

Вітамін D, поліморфізм гена його рецептора та система гормон росту/ростові фактори в дітей та підлітків з ендокринною патологією

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

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

Резюме. Гіповітаміноз D встановлений у 90,44% дітей із затримкою росту, у 86,00% з ожирінням на тлі дисфункції гіпоталамуса (ДГ), у 87,5% із цукровим діабетом 1-го типу (ЦД1). Існує тісний взаємозв'язок між віссю гормон росту (ГР)/інсуліноподібний чинник росту-1 (ІПЧР-1) та вмістом вітаміну D (віт. D) і віт. D-зв'язуючого білка (BD-3Б), що підтверджується сильними/середніми кореляційними зв'язками між цими показниками. Встановлена зворотна кореляція між вмістом греліну (Grh) та BD-3Б і пряма кореляція – із фоновим рівнем ГР і ІПЧР-1. Ризик розвитку вірогідно підвищується: для соматотропної недостатності (СН) за наявності поліморфізмів гена *VDR* BsmI G/A; TaqI T/C; ApaI C/A; для ідіопатичної низькорослості (ІПН) – за наявності алелі А локусу rs1544410 BsmI, алелі С локусу rs731236 TaqI для синдрому біологічно-неактивного ГР (СБНГР) – за наявності поліморфізмів BsmI A/A та TaqI C/C; для затримки внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) за наявності патологічного варіанта А/А поліморфізму BsmI. Найбільш суттєві зміни ліпідних фракцій, рівнів лептину, BD-3Б, паратгормону спостерігали в пацієнтів із ІІІ ст. ожиріння на тлі найнижчого вмісту 25-гідроксихолекальциферолу (25(ОН)D) у крові ($p < 0,05$). Застосування добавки віт. D3 супроводжується тенденцією до покращення глікемічного контролю в 71,4% дітей із ЦД1. **Висновки.** Наявність у більшості пацієнтів із низькорослістю, ЦД1, ожирінням на тлі ДГ гіповітамінозу D, вірогідних кореляційних зв'язків між віссю ГР/ІПЧР-1 та віт. D і BD-3Б зумовлюють необхідність враховувати вміст віт. D при діагностиці, лікуванні та моніторингу пацієнтів із визначеними ендокринопатіями. Дослідження поліморфних варіантів TaqI T/C (rs731236), BsmI G/A (rs1544410) та ApaI A/C (rs7975232) гена *VDR* дає змогу оцінити ризик розвитку низькорослості. Комбінована терапія (препарат рекомбінантного ГР + препарат віт. D) призводить до підвищення ефективності ріст-стимулюючої терапії.

Ключові слова: вітамін D, поліморфізм гена рецептора вітаміну D, гормон росту, інсуліноподібний чинник росту-1, грелін, діти та підлітки, низькорослість, дисфункція гіпоталамуса, ожиріння, цукровий діабет 1-го типу.

Віт. D, рецептор віт. D (*VDR*) і BD-3Б відіграють ключову роль у регулюванні метаболізму кальцію та фосфору, тим самим суттєво впливаючи на ріст кісток і процеси мінералізації. Опосередковано, через свій рецептор, гормонально активна форма віт. D може викликати цілий каскад біологічних ефектів, які у своїй сукупності впливають на здоров'я людини [1].

Несприятливий генетичний фон *VDR* значно знижує ефективність дії віт. D. Становить інтерес вивчення поліморфізмів гена *VDR* у розвитку різних форм низькорослості, оскільки існують розбіжності між дослідженнями, присвяченими генетичним ризикам її виникнення.

Крім того, дефіцит віт. D патогенетично пов'язаний із розвитком ожиріння і порушеннями, перш за все – вуглеводного і ліпідного метаболізму. Дефіцит віт. D відіграє суттєву роль у патогенетичних механізмах формування інсулінорезистентності: віт. D впливає на секрецію інсуліну, чутливість тканин до інсуліну.

Однак, відомості з цієї проблеми – фрагментарні та суперечливі. Моніторинг стану забезпеченості віт. D, необхідність профілактики та оптимізації комплексного лікування дітей та підлітків із порушенням у системі ГР/ростові фактори є важливою й актуальною проблемою сучасної дитячої ендокринології.

Мета роботи – дослідити взаємозв'язок між віссю ГР/ростові фактори, вмістом віт. D та поліморфізмом гена його рецептора в дітей та підлітків з ендокринною патологією.

Матеріал і методи

Обстежено 207 дітей із низькорослістю (середній вік $10,8 \pm 0,3$ року); 267 дітей та підлітків із ДГ, що супроводжувалась надмірною масою тіла /ожирінням віком від 10 до 17 років; 135 дітей та підлітків, хворих на ЦД1 (середній вік $12,1 \pm 3,6$ року). Методи дослідження: клінічні, антропометричні, біохімічні, імуноферментні, імунохемілюмінесцентні, спектрометричні, радіоімунологічні, генетичні, молекулярно-генетичні, інструментальні та статистичні.

Визначення аукологічних показників та стимульованого рівня ГР проводили за стандартними методиками відповідно до міжнародних протоколів [2-6]. Вміст 25(OH)D у сироватці крові визначали імунохемілюмінесцентним методом

на мікрочастинках («Abbott», США). Оцінювання результатів здійснювали відповідно до рекомендацій Міжнародного товариства ендокринологів (International Society of Endocrinologists, 2011) [7]. Вміст BD-3Б визначали за допомогою імуноферментного аналізу стандартним комерційним набором «Elabscience Biotechnology Co., Ltd» (США). Рівні ГР і ІПЧР1 у плазмі крові визначали шляхом хемілюмінесцентного імуноаналізу з використанням наборів «Immulite 2000 ХЗі» («Siemens», США). Рівень лептину в крові визначали імуноферментним методом із використанням наборів фірми «Roche Diagnostics GmbH Mannheim» (Німеччина). Рівень імунореактивного інсуліну (ІРІ) визначався ферментативним методом («Siemens», Німеччина). Рівень паратгормону визначали за допомогою імуноферментного аналізу стандартним комерційним набором «Monobind» (США).

Для визначення поліморфних варіантів TaqI T/C (rs731236), BsmI G/A (rs1544410) та ApaIA/C(rs7975232) гена *VDR* і +1245G/T(rs1800012) гену *COLIA1* використовували метод полімеразної ланцюгової реакції з наступним аналізом поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів за модифікованими протоколами з олігонуклеотидними праймерами виробництва «Metabion» (Німеччина) та комерційним набором «Dream Taq Green PCR Master Mix» («Thermo Scientific», США).

Статистична обробка отриманих даних здійснювалася в середовищі пакета Excel 2003 for Windows XP. Обраховували непараметричний коефіцієнт кореляції Спірмена між показниками, вірогідно значущими вважалися значення $p < 0,05$. Аналіз даних проводився методами варіаційної статистики з використанням програм SPSS 26,0 та R (R version 4.1.3 (2022-03-10) – «One Push-Up»). Нормальність розподілів перевірялась за критерієм Колмогорова-Смирнова та Шапіро-Уїлка. Нормально розподіленими вважалися ряди, в яких критерій Шапіро-Уїлка був вище 0,05, а критерій Колмогорова-Смирнова не нижче нижньої границі вірогідності, яка становила 0,200.

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

Частоти алелів pT і qC розраховували за формулою:

Фундаментальні дослідження

$$P_r = \frac{2n_{TT} + n_{TC}}{2(n_{TT} + n_{TC} + n_{CC})}; \quad q_c = \frac{2n_{CC} + n_{TC}}{2(n_{TT} + n_{TC} + n_{CC})};$$

n – кількість осіб із певним генотипом.

Розраховували відношення шансів (OR):

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

a – наявність діагнозу та ознаки, що вивчається,
 b – наявність діагнозу та відсутність ознаки, що вивчається,

c – здорові та відсутність ознаки, що вивчається,
 d – здорові та наявність ознаки, що вивчається.

Довірчий інтервал (ДІ) був розрахований для OR на рівні значущості 95% [8]. Усі дані аналізували непараметричними методами варіаційної статистики з використанням комп'ютерної програми MedCalc (2006).

Дослідження виконували 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 про-

ведення медичних досліджень за участю людей (1964-2013 роки). Інформована згода була отримана від учасників та їхніх батьків.

Результати

Ми провели клінічне обстеження і дослідження поліморфізмів рецептора гена віт. D (*VDR*) – TagI (rs731236), BsmI (rs1544410), ApaI (rs7975232) та поліморфізму гена колагену COL1A1 (rs1800012) у 136 дітей (73,79% хлопчики) із різними формами низькорослості: 1-а група (42 пацієнти) – діти з СН; 2-а група (41 дитина) – пацієнти з ІПН; 3-я група (17 дітей) – пацієнти з СБНГР та 4-а група (36 пацієнтів) – діти з низькорослістю на тлі ЗВУР [9-10].

Для визначення поліморфних варіантів гена *VDR* та гена COL1A1 амплікони підлягали гідролітичному розщепленню за специфічним сайтом рестрикції, у результаті формувалися фрагменти з молекулярною масою відповідно різним генотипам (рис. 1-4).

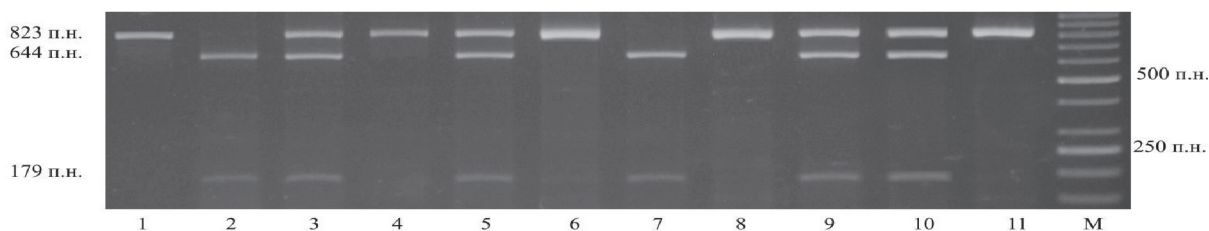


Рис. 1. Електрофореграма розподілу рестрикційних фрагментів поліморфізму BsmI (rs1544410) гена *VDR*.

Примітка. Зразки 2 і 7 – генотип GG; зразки 3, 5, 9 і 10 – генотип GA; зразки 1, 4, 6, 8 і 11 – генотип AA; M – маркер молекулярної маси [11-12].

Fig. 1. Electrophoregram of the distribution of restriction fragments of the BsmI polymorphism (rs1544410) of the *VDR* gene.

Note. Samples 2 and 7 – genotype GG; samples 3, 5, 9 and 10 – genotype GA; samples 1, 4, 6, 8 and 11 – genotype AA; M – molecular weight marker [11-12].

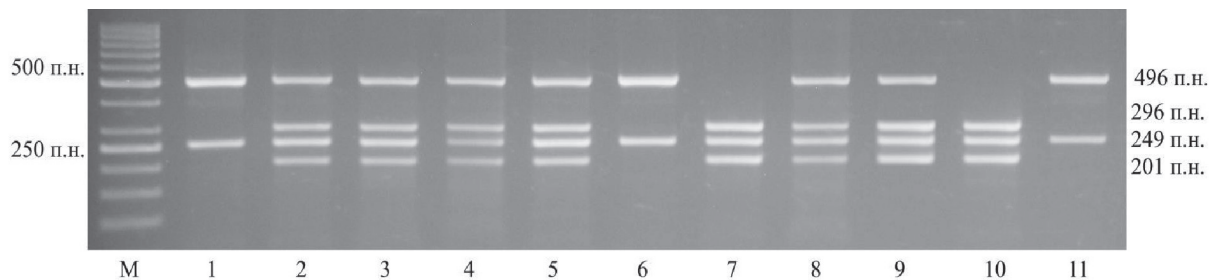


Рис. 2. Електрофореграма розподілу рестрикційних фрагментів поліморфізму TaqI (rs731236) гена *VDR*.

Примітка. M – маркер молекулярної маси; зразки 1, 6 і 11 – генотип TT; зразки 2-5, 8 і 9 – генотип TC; зразки 7 і 10 – генотип CC [13-14].

Fig. 2. Electrophoregram of the distribution of restriction fragments of the TaqI polymorphism (rs731236) of the *VDR* gene.

Note. M – molecular weight marker; samples 1, 6 and 11 – TT genotype; samples 2-5, 8 and 9 – TC genotype; samples 7 and 10 – CC genotype [13-14].

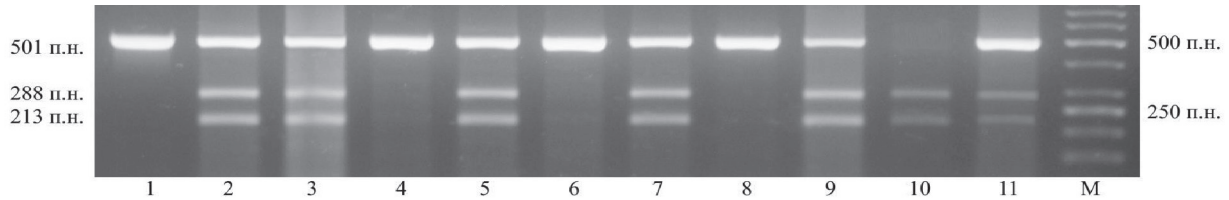


Рис. 3. Електрофореграма розподілу рестрикційних фрагментів поліморфізму Apal (rs7975232) гена *VDR*.

Примітка. М – маркер молекулярної маси; зразки 1, 4, 6 і 8 – генотип AA; зразки 2, 3, 5, 7, 9 і 11 – генотип AC; зразок 10 – генотип CC [15].

Fig. 3. Electrophoregram of the distribution of restriction fragments of the Apal (rs7975232) polymorphism of the *VDR* gene.

Note. M – molecular weight marker; samples 1, 4, 6 and 8 – genotype AA; samples 2, 3, 5, 7, 9 and 11 – genotype AC; sample 10 – genotype CC [15].

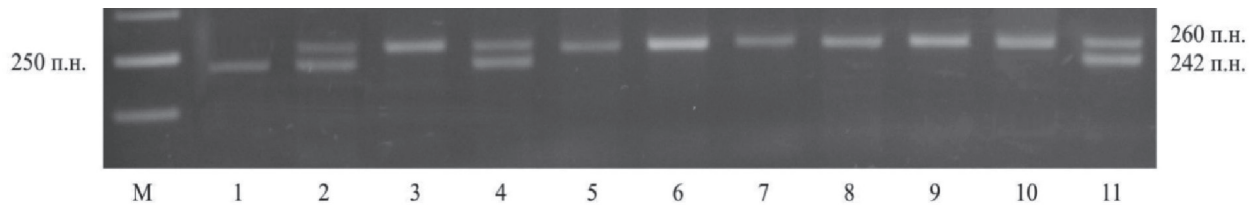


Рис. 4. Електрофореграма розподілу рестрикційних фрагментів поліморфізму +1245G/T (rs1800012) гена *COL1A1*.

Примітка. М – маркер молекулярної маси; зразки 3 і 5-10 – генотип GG; зразки 2, 4 і 11 – генотип GT, зразок 1 – генотип TT [16].

Fig. 4. Electrophoregram of the distribution of restriction fragments of the polymorphism +1245G/T (rs1800012) of the *COL1A1* gene.

Note. M – molecular weight marker, samples 3 and 5-10 – genotype GG; samples 2, 4 and 11 – genotype GT, sample 1 – genotype TT [16].

За контрольну групу для оцінки поліморфних варіантів гена *VDR* TagI(rs731236), BsmI (rs1544410), Apal (rs7975232) взято 47 дітей віком $13,97 \pm 2,57$ року, які проживали в м. Гданську (Польща) [17]. Для оцінки поліморфізму гена колагену *COL1A1* (rs1800012) обстежено 51 дитину від 4 до 13 років, які мешкали в різних областях України (у тому числі Вінницькій, Черкаській, Одеській, Кіровоградській та Київській), що належать до Подільського регіону [18].

При аналізі поліморфізмів гена *VDR* у дітей із СН встановлено, що ризик розвитку СН вірогідно підвищується за наявності гетерозиготних поліморфізмів (BsmI: G/A (OR=2,98; 95% CI 1,20-7,37; $p < 0,05$); TagI: T/C (OR=4,07 (95% CI 1,61-10,29); Apal: C/A OR=4,03 (95% CI 1,65-9,82; $p < 0,01$)). [19]. При вивченні поліморфізмів гена *VDR* у дітей з ІПН виявлено, що ризик розвитку цієї патології вірогідно підвищувався за наявності гетерозиготних поліморфізмів (BsmI: G/A (OR=3,44; 95% CI 1,38-8,55; $p < 0,01$); TagI: T/C (OR=6,41 (95% CI 2,49-16,49; $p < 0,01$), а також за наявності патологічного гомозиготного поліморфізму BsmI A/A (OR=4,36 (95% CI 1,41-13,48; $p < 0,05$)) [20-22].

У дітей із СБНГР при вивченні поліморфізмів гена *VDR* встановлено вірогідне підвищення

ризик розвитку цієї патології за наявності гомозиготних патологічних поліморфізмів (BsmI: A/A гена *VDR* (OR=4,58 (95% CI 1,18-17,85; $p < 0,05$) та TaqI: C/C гена *VDR* (OR=4,58 (95% CI 1,18-17,85; $p < 0,05$)) [23]. У пацієнтів, народжених з ознаками ЗВУР та за наявності патологічного варіанту A/A поліморфізму BsmI гена *VDR*, ризик ЗВУР достовірно зростає OR=2,03 (95% CI 0,59-7,02; $p = 0,26$). Встановлено відсутність вірогідного впливу гена *COL1A1*(+1245 G/T) на ризик розвитку затримки росту при СН, ІПН, СБНГР та в дітей, які мали ознаки ЗВУР [24].

Ми встановили, що в дітей-гомозигот по патологічній алелі та гетерозигот вісь ГР/ІПЧР-1 та рівень віт. D страждає значніше, ніж у дітей із нормальним гомозиготним генотипом на тлі дефіциту ГР, що збігається з даними літератури [25]. У нашому дослідженні вперше отримані результати, щодо можливого впливу поліморфізмів BsmI (rs1544410), TaqI (rs731236), та Apal (rs7975232) гена рецептора віт. D та поліморфізму +1245 G/T (rs1800012) гена *COL1A1*, на розвиток дефіциту ГР, ІПН, ЗВУР та СБНГР у дітей української популяції.

Вперше отримані нові дані відносно вмісту греліну (Ghr) в крові дітей із низькорослістю:

Фундаментальні дослідження

недостатність віт. D асоціюється з вмістом Ghr, який перевищує нормальні показники в 1,5-1,7 раза. Встановлена зворотна кореляція між рівнями Ghr та BD-3B і пряма кореляція рівню Ghr із фоновим рівнем ГР, ІПЧР-1 та стимульованим рівнем ГР на тлі проби з клонідином, що вказує на можливий зв'язок системи ГР/ІПЧР-1 із Ghr [26-27].

У переважної більшості дітей із затримкою росту (90,44%) встановлено наявність гіповітамінозу D. Дефіцит/недостатність віт. D встановлений у 45,2%/40,5% пацієнтів із СН; з ІПН – у 48,8%/39,0%; зі ЗВУР – у 25,0%/75,0% та при СБНГР – у 47,1%/41,2% дітей [28-31], що збігається з результатами дослідження, в якому показано, що 72% дітей із дефіцитом ГР мали рівень віт. D нижчий за оптимальний [32]. Ми вважаємо, що рівень 25(ОН)D слід оцінювати в дітей із дефіцитом ГР під час діагностики та під час подальшого спостереження.

Отримані нові дані про існування значного взаємозв'язку вісі ГР/ІПЧР-1 та рівня віт. D – чим більший гіповітаміноз D, тим сильніша залежність показників [33-35]. Так, показано прямий кореляційний зв'язок між віт. D та стимульованим рівнем ГР при СН та ІПН (середньої сили, значущий – +0,573, $p < 0,05$) та між вмістом ІПЧР-1 та віт. D пацієнтів з ІПН на тлі дефіциту віт. D. Потужна взаємозалежність між ІПЧР-1 та кістковим віком встановлена в пацієнтів із СН з недостатністю віт. D – коефіцієнт детермінації становив 0,555 та мав високу вірогідність ($p = 0,000$). Нормальний вміст віт. D асоційований із прямо пропорційним зв'язком коефіцієнта стандартного відхилення показника зросту (Ht-SDS) та ІПЧР-1 (коефіцієнт детермінації $R^2 = 0,164$, $p = 0,043$); помірним прямим лінійним зв'язком ІПЧР-1 та кістковим віком ($R^2 = 0,344$, $p = 0,002$). У групі пацієнтів із СН, які мали вміст віт. D вище 100 нг/мл рівень фонового ГР був достовірно вищим, ніж у групі з дефіцитом віт. D та в групі з недостатністю віт. D ($1,53 \pm 0,49$, $0,96 \pm 0,30$, $0,53 \pm 0,12$, відповідно $p < 0,01$). У таких пацієнтів встановлена лінійна залежність, підтверджена нормальністю розподілу залишків, між 25(ОН)D та кістковим віком ($R^2 = 0,247$, $p = 0,048$).

Обстежено 267 дітей та підлітків із ДГ, серед них 31,05% мали надлишкову масу тіла, 62,0% – ожиріння 1-3 ст. Нормальну забезпеченість віт. D встановлено тільки в 4,0% пацієнтів. Медіана

25(ОН)D у групі дітей з ожирінням становила 36,24 нмоль/л (20,0-48,6), у контрольній групі – 70,8 нмоль/л (42,2-99,9) [36]. Показана залежність вмісту 25(ОН)D від тяжкості ожиріння ($p < 0,05$) [37]. При проведенні кореляційного аналізу встановлена лінійна залежність між вмістом віт. D та індексом маси тіла ($R^2 = 0,38$; $p = 0,000$).

Рівень імунореактивного інсуліну в крові значно підвищувався зі зростанням ступеня ожиріння ($p < 0,05$). Вміст лептину в дітей з ожирінням, які мали гіповітаміноз D був значимо вище порівняно з групою з нормальним рівнем 25(ОН)D ($p < 0,05$). Встановлено, що дефіцит віт. D у дітей з ожирінням асоційований із дисліпідемією внаслідок зниження низькоатерогенних фракцій ліпідів; при цьому подібні асоціації відсутні в дітей з ожирінням і недостатністю або нормальним вмістом віт. D ($p < 0,05$) [38]. Важливо підкреслити, що процеси дисбалансу ліпідного профілю відбуваються при вірогідному зменшенні вмісту 25(ОН)D у крові пацієнтів. Найбільш суттєві зміни ліпідних фракцій спостерігали в пацієнтів з ожирінням 3 ст., які мали найнижчий вміст 25(ОН)D у крові. При індексі маси тіла > 30 кг/м² відбувається суттєве зниження вмісту віт. D асоційоване зі значним підвищенням рівня паратгормону [36, 39]. Проведений кореляційний аналіз показав, що суттєве зниження вмісту віт. D у пацієнтів супроводжувалось значним підвищенням рівня паратгормону ($R^2 = 0,188$ $p = 0,000$). При індексі маси тіла > 30 кг/м² спостерігається різке зниження рівня BD-3B ($p < 0,05$); BD-3B має позитивну кореляцію з рівнем віт. D та негативно пов'язаний з індексом маси тіла.

У 42 пацієнтів з ожирінням, які мали значний дефіцит віт. D – ($22,1 \pm 3,12$) нмоль/л було проведено дослідження поліморфізму VsmI гена VDR. У всіх пацієнтів встановлено генотип A/G (гетерозигота) в ділянці A283G (rs1544410) гена VDR: пацієнти є носіями поліморфізму, що свідчить про зниження засвоєння віт. D та помірний ризик зниження мінеральної щільності кісткової тканини [40].

При обстеженні 135 дітей та підлітків, хворих на ЦД1 (середній вік $12,1 \pm 3,6$ року) дефіцит віт. D встановлений у 51,9% дітей, у 35,6% – недостатність віт. D, достатнє забезпечення віт. D – лише у 12,6% пацієнтів. Показники сироваткового 25(ОН)D не залежали від тривалості хво-

роби. Не встановлено зв'язку між показником 25(OH)D і показником HbA1c. Серед 30 дітей із ЦД1 у 19 осіб (63,33%) встановлено наявність генотипу A/G поліморфізму гена *VDR*, якому властиве зниження засвоєння віт. D – 17 із цих дітей мали гіповітаміноз D [41].

Встановлення факту наявності гіповітамінозу D при низькорослості, ЦД1 та ожирінні при ДГ, а також наявності тісного взаємозв'язку віт. D та системи ГР/ПЧР-1 є основою для введення препаратів віт. D у комплекс терапії цих ендокринопатій. Так, при зниженні ефективності монотерапії рекомбінантного ГР у пацієнтів із низькорослістю нами запропонована схема комбінованої терапії (препарат рекомбінантного ГР в дозі 0,033 мг/кг на добу та препарат віт. D у вікових дозах 2000-4000 МО/добу залежно від показників віт. D та маси тіла дитини), що призводить до вірогідного прискорення швидкості росту в пацієнтів із низькорослістю як із нормальним, так і з різко зниженим викидом ГР [42-43]. Додавання препарату віт. D (2000 або 3000 МО/добу залежно від маси тіла) при ЦД1 супроводжується зростанням рівня показника сироваткового 25(OH)D, тенденцію до підвищення ПЧР-1 (SDS- ПЧР-1 мінус $0,04 \pm 2,0$ проти мінус $0,46 \pm 1,11$ до лікування) та тенденцію до покращення глікемічного контролю (у 71,4 % дітей) вже після 3 місяців добавки препарату віт. D.

Висновки

Наявність у більшості пацієнтів із низькорослістю, ЦД1, ожирінням на тлі ДГ гіповітамінозу D, достовірних кореляційних зв'язків між віссю ГР/ПЧР-1 та віт. D і BD-ЗБ зумовлюють необхідність враховувати вміст віт. D при діагностиці, лікуванні та моніторингу пацієнтів із визначеними ендокринопатіями. Дослідження поліморфних варіантів TaqI T/C (rs731236), BsmI G/A (rs1544410) та ApaIA/C(rs7975232) гена *VDR* дає змогу оцінити ризик розвитку низькорослості. Комбінована терапія (препарат рекомбінантного ГР + препарат віт. D) призводить до підвищення ефективності ріст-стимулюючої терапії.

Список використаної літератури

- Holick MF, Garabedian M. Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical application. In: Favus MJ. (ed.) Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. DC: American Society for Bone and Mineral Research; 2006. p. 129-36.
- Greulich WW, Pyle SI. Radiological atlas of skeletal development of the hand and wrist (second edition). USA: Pyle Stanford University Press; 1959. 272 p.
- Tanner JM. Growth at adolescence (2nd ed.). Thomas: Springfield, Ill; 1962.
- World Health Organization. WHO child growth standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for height and body mass index-for-age: methods and development. Geneva: WHO Press; 2017. 312 p.
- Ranke MB. Diagnosis of growth hormone deficiency and growth hormone stimulation tests. In: Ranke MB. (ed.). Diagnostics of endocrine function in children and adolescents. Basel: S.Karger AG; 2003. p. 10728. doi: 10.1159/000073547.
- Growth Hormone Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. GH Research Society. J Clin Endocrinol Metab. 2000 Nov;85(11):39903. doi: 10.1210/jcem.85.11.6984.
- Ströhle A. Die aktuellen Empfehlungen des USamerikanischen Institute of Medicine (IOM) für die VitaminD Zufuhr. Eine kritische Würdigung [The updated recommendations of the US Institute of Medicine (IOM) on the intake of vitamin D. A critical appraisal. Med Monatsschr Pharm. 2011 Aug;34(8):2918. German.
- Fletcher D, Faddy M. Confidence intervals for expected abundance of rare species. JABES. 2007; 12(3):315-24. doi: 10.1198/108571107X229322.
- Ryznychuk M, Bolshova O. Involvement of the vitamin D receptor gene in children with growth hormone deficiency. In: 26th European Congress of Endocrinology, 11-14 May 2024, Stockholm, Sweden. Endocrine Abstracts 99 EP26. Bioscientifica; 2024. doi: 10.1530/endoabs.99.EP26.
- Ryznychuk M, Bolshova O, Kvachenyuk D, Sprinchuk N, Malinovska T. Genetic features of children with idiopathic short stature. Wiad Lek. 2023;76(2):320-5. doi: 10.36740/Wied.Lek.202302111.
- Bolshova OV, Ryznychuk MA, Kvachenyuk DA. Analysis of the vitamin D receptor BSMI gene polymorphism in children with growth hormone deficiency. Wiad Lek. 2021;74(3 cz 1):498-503. doi: 10.36740/Wied.Lek.202103121.
- Большова ОВ, Ризничук МО, Кваченюк ДА. Аналіз поліморфного локусу rs1544410 BSMI гена рецептора вітаміну DVDR у дітей із соматотропною недостатністю. In: The driving force of science and trends in its development: Collection of scientific papers «Scientia» with Proceedings of the II International Scientific and Theoretical Conference (Vol. 2), 20 August 2021, Coventry, United Kingdom. Ukraine: Gulyaeva V.M.; 2021. p. 87-9 (Bolshova OV, Ryznychuk MA, Kvachenyuk DA. Analysis of the polymorphic locus rs1544410 BSMI of the vitamin D receptor gene DVDR in children with somatotrophic deficiency. In: The driving force of science and trends in its development: Collection of scientific papers «Scientia» with Proceedings of the II International Scientific and Theoretical Conference (Vol. 2), 20 August 2021, Coventry, United Kingdom. Ukraine: Gulyaeva V.M.; 2021. p. 87-9. Ukrainian). doi: 10.36074/scientia-20.08.2021.
- Bolshova OV, Ryznychuk MO, Kvachenyuk DA. TaqI polymorphism of the vitamin D receptor gene in children with growth hormone deficiency. International Journal of Endocrinology (Ukraine). 2023;19(4):249-53. doi: 10.22141/2224-0721.19.4.2023.1280.
- Ризничук МО, Большова ОВ. Аналіз поліморфізму TaqI гена VDR рецептора вітаміну D у дітей із соматотропною недостатністю. Ендокринологія. 2024;29(1):25-30 (Ryznychuk MO, Bolshova OV. Analysis of vitamin D receptor gene polymorphism TaqI in children with growth hormone deficiency. Endokrynologia. 2024;29(1):25-30. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2024.29-1.25
- Ryznychuk M. Association of vitamin D receptor Apa I rs7975232 polymorphism with growth hormone deficiency in children. In: Abstracts from the 57th European Society of Human Genetics (ESHG) conference: e-posters, 1-4 June 2024, Berlin, Germany. Eur J Hum Genet. 2024;32(Suppl 2):975-6. doi: 10.1038/s41431-024-01733-5.
- Ризничук МО, Кваченюк ДА. Поліморфізм +1245G/T гена *COL1A1* у дітей із дефіцитом гормону росту. Фізіол. журн. 2024;70(5):42-8 (Ryznychuk MO, Kvachenyuk DA. Polymorphism +1245G/T of the *COL1A1* gene in children with growth hormone deficiency. Fiziol Zh. 2024;70(5):42-8. Ukrainian). doi: 10.15407/fz70.05.042.

Фундаментальні дослідження

17. Śledzińska K, Kloska A, Jakóbkiewicz-Banecka J, Landowski P, Oppmann A, Wilczynski S, et al. The role of vitamin D and vitamin D receptor gene polymorphisms in the course of inflammatory bowel disease in children. *Nutrients*. 2024 Jul 13;16(14):2261. doi: 10.3390/nu16142261.
18. Малачкова НВ, Яценко ДА, Людкевич ГП, Шкарупа ВМ. Дослідження значення поліморфізму rs1107946 гена COL1A1 щодо розвитку міопії у дітей Подільського регіону України. *Архів офтальмології України*. 2019;7(1):35-9 (Malachkova NV, Yatsenko DA, Lyudkevych GP, Shkarupa VM. Study of the significance of the rs1107946 polymorphism of the COL1A1 gene in the development of myopia in children of the Podil region of Ukraine. *Archives of Ophthalmology of Ukraine*. 2019;7(1):35-9. Ukrainian). doi: 10.22141/2309-8147.7.1.2019.163004.
19. Большова ОВ, Ризничук МО, Кваченюк ДА, Спринчук НА, Лукашук ІВ, Пахомова ВГ та ін. Оцінка ризику розвитку соматотропної недостатності залежно від розподілу частот алелів і генотипів поліморфного локусу rs1544410 BsmI гена рецептора вітаміну D. *Сучасна педіатрія*. Україна. 2023;1(129):16-22 (Bol'shova OV, Ryznychuk MO, Kvachenjuk DA, Sprynchuk NA, Lukashuk IV, Pakhomova VH et al. Evaluation of the risk of development of growth hormone deficiency depending on the distribution of frequencies alleles and genotypes of the polymorphic locus rs1544410 BsmI of the vitamin D receptor gene. *Modern Pediatrics*. Ukraine. 2023;1(129):16-22. Ukrainian). doi: 10.15574/SP.2023.129.16.
20. Большова ОВ, Ризничук МО, Кваченюк ДА. Участь гена рецептора вітаміну D в ідіопатичній низькорослості. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2023; 19(1):21-6. (Bol'shova OV, Ryznychuk MO, Kvachenjuk DA, The involvement of the vitamin D receptor gene in idiopathic short stature. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2023; 19(1):21-6. Ukrainian). doi: 10.22141/2224-0721.19.1.2023.1236.
21. Большова ОВ, Ризничук МО. Ідіопатична низькорослість: особливості поліморфізму TaqI гена VDR рецептора вітаміну D. *Сучасна педіатрія*. Україна. 2023; 8(136): 14-8 (Bol'shova OV, Ryznychuk MO. Idiopathic short stature: features of the TaqI polymorphism of the vitamin D receptor VDR gene. *Modern Pediatrics*. Ukraine. 2023; 8(136): 14-8. Ukrainian). doi: 10.15574/SP.2023.136.14.
22. Ризничук М, Большова О. Показники росту та вміст вітаміну D у дітей з ідіопатичною низькорослістю залежно від варіантів генотипу поліморфізму TaqI гена VDR. *Міжнародний ендокринологічний журнал (Україна)*. 2024; 20(1): 48-52 (Ryznychuk MO, Bol'shova OV. Growth indicators and vitamin D content in children with idiopathic short stature depending on genotype variants of the TaqI polymorphism of the VDR gene. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2024; 20(1): 48-52. Ukrainian). doi: 10.22141/2224-0721.20.1.2024.1357.
23. Спринчук НА, Большова ОВ. Синдром біологічно неактивного гормону росту – особливості діагностики і лікування. *Ендокринологія*. 2023;28(1):82-9 (Sprynchuk NA, Bol'shova OV. Biologically inactive growth hormone syndrome – features of diagnosis and treatment. *Endokrynologia*. 2023;28(1):82-9. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2023.28-1.82.
24. Ризничук МО. Аналіз показників росту та обміну вітаміну D залежно від поліморфізму +1245G-T гена COL1A1 в дітей із дефіцитом гормону росту. *Ендокринологія*. 2024;29(3): 247-53 (Ryznychuk MO. Analysis of growth parameters and vitamin D metabolism depending on the +1245G-T polymorphism of the COL1A1 gene in children with growth hormone deficiency. *Endokrynologia*. Ukrainian. 2024;29(3):247-53. doi: 10.31793/1680-1466.2024.29-3.247.
25. Tombari S, Amri Y, Hasni Y, Hadj Fredj S, Salem Y, Ferchichi S, et al. Vitamin D status and VDR gene polymorphisms in patients with growth hormone deficiency: A case control Tunisian study. *Heliyon*. 2024 Jul 20;10(14):e34947. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e34947.
26. Спринчук НА, Марушко ЮВ, Маліновська ТМ. Оцінка функції аденогіпофіза та рівня греліну у дітей із синдромом біологічно неактивного гормону росту. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2023;19(8):566-57 (Sprynchuk NA, Marushko YuV, Malinovska TM. Assessment of adenohypophysis function and ghrelin levels in children with biologically inactive growth hormone syndrome. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2023;19(8):566-57. Ukrainian). doi: 10.22141/2224-0721.19.8.2023.1339.
27. Кваченюк ДА. Взаємозв'язок між греліном, вітаміном D, вітаміном D – зв'язуючим глобуліном, паратгормоном, ППЧР-1, гормоном росту, Ht-SDS і кістковим віком у дітей з соматотропною недостатністю. I Міжнародна науково-практична конференція «Globalization of scientific knowledge: international cooperation and integration of sciences», 13.10.2023; Вінниця, Україна – Відень, Австрія. 384-6 (Kvachenjuk DA. The relationship between ghrelin, vitamin D, vitamin D-binding globulin, parathyroid hormone, IHR-1, growth hormone, Ht-SDS and bone age in children with somatotrophic insufficiency. I CISP Conference «Globalization of scientific knowledge: international cooperation and integration of sciences», 13.10.2023; Vinnytsia, Ukraine – Vienna, Austria. p. 384-6).
28. Большова ОВ, Музь НМ, Кваченюк ДА, Ризничук МО. Рівень вітаміну D у дітей з затримкою внутрішньоутробного розвитку на тлі нормосоматотропіємії. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2020;2(16):306. (Bol'shova OV, Muz' NM, Kvachenjuk DA, Ryznychuk MO. Vitamin D levels in children with intrauterine growth retardation on the background of normosomatotropinemia. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2020;2(16):306. Ukrainian). doi: 10.22141/22240721.16.2.2020.201294.
29. Ризничук МО. Вітаміни D та окремі показники росту у дітей із різними формами низькорослості. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2024;23:60-5 (Ryznychuk MO. Vitamin D and individual growth indicators in children with various forms of short stature. *Clinical and experimental pathology*. 2024;23:60-5. Ukrainian). doi: 10.24061/1727-4338.XXIII.2.88.2024.10).
30. Ризничук МО. Статус вітаміну D у дітей із ідіопатичною низькорослістю. *Сучасна педіатрія*. Україна. 2024;5:49-54 (Ryznychuk MO. Vitamin D status in children with idiopathic short stature. *Modern Pediatrics*. Ukraine. 2024;5:49-54. Ukrainian). doi: 10.15574/SP.2024.5(141).4954.
31. Ризничук МО, Кваченюк ДА, Большова ОВ. Дефіцит гормону росту та вітаміну D. *Ендокринологія*. 2024;30(2):155-61 (Ryznychuk MO, Kvachenjuk DA, Bol'shova OV. Growth hormone deficiency and vitamin D. *Endokrynologia*. 2024;30(2):155-61. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2024.30-2.155.
32. Majewska KA, Tchorzewska-Skrobich M, Wais P, Majewski D, Naskręcka M, Kędzia A. Deficient or normal growth hormone secretion in Polish children with short stature: Searching for clinical differences. *Biomedicine*. 2024 Jul 26;12(8):1673. doi: 10.3390/biomedicine12081673.
33. Большова ОВ, Спринчук НА, Кваченюк ДА, Музь НМ, Ризничук МО, Лукашук ІВ, та ін. Взаємозв'язок системи гормон росту/інсуліноподібний чинник росту1 та вітаміну D у дітей із низькорослістю. *Репродуктивна ендокринологія*. 2022;12:358 (Bol'shova OV, Sprynchuk NA, Kvachenjuk DA, Muz' NM, Ryznychuk MO, Lukashuk IV, et al. The relationship between the growth hormone/insulin-like growth factor 1 system and vitamin D in children with short stature. *Reproductive Endocrinology*. 2022;12:358. Ukrainian). doi: 10.18370/23094117.2022.63.3438.
34. Большова ОВ, Кваченюк ДА, Ризничук МО. Система гормон росту/інсуліноподібний чинник росту1 та вміст вітаміну D у дітей із соматотропною недостатністю. *Ендокринологія*. 2023;28(1):6774 (Bol'shova OV, Kvachenjuk DA, Ryznychuk MO. Growth hormone/insulin-like growth factor-1 system and vitamin D content in children with somatotrophic deficiency. *Endokrynologia*. 2023;28(1):6774. Ukrainian). doi: 10.31793/16801466.2023.281.67.
35. Большова ОВ, Музь НМ, Кваченюк ДА, Ризничук МО. Взаємозв'язок стану системи гормон росту/ростові чинники, рівнів вітаміну D та показників зросту у дітей з затримкою внутрішньоутробного розвитку. *Ендокринологія*. 2021;26(1):21-30 (Bol'shova OV, Muz' NM, Kvachenjuk DA, Ryznychuk MO. The relationship between the state of the growth hormone/growth factor system, vitamin D levels, and growth indicators in children with intrauterine growth retardation. *Endokrynologia*. 2021;26(1):21-30. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2021.26-1.21.
36. Большова ОВ, Маліновська ТМ, Спринчук НА, Кваченюк ДА, Лукашук ІВ, Пахомова ВГ, та ін. Вітаміни D, вітаміни D-зв'язуючий білок і паратгормон у дітей і підлітків з ожирінням на тлі дисфункції гіпоталамусу. *Український журнал Перинатологія і Педіатрія*. 2023;2(94):97-105 (Bol'shova OV, Malinovska TM, Sprynchuk NA, Kvachenjuk DA, Lukashuk IV, Pakhomova VH, et al. Vitamin D, vitamin D-binding protein and parathyroid

hormone in children and adolescents with obesity on the background of hypothalamic dysfunction. *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics*. 2023;2(94):97-105. Ukrainian). doi: 10.15574/PP.2023.94.97.

37. Малиновська ТМ, Большова ОВ, Спринчук НА, Лукашук ІВ, Пахомова ВГ, Кваченюк ДА. Взаємозв'язок недостатності вітаміну D і параметрів вуглеводного та ліпідного обміну у підлітків з ожирінням на тлі дисфункції гіпоталамусу. Sur les matériaux de la vi conférence scientifique et pratique internationale «Débats scientifiques et orientations prospectives du développement scientifique» République française «La Fedelta» Ukraine «UKRLOGOS Group» 2024 Paris, République française 1er Mars (Malinovska TM, Bolshova OV, Sprynchuk NA, Lukashuk IV, Pakhomova VG, Kvachenyuk DA. The relationship between vitamin D deficiency and parameters of carbohydrate and lipid metabolism in adolescents with obesity on the background of hypothalamic dysfunction. Sur les matériaux de la vi conférence scientifique et pratique internationale «Débats scientifiques et orientations prospectives du développement scientifique» République française «La Fedelta» Ukraine «UKRLOGOS Group» 2024 Paris, République française 1er Mars, 2024. Ukrainian). doi: 10.36074/logos-01.03.2024.090.
38. Большова ОВ, Малиновська ТМ, Кваченюк ДА, Спринчук НА, Лукашук ІВ, Пахомова ВГ, та ін. Взаємозв'язок ліпідного профілю та вітаміну D у підлітків з ожирінням на тлі дисфункції гіпоталамусу. Фізіологічний журнал. 2025;71(1):13-20 (Bolshova OV, Malinovska TM, Kvachenyuk DA, Sprynchuk NA, Lukashuk IV, Pakhomova VG, et al. The relationship between lipid profile and vitamin D in adolescents with obesity on the background of hypothalamic dysfunction. *Fiziol Zh*. 2025;71(1):13-20. Ukrainian). doi: 10.15407/fz71.01.012.
39. Малиновська ТМ, Большова ОВ, Кваченюк ДА, Спринчук НА, Лукашук ІВ, Пахомова ВГ, та ін. Вітамін D та паратгормон у дітей та підлітків з ожирінням на тлі дисфункції гіпоталамусу. Грааль науки. 2024;(36):492-4 (Malinovska TM, Bolshova OV, Kvachenyuk DA, Sprynchuk NA, Lukashuk IV, Pakhomova VH, et al. Vitamin D and parathyroid hormone in obese children and adolescents with hypothalamic dysfunction. *Grail of Science*. 2024;(36):492-4. Ukrainian). doi: 10.36074/grail-of-science.16.02.2024.085.
40. Малиновська ТМ, Большова ОВ, Спринчук НА, Лукашук ІВ, Пахомова ВГ, Кваченюк ДА. Поліморфізм гена вітаміну D у дітей та підлітків з ожирінням. V International Scientific and Theoretical Conference «Advanced discoveries of modern science: experience, approaches and innovations». Netherlands: Amsterdam. 2024;31-32 (Malinovska TM, Bolshova OV, Sprynchuk NA, Lukashuk IV, Pakhomova VH, Kvachenyuk DA, et al. Vitamin D gene polymorphism in obese children and adolescents. V International Scientific and Theoretical Conference «Advanced discoveries of modern science: experience, approaches and innovations». Netherlands: Amsterdam. 2024;31-32. Ukrainian) doi: 10.36074/scientia-12.07.2024.
41. Малиновська ТМ, Орленко ВЛ, Попова ВВ, Соколова ЛК, Кравченко ВІ, Буддигіна ЮВ. Вітамін D і поліморфізм гена VDR як можливі ланки генетичного патогенезу ожиріння та цукрового діабету у дітей та підлітків. *Ендокринологія*. 2023;28(3): 276-87 (Malinovska TM, Orlenko VL, Popova VV, Sokolova LK, Kravchenko VI, Buldyhina YuV. Vitamin D and VDR gene polymorphism as possible links in the genetic pathogenesis of obesity and diabetes mellitus in children and adolescents. *Endokrynologia*. 2023;28(3):276-87. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2023.28-3.27.
42. Кваченюк ДА, Большова ОВ. Оцінка ефективності комбінованої терапії препаратами рекомбінантного гормону росту та вітаміну D дітей препубертатного віку із соматотропною недостатністю. *Сучасна педіатрія*. Україна. 2023;3(131):31-6 (Bolshova OV, Kvachenyuk DA. Evaluation of the effectiveness of combined therapy with recombinant growth hormone and vitamin D preparations in prepubertal children with somatotrophic insufficiency. *Modern Pediatrics*. Ukraine. 2023;3(131):31-6. Ukrainian). doi: 10.15574/SP.2023.131.31.
43. Большова ОВ, Музь НМ, Кваченюк ДА, Ризничук МО, винахідники; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», патентовласник. Спосіб лікування низькорослості у осіб препубертатного віку із за-

тримкою внутрішньоутробного розвитку. Патент України № 143159. Лютий 24 (Bolshova OV, Muz' NM, Kvachenyuk DA, Ryznychuk MO, inventors; State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», patent owner. Method for treating short stature in prepubertal individuals with intrauterine development delay. Patent of Ukraine.

Список скорочень

Віт. D – вітамін D

ВД-ЗБ – вітамін D-зв'язуючий білок

ГР – гормон росту

ДГ – дисфункція гіпоталамусу

ЗВУР – затримка внутрішньоутробного розвитку

ІПН – ідіопатична низькорослість

ІПЧР-1 – інсуліно-подібний чинник росту-1

СБНГР – синдром біологічно-неактивного гормону росту

СН – соматотропна недостатність

ЦД1 – цукровий діабет 1-го типу

Нt-SDS – коефіцієнт стандартного відхилення показника зросту

25(OH)D – 25-гідроксиколекальциферол

VDR – рецептор вітаміну D

Vitamin D, its receptor gene polymorphism and the growth hormone/growth factor system in children and adolescents with endocrine pathology

O.V. Bolshova, N.A. Sprynchuk, T.M. Malinovska, I.V. Lukashuk, D.A. Kvachenyuk, M.O. Ryznychuk, V.G. Pakhomova, O.A. Vyshnevskaya, O.Ya. Samson

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

Abstract. Hypovitaminosis D was found in 90.44% of children with growth retardation, in 86.00% – with obesity associated with hypothalamic dysfunction, in 87.5% – with type 1 diabetes mellitus (T1DM). There is a close relationship between the growth hormone (GH)/insulin-like growth factor-1 (IGF-1) axis and the content of vit. D and vitamin D-binding protein (VD-BP), which is confirmed by strong/medium correlations between these indicators. An inverse correlation was found between the content of ghrelin and VD-BP and a direct correlation with the basal level of GH, IGF-1. The risk of development is significantly increased: for growth hormone deficiency (GHD) in the presence of VDR gene polymorphisms BsmI G/A; TagI T/C; Apal C/A; for idiopathic short stature – in the presence of allele A of the rs1544410 BsmI locus, allele C of the rs731236 TagI locus; for biologically inactive GH syndrome – in the presence of BsmI A/A and TagI C/C polymorphisms; for Intrauterine growth retardation – in the presence of the pathological variant A/A of the BsmI polymorphism. The most significant changes in lipid fractions, leptin levels, VD-BP, and parathyroid hormone were observed in patients with stage III obesity against the background of the lowest content of 25(OH)D in the blood ($p < 0.05$). Vit. D3 supplementation

Фундаментальні дослідження

is accompanied by a tendency to improve glycemic control in 71.4% of children with T1DM. **Conclusions.** The presence in most patients with short stature, T1DM, obesity on the background of hypothalamic dysfunction as a consequence of hypovitaminosis D, significant correlations between the GH/IGF-1 axis and vit. D and VD-BP determine the need to take into account the content of vit. D in the diagnosis, treatment, and monitoring of patients with certain endocrinopathies. The study of polymorphic variants TaqI T/C (rs731236), BsmI G/A (rs1544410) and ApaI A/C (rs7975232) of the VDR gene allows us to assess the risk of short stature. Combination therapy (rGH + vitamin D) leads to increased efficacy of growth-stimulating therapy.

Keywords: vitamin D, vitamin D receptor gene polymorphism, growth hormone, insulin-like growth factor-1, ghrelin, children and adolescents, short stature, hypothalamic dysfunction, obesity, type 1 diabetes mellitus.

Для цитування: Большова ОВ, Спринчук НА, Маліновська ТМ, Лукашук ІВ, Кваченюк ДА, Ризничук МО, Пахомова ВГ, Вишневіська ОА, Самсон ОЯ. Вітамін D, поліморфізм гена його рецептора та система гормон росту/ростові фактори в дітей та підлітків з ендокринною патологією. Ендокринологія. 2025;30(1):16-24. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-1.16.

Адреса для листування: Большова Олена Василівна; evbolshova@gmail.com; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Большова Олена Василівна, д-рка мед. наук, проф., завідувачка відділу дитячої ендокринної патології, ORCID: 0000-0003-1999-6031; Спринчук Наталія Андріївна, д-рка мед. наук, проф., завідувачка відділення дитячої ендокринної патології, ORCID: 0000-0002-6729-6323; Маліновська Тетяна Миколаївна, канд. мед. наук, провідна наукова співробітниця відділу дитячої ендокринної патології, ORCID: 0000-0002-6534-8433; Лукашук Ірина Вікторівна, канд. мед. наук, наукова співробітниця відділу дитячої ендокринної патології, ORCID: 0000-0001-5850-7988; Кваченюк Дмитро Андрійович, канд. мед. наук, лікар-ендокринолог відділу дитячої ендокринної патології, ORCID: 0000-0002-4670-2716; Ризничук Мар'яна Олександрівна, канд. мед. наук, доцентка кафедри педіатрії та медичної генетики Буковинського державного медичного університету, ORCID: 0000-0002-3632-2138; Пахомова Вікторія Геннадіївна, канд. мед. наук, лікар-ендокринолог відділу дитячої ендокринної патології, ORCID: 0000-0003-0044-4069; Вишневіська Ольга Анатолівна, канд. мед. наук, старша наукова співробітниця відділу дитячої ендокринної патології, ORCID: 0000-0002-8668-8381; Самсон Оксана Ярославівна, канд. мед. наук, старша наукова співробітниця відділу дитячої ендокринної патології, ORCID: 0000-0002-9317-2367.

Особистий внесок: Большова О.В. – концепція роботи, аналіз літератури, аналіз отриманих результатів, написання висновків; Спринчук Н.А. – аналіз літератури, клінічне обстеження пацієнтів; Маліновська Т.М. – клінічне обстеження пацієнтів; Лукашук І.В. – клінічне обстеження пацієнтів; Кваченюк Д.А. – аналіз літератури, статистична обробка отриманих результатів, написання та оформлення статті; Ризничук М.О. – статистична обробка отриманих результатів, аналіз отриманих результатів; Пахомова В.Г. – клінічне

обстеження пацієнтів; Вишневіська О.А. – клінічне обстеження пацієнтів; Самсон О.Я. – клінічне обстеження пацієнтів, аналіз отриманих результатів.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування Національної академії медичних наук України.

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

Стаття: надійшла до редакції 16.02.2025 р.; перероблена 05.03.2025 р.; прийнята до друку 05.03.2025 р.; надрукована 30.03.2025 р.

For citation: Bolshova OV, Sprynchuk NA, Malinovska TM, Lukashuk IV, Kvachenyuk DA, Ryznychuk MO, Pakhomova VG, Vyshnevskaya OA, Samson OYa. Vitamin D, its receptor gene polymorphism and the growth hormone/growth factor system in children and adolescents with endocrine pathology. Endokrynologia. 2025;30(1):16-24. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-1.16.

Correspondence address: Bolshova Olena Vasylivna; evbolshova@gmail.com; State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», Vyshgorodska Str., 69, Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Bolshova Olena Vasylivna, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Head of the Department of Pediatric Endocrine Pathology, ORCID: 0000-0003-1999-6031; Sprynchuk Nataliya Andriyivna, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Chief of Unit of Pediatric Endocrine Pathology, ORCID: 0000-0002-6729-6323; Malinovska Tetyana Mykolayivna, Ph.D., Leading Researcher of the Department of Pediatric Endocrine Pathology, ORCID: 0000-0002-6534-8433; Lukashuk Iryna Viktorivna, Ph.D., Researcher of the Department of Pediatric Endocrine Pathology, ORCID: 0000-0001-5850-7988; Kvachenyuk Dmytro Andriyovych, Ph. D., Endocrinologist of the Department of Pediatric Endocrine Pathology, ORCID: 0000-0002-4670-2716; Ryznychuk Mariana Oleksandrivna – Ph. D., Associate Professor of the Department of Pediatrics and Medical Genetics of Bukovinian State Medical University, ORCID: 0000-0002-3632-2138; Pakhomova Viktoriya Gennadiyivna, Ph. D., Endocrinologist of the Department of Pediatric Endocrine Pathology, ORCID: 0000-0003-0044-4069; Vyshnevskaya Ol'ha Anatoliyivna, Ph. D., Senior Researcher of the Department of Pediatric Endocrine Pathology, ORCID: 0000-0002-8668-8381; Samson Oksana Yaroslavivna, Ph. D., Senior Researcher of the Department of Pediatric Endocrine Pathology, ORCID: 0000-0002-9317-2367.

Personal contribution: Bolshova O.V. – concept of the work, analysis of the literature, analysis of the obtained results, writing of conclusions; Sprynchuk N.A. – analysis of the literature, clinical examination of patients; Malinovska T.M. – clinical examination of patients; Lukashuk I.V. – clinical examination of patients; Kvachenyuk D.A. – analysis of the literature, statistical processing of the obtained results, writing and design of the article; Ryznychuk M.O. – statistical processing of the obtained results, analysis of the obtained results; Pakhomova V.G. – clinical examination of patients; Vyshnevskaya O.A. – clinical examination of patients; Samson O.Ya. – clinical examination of patients, analysis of the obtained results.

Funding: the article was prepared within the budget funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

Declaration of ethics: the authors declare no conflict of interest or financial obligations.

Article: received 16 February 2025; revised 05 March 2025; accepted March 05, 2025; published March 30, 2025.