

Ризничук М.О.

Показники росту та обміну вітаміну D залежно від поліморфізму +1245 G>T гена COL1A1 у дітей з ідіопатичною низькорослістю

Буковинський державний медичний університет,
м. Чернівці, Україна

Ryznychuk M.O.

Indices of growth and vitamin D metabolism in relation to the +1245G>T polymorphism of the COL1A1 GENE in children with idiopathic short stature

Bukovinian State Medical University,
Chernivtsi, Ukraine

rysnichuk.mariana@gmail.com

Вступ

Останніми десятиліттями з'явилася значна кількість доклінічних і клінічних досліджень, які повідомляють про потенційні корисні для здоров'я властивості вітаміну D (далі – віт. D) [1–5]. Багато досліджень показують позитивний вплив віт. D на різні системи людського організму [4; 6; 7]. Навіть більше, існує безліч досліджень, що повідомляють про поширеність дефіциту та недостатності віт. D у здорових людей, а також у пацієнтів із деякими патологіями [7–12].

Класична функція віт. D полягає в регуляції гомеостазу кальцію та фосфору, тим самим забезпечує збалансування метаболізму кісток, тобто врівноваження процесів резорбції кістки та кісткоутворення. Окрім того, відомо про вплив його на проліферацію клітин, диференціацію й апоптоз у багатьох тканинах, зокрема й багато видів раку, як-от шкіри, молочних залоз, простати або товстої кишки [4; 13–17]. Біологічні ефекти кальцитріолу зазвичай опосередковуються за допомогою його зв'язування з рецептором віт. D (далі – VDR). Надалі комплекс зв'язується з елементами, чутливими до віт. D, у регуляторній ділянці окремих генів [18]. Відомо, що майже всі тканини і клітини організму мають VDR, деякі з них містять ферментативний апарат для перетворення первинної циркулюючої форми 25(OH)D на його активну форму 1,25(OH)₂D, що відкриває нові уявлення про функцію даного вітаміну [11; 14].

Ідіопатична низькорослість (далі – ІПН) зазвичай визначається в дітей за належного рівня гормону росту (далі – ГР) (нормальний рівень ГР після тестів із навантаженням), зі зростом <2 сигм для віку, статі й етнічної групи, за відсутності хромосомних, системних, ендокринних захворювань або дефіцитів поживних речовин, з нормальною вагою та довжиною тіла при народженні, гармонійним малим зростом без психосоціальних проблем і з належним харчуванням [19; 20].

Ген колагену типу 1 альфа 1 (далі – COL1A1) є одним із генів, які відповідають за міцність і гнучкість кісток, отже, впливають на ріст дитина. Цей ген кодує білковий ланцюг колагену типу I, який становить 90% органічного матриксу кістки, відіграє важливу роль у мінералізації кісток і їх гнучкості [21]. Існують дослідження щодо асоціації між COL1A1 із мінеральною щільністю кісток та наявністю остеопорозу. Одним із найбільш вивчених одонуклеотидних поліморфізмів (далі – SNP) є сайт зв'язування фактора транскрипції Sp1 rs1800012 (+1245 G > T), розташований у першому інтроні гена COL1A1, важливого регіоні в регуляції транскрипції колагену [22]. Виявлено, що даний поліморфізм у гені COL1A1 впливає на міцність кісток завдяки зміні спорідненості зв'язування з фактором транскрипції Sp1. Наявність алелі T призводить до аномального виробництва ланцюга колагену α1 порівняно з ланцюгом колагену α2, що має несприятливий вплив на склад і механічну міцність кісток [22].

Метою дослідження є вивчення вітамін D-статусу й ауксологічних показників у дітей з ідіопатичною низькорослістю залежно від поліморфізму +1245 G>T гена COL1A1.

Об'єкт і методи дослідження

Проведено клінічне та генетичне обстеження 35 дітей з ідіопатичною низькорослістю, які перебували на лікуванні в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України».

У дослідженні враховано: стать і вік пацієнта, антропометричні дані, рівень віт. D у крові (набір пацієнтів улітку не проводився), кістковий вік, рівні ГР на тлі стимуляційних тестів (клонідином, інсуліном), ІПЧР-1, загального й іонізованого кальцію та фосфору у крові. Середній вік дітей (28 хлопчиків, 7 дівчат), включених у дослідження, становив 10,86 ± 3,15 року. Середнє відставання у зрості становило мінімум 2,34

($\pm 0,85$) SDS. На момент дослідження всі діти перебували у стані еутиреозу. У дослідження були включені пацієнти, які не отримували препарати кальцію та вітаміну D ≥ 6 місяців перед проведенням дослідження.

Проведено визначення поліморфізму +1245 G>T (rs1800012) гена *COL1A1*. Геномну ДНК для молекулярно-генетичного дослідження виділяли з периферійної крові за допомогою комерційної тест-системи “Quick-DNA™ Universal Kit” (Zymo Research, США). Для визначення поліморфних варіантів +1245G/T (rs1800012) гена *COL1A1* використовували метод полімеразної ланцюгової реакції (далі – ПЛР) із наступним аналізом поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів (далі – ПДРФ) за модифікованими протоколами з олігонуклеотидними праймерами виробництва Metabion (Німеччина) та комерційним набором DreamTaqGreen PCR MasterMix (Thermo Scientific, США).

Пробірки з готовою ампліфикаційною сумішшю переносили в ампліфікатор “FlexCyclerBU” (Analytik Jena, Німеччина) для забезпечення відповідного температурного режиму полімеразної ланцюгової реакції.

Амплікони підлягали гідролітичному розщепленню за допомогою відповідних ендонуклеаз рестрикції виробництва Thermo Scientific (США) з дотриманням температурних умов виробника.

Стан рестрикційних фрагментів генів аналізували в агарозному гелі (Clever Scientific, Великобританія) з додаванням бромистого етидію як барвника. Для оцінки молекулярної маси використовували маркер GeneRuler 50 bpDNA Ladder (Thermo Scientific, США). Візуалізували розподіл фрагментів у гелі методом горизонтального електрофорезу (Multi Sub Midi, Cleaver Scientific Ltd) та здійснювали фотофіксацію (рис. 1).

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 *TT*. Якщо під дією ендонуклеази рестрикції фрагмент залишався незмінним (260 п.н.), рееструвався генотип *GG*. Рестрикційні

фрагменти ДНК з молекулярною вагою 260 та 242 п.н., що спостерігалися водночас, вказували на генотип *GT* (рис. 1).

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 рр.). Комісія з біомедичної етики ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України» від 20 червня 2024 р., протокол № 11, порушень моральних і правових норм під час дослідження не виявила. Була отримана інформована згода учасників та їхніх батьків.

Результати дослідження та їх обговорення

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

Встановлено, що найбільша кількість дітей були носіями гомозиготної алелі G/G (65,71%), гомозигота за алеллю T/T – виявлена одна особа (2,86%), гетерозиготи за алелями T/G – 31,43%.

Найбільше відставання в рості спостерігали за гомозиготного генотипу G/G, на другому місці були носії гомозиготи T/T, діти-гетерозиготи за алелями T/G мали найменше відставання у зрості серед усіх пацієнтів із ІПН.

Базальний рівень ГР був низьким у всіх досліджуваних групах незалежно від генотипу, але найнижчим був у носія гомозиготного генотипу T/T. Рівень гормону росту (ГР) після стимуляційної проби із клонідиному всіх досліджуваних був вище 10 нг/мл, тобто відповідав нормі.

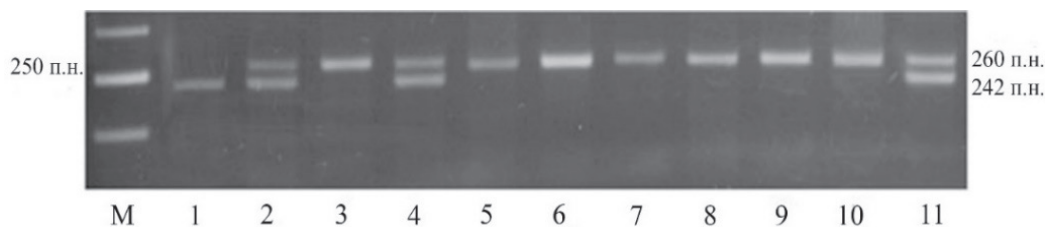


Рис. 1. Електрофореграма розподілу рестрикційних фрагментів поліморфізму +1245G/T (rs1800012) гена *COL1A1*.

- М – маркер молекулярної ваги,
- зразки 3, 5–10 – генотип *GG*,
- зразки 2, 4, 11 – генотип *GT*,
- зразок 1 – генотип *TT*

Аналіз деяких показників у дітей із дефіцитом гормону росту залежно від поліморфізму +1245G/T (rs1800012) гена COL1A1

Показники	Референтні значення	Генотип		
		+1245G/T (rs1800012) COL1A1		
		T/T	T/G	G/G
Кількість	35	1	11	23
SDS зросту		-2,15 ± 0,00	-2,03 ± 0,47	-2,27 ± 0,50
Базальний рівень ГР, нг/мл	0,05–14,9	0,13 ± 0,00	0,60 ± 0,05	0,65 ± 0,03
Рівень ГР після стимуляційної проби із клонідином, нг/мл	Вище 10 – норма; 5–7 нг/мл – повний дефіцит ГР, 7–10 нг/мл – частковий дефіцит ГР	10,90 ± 0,00	12,72 ± 1,33	14,66 ± 1,25
Інсуліноподібний чинник росту –1, нг/мл	Дівчатка: 7–10 р.: 80–233; 10–12 р.: 96–545. Хлопчики: 7–10 р.: 55–222; 10–12 р.: 95–315.	248,00 ± 0,00	167,10 ± 10,43	142,43 ± 11,22
25(OH)D, нмоль/л	<50 – дефіцит; 50,1 до 74,9 – недостатність; >75 – норма.	70,30 ± 0,00	46,38 ± 3,43	55,20 ± 4,72
Рівень фосфору сироватки крові, ммоль/л	1,26–1,94	1,88 ± 0,00	1,46 ± 0,18	1,47 ± 0,18
Рівень загального кальцію сироватки крові, ммоль/л	2,19–2,69	2,41 ± 0,00	2,45 ± 0,09	2,43 ± 0,05
Рівень іонізованого кальцію сироватки крові, ммоль/л	1,09–1,35	1,18 ± 0,00	1,22 ± 0,05	1,22 ± 0,04

Примітки: рівень значущості між показниками не виявлено.

Рівень ППЧР-1 у досліджуваних осіб був нормальним, але найнижчий його рівень був у пацієнтів із наявністю гетерозиготного поліморфізму T/G.

Дефіцит віт. D встановлено в дітей-гетерозигот T/G, недостатність віт. D спостерігали в дітей-гомозигот T/T та G/G, що може впливати на швидкість росту дітей із ПН. Незважаючи на дефіцит/недостатність віт. D в організмі наших пацієнтів, рівні загального й іонізованого кальцію та фосфору були в межах вікових норм, що вказує на збереження компенсаторних механізмів організму та вимивання кальцію та фосфору з кісткової тканини.

Комбінація двох ланцюгів колагену типу I, що продукується геном COL1A1, ланцюги pro-alpha1, ланцюг pro-alpha2, що продукується геном COL1A2, призводять до утворення поперечних зв'язків та міцних і жорстких триланцюгових молекул, які зміцнюють кісткову тканину. Однонуклеотидний поліморфізм у першому інтроні (G>T) гена COL1A1 може змінювати амінокислотну послідовність ланцюга pro-alpha 1, утворюючи триланцюговий незрілий колаген типу I, який погіршує мікроархітектуру кістки та, у свою чергу, призводить до підвищеної ламкості кісток [23]. Колаген типу I альфа 1 (COL1A1) є одним із найвідоміших генів-кандидатів, який часто асоціюється з остеопорозом у різних спільнотах і популяціях [24–26].

S.F. Grant et al. описали поліморфізм у першому інтроні COL1A1, заміщення гуаніну на тимідин (G → T), який впливає на одну з ділянок зв'язування фактора транскрипції Sp1. Це збільшує утворення білка колагену типу I альфа 1 у кістковій матриці в носіїв алелі T [27]. Дана алель пов'язана з низькою мінеральною щільністю кісток, остеопорозом і підвищеним ризиком переломів [28].

Метааналіз 26 досліджень підтвердив зв'язок алелі T поліморфізму +1245 G>T з помірним зниженням мінеральної щільності кісток та значним ризиком остеопоротичних переломів [25; 29]. M. Bustamante et al. повідомили, що поліморфізми COL1A1 – 1997 G>T та 1245 G>T пов'язані зі зниженою мінеральною щільністю кісток поперекового відділу хребта [30].

У нашому дослідженні показано, що діти гетерозиготи T/G мають дефіцит віт. D, що може бути однією із причин порушення мінералізації кістки та розвитку остеопорозу в подальшому житті. Гомозигота T/T має найнижчий рівень базального ГР та недостатність віт. D, що теж впливає на структуру кісток та синтез колагену. Ці припущення потребують подальшого вивчення.

Перспективи подальших досліджень

Планується провести дослідження вітамін D-статусу й аукологічних показників у дітей із дефіцитом

гормону росту залежно від поліморфізму +1245 G>T гена *COL1A1*.

гомозиготи за алелями T/T становили 2,86%, гетерозиготи за алелями T/G – 31,43%.

Висновки

Значна кількість дітей з ідіопатичною низькорослістю (65,71%) мають гомозиготний генотип G/G поліморфізму +1245G/T (rs1800012) гена *COL1A1*,

Гіповітаміноз D траплявся в усіх дітей з ідіопатичною низькорослістю: дефіцит – у дітей із гетерозиготним генотипом T/G ($46,38 \pm 3,43$ нмоль/л), а недостатність вітаміну D – у носіїв гомозиготних генотипів, а саме: генотипу T/T ($70,30 \pm 0,00$ нмоль/л) та гомозиготного генотипу G/G ($55,20 \pm 4,72$ нмоль/л).

Література

- Harrison SR, Li D, Jeffery LE, Raza K, Hewison M. Vitamin D, Autoimmune Disease and Rheumatoid Arthritis. *Calcif Tissue Int.* 2020 Jan; 106 (1): 58–75. DOI: 10.1007/s00223-019-00577-2.
- Grant WB. Review of Recent Advances in Understanding the Role of Vitamin D in Reducing Cancer Risk: Breast, Colorectal, Prostate, and Overall Cancer. *Anticancer Res.* 2020 Jan; 40 (1): 491–499. DOI: 10.21873/anticancer.13977.
- Garfinkel RJ, Dilisio MF, Agrawal DK. Vitamin D and Its Effects on Articular Cartilage and Osteoarthritis. *Orthop J Sports Med.* 2017 Jun 20; 5 (6): 2325967117711376. DOI: 10.1177/2325967117711376.
- Feldman D, Krishnan AV, Swami S, Giovannucci E, Feldman BJ. The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression. *Nat Rev Cancer.* 2014 May; 14 (5): 342–57. DOI: 10.1038/nrc3691.
- Wacker M, Holick MF. Vitamin D – effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients.* 2013 Jan 10; 5 (1): 111–48. DOI: 10.3390/nu5010111.
- Wang TJ. Vitamin D and Cardiovascular Disease. *Annu Rev Med.* 2016; 67: 261–72. DOI: 10.1146/annurev-med-051214-025146.
- Maier GS, Weissenberger M, Rudert M, Roth KE, Horas K. The role of vitamin D and vitamin D deficiency in orthopaedics and traumatology-a narrative overview of the literature. *Ann Transl Med.* 2021 Jun; 9 (11): 942. DOI: 10.21037/atm-21-779.
- Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev EndocrMetabDisord.* 2017 Jun; 18 (2): 153–165. DOI: 10.1007/s11154-017-9424-1.
- Michelson JD, Charlson MD. Vitamin D Status in an Elective Orthopedic Surgical Population. *Foot Ankle Int.* 2016 Feb; 37 (2): 186–91. DOI: 10.1177/1071100715609054.
- Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Eisman JA, El-Hajj Fuleihan G, Josse RG, Lips P, Morales-Torres J. IOF Committee of Scientific Advisors (CSA) Nutrition Working Group. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int.* 2009 Nov; 20 (11): 1807–20. DOI: 10.1007/s00198-009-0954-6.
- Maier GS, Jakobs P, Roth KE, Kurth AA, Maus U. Is there an epidemic vitamin D deficiency in German orthopaedic patients? *ClinOrthopRelat Res.* 2013 Sep; 471 (9): 3029–35. DOI: 10.1007/s11999-013-2996-5.
- Maier GS, Horas K, Seeger JB, Roth KE, Kurth AA, Maus U. Vitamin D insufficiency in the elderly orthopaedic patient: an epidemic phenomenon. *IntOrthop.* 2015 Apr; 39 (4): 787–92. DOI: 10.1007/s00264-014-2519-3.
- Peng X, Hawthorne M, Vaishnav A, St-Arnaud R, Mehta RG. 25-Hydroxyvitamin D3 is a natural chemopreventive agent against carcinogen induced precancerous lesions in mouse mammary gland organ culture. *Breast Cancer Res Treat.* 2009 Jan; 113 (1): 31–41. DOI: 10.1007/s10549-008-9900-0.
- Cross HS, Lipkin M, Kállay E. Nutrients regulate the colonic vitamin D system in mice: relevance for human colon malignancy. *J Nutr.* 2006 Mar; 136 (3): 561–4. DOI: 10.1093/jn/136.3.561.
- Rohan JN, Weigel NL. 1 α , 25-dihydroxyvitamin D3 reduces c-Myc expression, inhibiting proliferation and causing G1 accumulation in C4-2 prostate cancer cells. *Endocrinology.* 2009 May; 150 (5): 2046–54. DOI: 10.1210/en.2008-139.5
- Ebert R, Schütze N, Adamski J, Jakob F. Vitamin D signaling is modulated on multiple levels in health and disease. *Mol Cell Endocrinol.* 2006 Mar 27; 248 (1–2): 149–59. DOI: 10.1016/j.mce.2005.11.039.
- Klotz B, Mentrup B, Regensburger M, Zeck S, Schneidereit J, Schupp N, Linden C, Merz C, Ebert R, Jakob F. 1,25-dihydroxyvitamin D3 treatment delays cellular aging in human mesenchymal stem cells while maintaining their multipotent capacity. *PLoS One.* 2012; 7 (1): e29959. DOI: 10.1371/journal.pone.0029959.
- Horas K, Maier G, Jakob F, Maus U, Kurth A, Jakuscheit A, Rudert M, Holzapfel BM. High Prevalence of Vitamin D Deficiency in Patients with Bone Tumors. *Cancer Invest.* 2017 Sep 14; 35 (8): 562–568. DOI: 10.1080/07357907.2017.1351985.
- Rapaport R, Wit JM, Savage MO. Growth failure: “idiopathic” only after a detailed diagnostic evaluation. *Endocr Connect.* 2021 Mar; 10 (3): R125 – R138. DOI: 10.1530/EC-20-0585.
- Ungureanu MC, Hrisca A, Caba L, Teodoriu L, Bilha S, Preda C, Leustean L. *SHOX* Deletion and Idiopathic Short Stature: What Does the Clinician Need to Know? Case Series Report. *Diagnostics (Basel).* 2022 Dec 29; 13 (1): 105. DOI: 10.3390/diagnostics13010105.
- Erdogan MO, Yıldız H, Artan S, Solak M, Taşcıoğlu F, Dündar U, Eser B, Colak E. Association of estrogen receptor alpha and collagen type I alpha 1 gene polymorphisms with bone mineral density in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2011 Apr; 22 (4): 1219–25. DOI: 10.1007/s00198-010-1312-4.
- Hubacek JA, Weichetova M, Bohuslavova R, Skodova Z, Adámkova V, Stepan JJ. Genetic polymorphisms of TGF-beta, PAI-1, and COL1A-1, and determination of bone mineral density in Caucasian females. *Endocr Regul.* 2006 Sep; 40 (3): 77–81.
- Ralston SH, de Crombrughe B. Genetic regulation of bone mass and susceptibility to osteoporosis. *Genes Dev.* 2006 Sep 15; 20 (18): 2492–506. DOI: 10.1101/gad.1449506.
- Soibam D, Singh TA, Nandy P, Dewan SK, Baruah A. Sp1 Binding Site Polymorphism at COL1A1 Gene and Its Relation to Bone Mineral Density for Osteoporosis Risk Factor Among the Sikkimese Men and Women of Northeast India. *Indian J ClinBiochem.* 2019 Apr; 34 (2): 230–233. DOI: 10.1007/s12291-017-0728-4.

25. Mann V, Hobson EE, Li B, Stewart TL, Grant SF, Robins SP, Aspden RM, Ralston SH. 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/JCI10347.
26. Mann V, Ralston SH. Meta-analysis of COL1A1 Sp1 polymorphism in relation to bone mineral density and osteoporotic fracture. *Bone.* 2003 Jun; 32 (6): 711–7. DOI: 10.1016/s8756-3282(03)00087-5.
27. Grant SF, Reid DM, Blake G, Herd R, Fogelman I, Ralston SH. Reduced bone density and osteoporosis associated with a polymorphic Sp1 binding site in the collagen type I alpha 1 gene. *Nat Genet.* 1996 Oct; 14 (2): 203–5. DOI: 10.1038/ng1096-203.
28. Yazdanpanah N, Rivadeneira F, van Meurs JB, Zillikens MC, Arp P, Hofman A, van Duijn CM, Pols HA, Uitterlinden AG. The 1997 G/T and Sp1 polymorphisms in the collagen type I alpha 1 (COL1A1) gene in relation to changes in femoral neck bone mineral density and the risk of fracture in the elderly: the Rotterdam study. *Calcif Tissue Int.* 2007 Jul; 81 (1): 18–25. DOI: 10.1007/s00223-007-9033-1.
29. Zhang LQ, Liu H, Huang XF. Relation of JAGGED 1 and collagen type 1 alpha 1 polymorphisms with bone mineral density in Chinese postmenopausal women. *Int J ClinExpPathol.* 2014 Sep 15; 7 (10): 7142–7.
30. Bustamante M, Nogués X, Enjuanes A, Elosua R, García-Giralt N, Pérez-Edo L, Cáceres E, Carreras R, Mellibovsky L, Balcells S, Díez-Pérez A, Grinberg D. COL1A1, ESR1, VDR and TGFB1 polymorphisms and haplotypes in relation to BMD in Spanish postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2007 Feb; 18 (2): 235–43. DOI: 10.1007/s00198-006-0225-8.

Мета: вивчення вітаміну D-статусу й ауксологічних показників у дітей з ідіопатичною низькорослістю залежно від поліморфізму +1245G>T гена *COL1A1*.

Матеріали та методи. Проведено клінічне та генетичне обстеження 35 дітей з ідіопатичною низькорослістю, які перебували на лікуванні в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України». Визначення поліморфізму +1245 G > T (rs1800012) гена *COL1A1* проводили за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції з наступним аналізом довжини рестрикційних фрагментів, за виявлення їх шляхом електрофорезу в агарозному гелі. Результати дослідження були статистично проаналізовані у програмі “Excel”.

Результати. Найбільше відставання в рості спостерігали за гомозиготного генотипу G/G, на другому місці була гомозигота T/T, діти-гетерозиготи за алелями T/G мали найменше відставання у зрості серед усіх пацієнтів з ідіопатичною низькорослістю.

Базальний рівень гормону росту був низьким у всіх досліджуваних групах незалежно від генотипу, але найнижчим був у носія гомозиготного генотипу T/T. Рівень гормону росту після стимуляційної проби із клонідином у всіх досліджуваних був вище 10 нг/мл, тобто відповідав нормі.

Рівень ППЧР-1 у досліджуваних осіб був нормальним, але найнижчий його рівень був у пацієнтів із наявністю гетерозиготного поліморфізму T/G.

Висновки. Значна кількість дітей з ідіопатичною низькорослістю (65,71%) мають гомозиготний генотип G/G поліморфізму +1245 G/T (rs1800012) гена *COL1A1*, гомозигота за алелями T/T становила 2,86%, гетерозиготи за алелями T/G – 31,43%.

Гіповітаміноз D траплявся в усіх дітей з ідіопатичною низькорослістю: дефіцит – у дітей із гетерозиготним генотипом T/G ($46,38 \pm 3,43$ нмоль/л), а недостатність вітаміну D – у носіїв гомозиготних генотипів, а саме: генотипу T/T ($70,30 \pm 0,00$ нмоль/л) та гомозиготного генотипу G/G ($55,20 \pm 4,72$ нмоль/л).

Ключові слова: ідіопатична низькорослість, діти, поліморфізм +1245 G/T (rs1800012) гена *COL1A1*, розподіл генотипів.

Purpose: the aim of our study was to investigate vitamin D status and auxological parameters in children with idiopathic short stature in relation to the +1245G>T polymorphism of the *COL1A1* gene.

Materials and methods. A clinical and genetic study of 35 children with idiopathic short stature treated at the V.P. Komisarenko State Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine was performed. Determination of the +1245 G > T (rs1800012) polymorphism of the *COL1A1* gene was performed using the polymerase chain reaction method, followed by analysis of the length of restriction fragments detected by agarose gel electrophoresis. The results of the study were statistically analyzed in Excel.

Results. The greatest growth retardation was observed in the homozygous G/G genotype, followed by the T/T homozygote, and children heterozygous for the T/G alleles had the least growth retardation among all patients with ISS.

Basal GH levels were low in all study groups regardless of genotype, but were lowest in carriers of the T/T homozygous genotype. Growth hormone (GH) levels after stimulation with clonidine were above 10 ng/ml in all subjects, i.e. in line with the norm.

The level of HDI-1 in the study subjects was normal, but its lowest level was found in patients with the presence of the heterozygous T/G polymorphism.

Conclusions. A significant number of children with idiopathic short stature (65,71%) have a homozygous G/G genotype of the +1245 G/T polymorphism (rs1800012) of the *COL1A1* gene, homozygotes for T/T alleles were 2,86% and heterozygotes for T/G alleles were 31,43%.

Hypovitaminosis D occurred in all children with idiopathic short stature: deficiency – in children with heterozygous T/G genotype ($46,38 \pm 3,43$ nmol/L), and vitamin D insufficiency – in carriers of homozygous genotypes, namely T/T genotype ($70,30 \pm 0,00$ nmol/L) and homozygous G/G genotype ($55,20 \pm 4,72$ nmol/L).

Key words: Idiopathic short stature, children, +1245 G/T (rs1800012) polymorphism of the *COL1A1* gene, genotype distribution.

Відомості про автора

Ризничук Мар'яна Олександрівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри педіатрії та медичної генетики Буковинського державного медичного університету; пл. Театральна, 2, м. Чернівці, Україна, 58002.
gysnichuk.mariana@gmail.com, ORCID ID 0000-0002-3632-2138

Стаття надійшла до редакції 24.07.2024

Дата першого рішення 29.07.2024

Стаття подана до друку 12.09.2024