довгому плечі 17 хромосоми (17q21.3-q22), має розмір 18 кб і складається з 51 екзону. Транскрипція *COL1A1* колагену I типу регулюється промотором і першим інтроном [9].

Мутації гена *COL1A1* призводять до розвитку недосконалого остеогенезу [10]. Поліморфізми цього гена впливають на щільність кісток, що доведено відповідними науковими роботами [11].

Численні дослідження *COL1A1* зосереджені на поліморфізмі, який впливає на сайт зв'язування Sp1 у першому інтроні в положенні +1245 (rs1800012) (G/T). [12]. Показано, що цей поліморфізм змінює щільність кісток шляхом зміни афінності зв'язків із транскрипційним чинником Sp1 [13].

Мета роботи – вивчення віт. D-статусу та аукологічних показників у дітей із дефіцитом ГР залежно від поліморфізму +1245 G/T гена *COL1A1*.

Матеріал і методи

Проведено клінічне та генетичне обстеження 28 дітей із недостатністю ГР, 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, рівні ГР на тлі стимуляційних тестів (клонідином або інсуліном), ІПЧР-1, загального та іонізованого кальцію в крові. Середній вік дітей (21 хлопчик і 7 дівчат), включених у дослідження, становив $10,86 \pm 3,15$ років. Середнє відставання в зрості становило мінус $2,34 (\pm 0,85)$ SDS. На момент обстеження всі пацієнти знаходились у стані еутиреозу. У дослідження були включені діти, які не отримували препарати кальцію та віт. D ≥ 6 місяців. Діти із дефіцитом ГР мали суттєве зниження рівня ІПЧР-1 (від 22,83 до 93,04 нг/мл).

Проведено визначення поліморфізму гена *COL1A1*, а саме +1245 G/T (rs1800012). Генотипу ДНК для молекулярно-генетичного дослідження виділяли з периферійної крові за допомогою комерційної тест-системи «Quick-DNATMUniversalKit» («ZymoResearch», США). Для визначення поліморфних варіантів +1245 G/T (rs1800012) гена *COL1A1* використовували метод полімеразної ланцюгової реакції із наступним аналізом поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів (ПДРФ) за модифікованими протоколами з олігонуклеотидними праймерами («Metabion», Німеччина) (табл. 1) та комерційним набором «DreamTaqGreen PCR MasterMix» («Thermo Scientific», США).

Таблиця 1. Нуклеотидна послідовність праймерів для полімеразної ланцюгової реакції +1245 G/T (rs1800012) гена *COL1A1*

Table 1. Nucleotide sequence for PCR primers of +1245 G/T (rs1800012) in gene *COL1A1*

Праймери Primers
F – TAACTTCTGGACTATTTGCGGACTTTTGG
R – GTCCAGCCCTCATCCTGGCC

Пробірки з готовою ампліфікаційною сумішшю переносили в ампліфікатор «FlexCyclerBU» («Analytik Jena», Німеччина) для забезпечення відповідного температурного режиму полімеразної ланцюгової реакції (табл. 2).

Таблиця 2. Температурні цикли ампліфікації фрагментів ДНК +1245 G/T (rs1800012) гена *COL1A1***Table 2.** Temperature cycles of amplification of DNA fragments of +1245 G/T (rs1800012) gene *COL1A1*

Етап Stage	Температура Temperature	Час Time	Кількість циклів Number of cycles
Передплавлення Premelting	95 °C	2 хв 2 min	} 35
Плавлення Melting	95 °C	30 с 30 sec.	
Відпал Annealing	61 °C	30 с 30 sec.	
Синтез Synthesis	72 °C	30 с 30 sec.	
Пролонгація синтезу Synthesis prolongation	72 °C	2 хв 2 min	

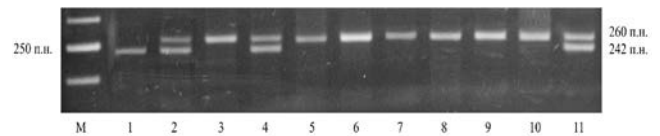
Продукти ампліфікації фрагментів ДНК (амплікони) підлягали гідролітичному розщепленню за допомогою відповідних ендонуклеаз рестрикції («Thermo Scientific», США) (табл. 3) з дотриманням температурних умов виробника.

Таблиця 3. Ендонуклеази рестрикції та очікувані розміри рестрикційних фрагментів поліморфізму +1245 G/T (rs1800012) гена *COL1A1***Table 3.** Restriction endonucleases and expected sizes of restriction fragments of the +1245 G/T (rs1800012) polymorphism in gene *COL1A1*

Ендонуклеаза рестрикції, рестрикційний буфер Restriction endonuclease, restriction buffer	Рестрикційні фрагменти Restriction fragments
MscI, Buffer R	Генотип G/G: 260 п.н. Genotype G/G: 260 p.n. Генотип G/T: 18, 242 і 260 п.н. Genotype G/T: 18, 242 і 260 p.n. Генотип T/T: 18 і 242 п.н. Genotype T/T: 18 і 242 p.n.

Стан рестрикційних фрагментів генів аналізували в агарозному гелі («CleverScientific», Великобританія) з додаванням бромистого етидію як барвника. Для оцінки молекулярної маси (табл. 3) використовували маркер «GeneRuler 50 bpDNA Ladder» («ThermoScientific», США). Візуалізували розподіл фрагментів у гелі за допомогою системи для горизонтального електрофорезу

(«MultiSubMidi, Cleaver Scientific Ltd») та здійснювали фотофіксацію (рис.).

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

Примітки. М – маркер молекулярної ваги, зразки 3 і 5-10 – генотип G/G, зразки 2, 4 і 11 – генотип G/T, зразок 1 – генотип T/T.

Figure. Electrophoregram of the distribution of restriction fragments of the +1245 G/T (rs1800012) polymorphism in the *COL1A1* gene.

Note. M – molecular weight marker, samples 3 and 5-10 – G/G genotype, samples 2, 4 and 11 – G/T genotype, sample 1 – T/T genotype.

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

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

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). 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 виявлено. Була отримана інформована згода учасників та їх батьків.

Результати та обговорення

Проаналізовано показники зросту, рівень 25(OH)D у крові, рівні ГР, ПІЧР-1, рівні загального та іонізованого кальцію та фосфору сироватки в дітей із недостатністю ГР залежно від поліморфізму +1245 G/T (rs1800012) гена *COL1A1* (табл. 4).

Оригінальні дослідження

Таблиця 4. Аналіз деяких показників у дітей із дефіцитом ГР залежно від поліморфізму +1245 G/T (rs1800012) гена *COL1A1***Table 4.** Analysis of some parameters in children with growth hormone deficiency depending on the +1245 G/T (rs1800012) polymorphism in gene *COL1A1*

Показники Indexes	Референтні значення Reference values	Генотип Genotype		
		T/T	T/G	G/G
Кількість Number	28	2	11	15
SDS зросту Ht SDS		-2,83±0,95	-2,21±0,91	-2,36±0,62
Базальний рівень ГР, нг/мл Basal level of growth hormone, ng/mL	0,05-14,90	0,11±0,03	0,67±0,05	0,49±0,02
Рівень ГР після стимуляційної проби із 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	4,54±0,44	5,69±0,32	3,97±0,28
ІПЧР-1, нг/мл IGF-1, ng/mL	Дівчатка: Girls: 7-10 років: 80-233 7-10 years: 80-233 10-12 років: 96-545 10-12 years: 96-545 Хлопчики: Boys: 7-10 років: 55-222 7-10 years: 55-222 10-12 років: 95-315 10-12 years: 95-315	166,05±16,46	87,40±7,78	99,74±9,93
25(OH)D, нмоль/л 25(OH)D, nmol/L	>75 – норма >75 – norm 50-75 – недостатність 50-75 – insufficiency <50 – дефіцит <50 – deficiency	57,15±7,57	45,09±8,43	56,70±5,66
Рівень фосфору сироватки крові, ммоль/л Serum phosphorus level, mmol/L	1,26-1,94	1,53±0,13	1,54±0,22	1,49±0,27
Рівень загального кальцію сироватки крові, ммоль/л Total serum calcium level, mmol/L	2,19-2,69	2,46±0,04	2,42±0,09	2,43±0,15
Рівень іонізованого кальцію сироватки крові, ммоль/л Serum ionized calcium level, mmol/L	1,09-1,35	1,66±0,06	1,21±0,06	1,21±0,06

Встановлено, що найбільша кількість дітей були носіями гомозиготної алелі G/G (53,57%), гомозиготи по алелях T/T становили 7,14% та гетерозиготи по алелях T/G – 39,29%.

Найбільше відставання в рості спостерігали при гомозиготному генотипі T/T, на другому місці були гомозиготи G/G, діти-гетерозиготи по алелях T/G мали найменше відставання

в зрості серед всіх пацієнтів із дефіцитом ГР. Базальний рівень ГР був низьким у всіх досліджуваних групах незалежно від генотипу, але найнижчим був у носіїв гомозиготного генотипу Т/Т. Рівень ГР після стимуляційної проби з клоїдином найнижчим був у дітей гомозигот Т/Т, та низьким у гетерозигот Т/Г та гомозигот G/G, що вказувало на повну недостатність ГР в усіх групах пацієнтів.

Рівень ІПЧР-1 у досліджуваних осіб із наявністю гетерозиготного поліморфізму Т/Г був знижений, а в дітей-гомозигот – нормальний.

Дефіцит віт. D встановлено в дітей-гетерозигот Т/Г, недостатність віт. D спостерігали в дітей-гомозигот Т/Т та G/G, що теж впливало 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 активацію механізмів компенсації, та стимуляцію резорбції кісток із вививанням кальцію із них.

Колаген є найпоширенішим структурним компонентом позаклітинного матриксу, а колаген типу I є основним білком у шкірі, зв'язках і кістках; тоді як COL1A1, так і COL1A2 присутні в основних компонентах міжхребцевого диска, фіброзному кільці (у першу чергу) і пульпозному ядрі [14].

Поліморфізм +1245 G/T у регуляторній ділянці COL1A1, який впливає на сайт розпізнавання транскрипційного чинника Sp1, пов'язаний зі зниженням мінеральної щільності кісткової тканини, остеопорозом і переломами хребців переважно в постменопаузальних жінок [14, 15].

Проведені дослідження асоціації поліморфізму промотора та інтрона 1 гаплотипів гена COL1A1 із підвищеним ризиком остеопорозу виявили, що Т-алель поліморфізму +1245 G/T асоціюється зі зниженням мінеральної щільності кісткової тканини ($p=0,02$). Зроблено припущення, що алелі ділянці Sp1 (+1245 G/T) взаємодіють з алелями в ділянці -1997 G/T для регулювання мінеральної щільності кісткової тканини [16,17].

У гетерозигот Т/Г виявлено менше неорганічних і більше органічних компонентів кістки, що впливають на міцність та її мінералізацію [13]. Біопсія кістки показала, що носії Т/Г мали нижчу мінералізацію та гетерогенність кісткової

тканини порівняно з носіями G/GSp1 COL1A1. Дослідження *in vitro* виявили низьку активність остеобластів у формуванні ділянок мінералізації кістки в носіїв Т/Г, що також впливає на міцність кісток [18]. У нашому дослідженні видно, що діти гетерозиготи Т/Г мають дефіцит віт. D, що може бути одним зі шляхів порушення мінералізації кістки, та розвитком остеопорозу в подальшому житті. Гомозиготи Т/Т мають найнижчий рівень базального ГР та недостатність віт. D, що теж впливає на структуру кісток та синтез колагену. Ці припущення потребують подальшого вивчення.

Висновки

Значна кількість дітей із дефіцитом ГР (53,57%) мають гомозиготний генотип G/G поліморфізму +1245 G/T (rs1800012) гена COL1A1, гомозиготи по алелях Т/Т становили 7,14% та гетерозиготи по алелях Т/Г – 39,29%.

Гіповітаміноз D встановлений у всіх пацієнтів із дефіцитом ГР: дефіцит – у дітей із гетерозиготним генотипом Т/Г ($45,09 \pm 8,43$ нмоль/л), а недостатність віт. D – у носіїв гомозиготних генотипів, а саме: генотипу Т/Т ($57,15 \pm 7,57$ нмоль/л) та гомозиготного генотипу G/G ($56,70 \pm 5,66$ нмоль/л).

Список використаної літератури

1. Zhao B, Zhang W, Du S, Zhou Z. Vitamin D receptor BsmI polymorphism and osteoporosis risk in post-menopausal women. Arch Med Sci. 2016 Feb 1; 12(1): 25-30. doi: 10.5114/aoms.2016.57475.
2. Qin G, Dong Z, Zeng P, Liu M, Liao X. Association of vitamin D receptor BsmI gene polymorphism with risk of osteoporosis: a meta-analysis of 41 studies. Mol Biol Rep. 2013 Jan; 40(1):497-506. doi: 10.1007/s11033-012-2086-x.
3. Giustina A, Mazziotti G, Canalis E. Growth hormone, insulin-like growth factors, and the skeleton. Endocr Rev. 2008 Aug;29(5):535-59. doi: 10.1210/er.2007-0036.
4. Monson JP, Drake WM, Carroll PV, Weaver JU, Rodriguez-Arnao J, Savage MO. Influence of growth hormone on accretion of bone mass. Horm Res. 2002;58 Suppl 1:52-6. doi: 10.1159/000064765.
5. van der Eerden BC, Karperien M, Wit JM. Systemic and local regulation of the growth plate. Endocr Rev. 2003 Dec;24(6):782-801. doi: 10.1210/er.2002-0033.
6. Nilsson O, Marino R, De Luca F, Phillip M, Baron J. Endocrine regulation of the growth plate. Horm Res. 2005;64(4):157-65. doi: 10.1159/000088791.
7. Parfitt AM. The bone remodeling compartment: a circulatory function for bone lining cells. J Bone Miner Res. 2001 Sep;16(9):1583-5. doi: 10.1359/jbmr.2001.16.9.1583.
8. Baroncelli GI, Bertelloni S, Sodini F, Saggese G. Acquisition of bone mass in normal individuals and in patients with growth hormone deficiency. J Pediatr Endocrinol Metab. 2003 Mar;16 Suppl 2:327-35.
9. A Linjawi S, E Tork S, M Shaibah R. Genetic association of the COL1A1 gene promoter -1997 G/T (rs1107946) andSp1

Оригінальні дослідження

- +1245 G/T (rs1800012) polymorphisms and keloid scars in a Jeddah population. *Turk J Med Sci.* 2016 Feb 17;46(2):414-23. doi: 10.3906/sag-1412-41.
10. Brown MA, Haughton MA, Grant SF, Gunnell AS, Henderson NK, Eisman JA. Genetic control of bone density and turnover: role of the collagen 1alpha1, estrogen receptor, and vitamin D receptor genes. *J Bone Miner Res.* 2001 Apr;16(4):758-64. doi: 10.1359/jbmr.2001.16.4.758.
 11. Todhunter CE, Sutherland-Craggs A, Bartram SA, Donaldson PT, Daly AK, Francis RM, et al. Influence of IL-6, COL1A1, and VDR gene polymorphisms on bone mineral density in Crohn's disease. *Gut.* 2005 Nov;54(11):1579-84. doi: 10.1136/gut.2005.064212.
 12. Seifert O, Mrowietz U. Keloid scarring: bench and bedside. *Arch Dermatol Res.* 2009 Apr; 301(4):259-72. doi: 10.1007/s00403-009-0952-8.
 13. Mann V, Hobson EE, Li B, Stewart TL, Grant SF, Robins SP, et al. A COL1A1 Sp1 binding site polymorphism predisposes to osteoporotic fracture by affecting bone density and quality. *J Clin Invest.* 2001 Apr; 107(7): 899-907. doi: 10.1172/JCI110347.
 14. Tilkeridis C, Bei T, Garantziotis S, Stratakis CA. Association of a COL1A1 polymorphism with lumbar disc disease in young military recruits. *J Med Genet.* 2005 Jul; 42(7): e44. doi: 10.1136/jmg.2005.033225.
 15. González-Bofill N, Husted LB, Harsløf T, Tofteng CL, Abrahamsen B, Eiken P, et al. Effects of COL1A1 polymorphisms and haplotypes on perimenopausal bone mass, postmenopausal bone loss and fracture risk. *Osteoporos Int.* 2011 Apr; 22(4):1145-56. doi: 10.1007/s00198-010-1292-4.
 16. Enoch S, Leaper DJ. Basic science of wound healing. *Surgery* 2008; 26(2): 31-7. <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2007.11.005>.
 17. Stewart TL, Jin H, McGuigan FE, Albagha OM, Garcia-Giralt N, Bassiti A, et al. Haplotypes defined by promoter and intron 1 polymorphisms of the COL1A1 gene regulate bone mineral density in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Sep; 91(9):3575-83. doi: 10.1210/jc.2005-2651.
 18. Stewart TL, Roschger P, Misof BM, Mann V, Fratzl P, Klaushofer K, et al. Association of COL1A1 Sp1 alleles with defective bone nodule formation *in vitro* and abnormal bone mineralization *in vivo*. *Calcif Tissue Int.* 2005 Aug;77(2):113-8. doi: 10.1007/s00223-004-0188-8.

Список скорочень

Віт. D – вітамін D

ГР – гормон росту

ІПЧР-1 – інсуліноподібний чинник росту-1

COL1A1 – Collagen type I alpha 1 chain (білок, який кодується однойменним геном)

Analysis of growth indicators and vitamin D metabolism dependence on the + 1245 G/T polymorphism of the COL1A1 gene in children with growth hormone deficiency

М.О. Ryznychuk

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi

Abstract. The +1245 G/T polymorphism of the Collagen type I alpha 1 chain (COL1A1) gene, which is involved in collagen synthesis and bone density formation, is an important cause of growth disorders in children. Growth hormone (GH) deficiency is a very important component of growth retardation in childhood and the formation of osteoporosis in adulthood. **The aim** of our study was to inves-

tigate certain parameters in children with growth hormone deficiency in depending on the +1245 G/T polymorphism of the COL1A1 gene. **Material and methods.** We studied 28 children of prepubertal age with growth hormone deficiency. Determination of the +1245 G/T (rs1800012) polymorphism in the COL1A1 gene was performed by polymerase chain reaction, followed by analysis of the length of restriction fragments when detected them by agarose gel electrophoresis. **Results.** The greatest growth retardation was observed in the homozygous T/T genotype; children heterozygous for the T/G alleles had the less growth retardation. Basal GH levels were low in all studied groups regardless of genotype, but they were the lowest in carriers of the homozygous T/T genotype. GH levels after stimulation with clonidine were lowest in children of T/T homozygotes. The level of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) was reduced in subjects with the presence of the heterozygous T/G polymorphism, and normal in homozygous children. **Conclusions.** A significant number of children with GH deficiency (53.57%) have a homozygous G/G genotype of the +1245 G/T polymorphism (rs1800012) in the COL1A1 gene, homozygotes for T/T alleles accounted for 7.14% and heterozygotes for T/G alleles were 39.29%. Hypovitaminosis D was detected in all patients with GH deficiency: deficiency – in children with heterozygous T/G genotype (45.09±8.43 nmol/L), and vitamin D insufficiency – in carriers of homozygous genotypes, namely T/T genotype (57.15±7.57 nmol/L) and homozygous G/G genotype (56.70±5.66 nmol/L).

Keywords: growth hormone deficiency; children; polymorphism +1245 G/T (rs1800012) of the COL1A1 gene; genotype distribution.

Для цитування: Ризничук МО. Аналіз показників росту та обміну вітаміну D залежно від поліморфізму +1245 G/T гена COL1A1 у дітей із дефіцитом гормону росту. *Ендокринологія.* 2024;29(3):247-253. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-3.247.

Адреса для листування: Ризничук Мар'яна Олександрівна, ryznychuk.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.

Особистий внесок: Ризничук М.О. – написання тексту, клінічне обстеження пацієнтів, збір та обробка матеріалів; статистичний аналіз отриманих даних; 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 в дітей та підлітків з ендокринною патологією залежно від забезпеченості вітаміном D і варіантів поліморфізму гена його рецептора» (№ державної реєстрації: 0122U000420).

Декларація з етики: автор задекларував відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

Стаття: надійшла до редакції 25.06.2024 р.; перероблена 22.07.2024 р.; прийнята до друку 18.10.2024 р.; надрукована 30.10.2024 р.

For citation: Ryznychuk MO. Analysis of growth indicators and vitamin D metabolism dependence on the +1245 G/T polymorphism of the *COL1A1* gene in children with growth hormone deficiency. *Endokrynologia*. 2024;29(3):247-253. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-3.247.

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.

Personal contribution: Ryznychuk M.O. – preparation and writing of the article, clinical examination of patients, collection

and processing of materials, statistical analysis of results, 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 author declared no conflict of interests and financial obligations.

Article: received June 25, 2024; revised July 22, 2024; accepted October 18, 2024; published October 30, 2024.