

Тези XVIII науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасна дитяча ендокринологія» 30 квітня — 1 травня 2026 р., Чернівці*

DOI: <http://doi.org/10.30978/UJPE2026-2-41>

Генотиповий розподіл поліморфізмів BsmI, TaqI, ApaI гена *VDR* і гена *COL1A1 + 1245G/T* та його зв'язок із вітаміном D, гормоном росту та інсуліноподібним фактором росту-1 у дітей із низькорослістю

Д.А. Кваченюк

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», Київ

Genotypic distribution of polymorphisms BsmI, TaqI, ApaI of the *VDR* gene and *COL1A1 + 1245G/T* gene, and their association with vitamin D, growth hormone, and insulin-like growth factor-1 in children with short stature

D.A. Kvacheniuk

SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», Kyiv

Поліморфізми гена рецептора вітаміну D (*VDR*) (N.F.H. Rosli, 2025) і гена колагену 1-го типу *COL1A1* (Y. Ohata та співавт., 2019) асоційовані з багатьма ендокринними, автоімунними, онкологічними та серцево-судинними захворюваннями. Ген *VDR*, який регулює плейотропні ефекти вітаміну D важливий для росту людини, оскільки він опосередковує метаболічні шляхи, фосфорно-кальцієвий гомеостаз, які впливають на ріст (M. Ruznychuk та співавт., 2023). Зв'язок між генетичними варіантами генів *VDR* і *COL1A1* та порушенням росту в дітей не зовсім зрозумілий. Не можна виключити участь поліморфізмів BsmI та TaqI гена *VDR* і гена *COL1A1* в етіопатогенезі патології росту в дитячому віці (S. Alharazuta співавт., 2023; A. Wysoczańska-Klaczynska та співавт., 2018).

Мета роботи — оцінити генотипові особливості дітей із низькорослістю, а саме дослідити частоту різних генотипів поліморфних локусів (rs1544410) BsmI, (rs731236) TaqI, (rs7975232) ApaI гена *VDR* і поліморфізму гена *COL1A1 + 1245G/T* (rs1800012) та їхній можливий зв'язок із рівнем вітаміну D, гормоном росту та інсуліноподібним фактором росту-1 у пацієнтів із соматотропною недостатністю (СН) та ідіопатичною низькорослістю (ІН).

Матеріали та методи. У відділенні дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України» нами було проведено обстеження 50 дітей із низькорослістю. Методи дослідження: клінічні, антропометричні, біохімічні, імуноферментні, імунохемілюмінесцентні, спектрометричні, радіоімуннологічні, генетичні, молекулярно-генетичні, інструментальні та статистичні. Визначення аукологічних показників та стимульованого рівня гормона росту (ГР) проводили за стандартними методиками відповідно до міжнародних протоколів. Вміст 25(ОН)D у сироватці крові визначали іму-

* Продовження. Початок у № 1, 2026. С. 65—72.

Таблиця

Частота генотипів поліморфізмів VDR (BsmI, TaqI, ApaI) і COL1A1 у дітей із соматотропною недостатністю та ідіопатичною низькорослістю

| Генотип | Соматотропна недостатність (n = 28) | Ідіопатична низькорослість (n = 22) | Разом |
|-----------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------|
| <i>VDR BsmI</i> | | | |
| GA | 15 (53,57 %) | 13 (59,09 %) | 28 (56,0 %) |
| GG | 7 (25,0 %) | 2 (9,09 %) | 9 (18,0 %) |
| AA | 6 (21,43 %) | 7 (31,82 %) | 13 (26,0 %) |
| <i>VDR TaqI</i> | | | |
| TC | 17 (60,71 %) | 17 (77,27 %) | 34 (68,0 %) |
| TT | 7 (25,0 %) | 2 (9,09 %) | 9 (18,0 %) |
| CC | 4 (14,29 %) | 3 (13,64 %) | 7 (14,0 %) |
| <i>VDR ApaI</i> | | | |
| AC | 20 (71,43 %) | 14 (63,64 %) | 34 (68,0 %) |
| CC | 1 (3,57 %) | 1 (4,55 %) | 2 (4,0 %) |
| AA | 7 (25,0 %) | 7 (31,81 %) | 14 (28,0 %) |
| <i>COL1A1</i> | | | |
| GG | 15 (53,57 %) | 15 (68,18 %) | 30 (60,0 %) |
| TT | 2 (7,14 %) | - | 2 (4,0 %) |
| GT | 11 (39,29 %) | 7 (31,82 %) | 18 (36,0 %) |

нохемілюмінесцентним методом на мікрочастинках (Abbott, США). Оцінювання результатів здійснювали відповідно до рекомендацій Міжнародного товариства ендокринологів (International Society of Endocrinologists, 2011). Вміст BD-ЗБ визначали за допомогою імуноферментного аналізу стандартним комерційним набором «Elabscience Biotechnology Co.,Ltd» (США). Рівні ГР та інсуліноподібного фактора росту-1 (ІПЧР1) у плазмі крові визначали шляхом хемілюмінесцентного імуноаналізу з використанням наборів Immulite 2000Х3і (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 паратгормона визначали за допомогою імуноферментного аналізу стандартним комерційним набором Monobind (США). Для визначення поліморфних варіантів TaqI T/C (rs731236), BsmI G/A (rs1544410) та ApaI A/C (rs7975232) гена *VDR* і +1245G/T (rs1800012) гена *COL1A1* 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). Статистичне опрацювання отриманих даних здійснювалося 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—Вілка. Нормально розподіленими вважалися ряди, в яких критерій Шапіро—Вілка був вище 0,05, а критерій Колмогорова—Смирнова не нижче нижньої межі вірогідності, яка становила 0,200. Статистичне опрацювання результатів молекулярно-генетичного дослідження проводили за допомогою статистичних програм Microsoft Excel.

Результати. Установлено, що в дітей із низькорослістю були наявні всі три поліморфізми гена *VDR* і поліморфізм (rs1800012) *COL1A1*+1245G/T (таблиця).

У більшості пацієнтів із СН при поліморфізмі гена *VDR* BsmI та гена *COL1A1* траплявся алель G (78,57 і 92,86 % відповідно). При поліморфізмі BsmI носіями генотипу GA були 53,57 % обстежених, генотипу GG – 25,0 %; при *COL1A* носіями генотипу GG були 53,57 % осіб, генотипу GT – 39,29 %. При поліморфізмі ApaI домінував генотип AC (71,43 %). Варто уваги, що в усіх пацієнтів із СН і генотипом GG у поліморфізмі BsmI зареєстровано поєднання лише з генотипом TT у поліморфізмі TaqI. Така сама ситуація спостерігалась і в пацієнтів з ІН. Інші генотипи поліморфізмів *VDR* поєднувалися в різних комбінаціях. Алель GG BsmI та TT TaqI частіше траплялися в пацієнтів із СН, ніж у пацієнтів з ІН (25,0 і 9,09 % відповідно). У пацієнтів із СН частіше виявляли варіант генотипу AC ApaI порівняно з особами з ІН (71,43 та 61,64 % відповідно). У пацієнтів із СН рідше траплявся варіант генотипу GG при *COL1A*, ніж у пацієнтів з ІН (53,57 та 68,18 % відповідно).

Гіповітаміноз D був наявний у всіх дітей із низькорослістю: дефіцит при генотипах GG BsmI ($(45,59 \pm 9,63)$ нмоль/л), TT при поліморфізмі TaqI ($(45,59 \pm 9,63)$ нмоль/л), GT при поліморфізмі COL1A ($(49,09 \pm 6,996)$ нмоль/л); недостатність — за наявності інших генотипів (від $(52,29 \pm 3,98)$ нмоль/л при генотипі AC ApaI до $(68,25 \pm 9,74)$ нмоль/л при генотипі CC TaqI). Установлена різниця за рівнем вітаміну D між генотипами GG і GA поліморфізму BsmI гена VDR ($p < 0,7$). За наявності алеля TT TaqI гена VDR нижчий рівень 25(OH)D ($< 50,0$ нмоль/л) траплявся вірогідно частіше (точний критерій Фішера — 0,030; $p < 0,05$, критерій Крамера — 0,348). Наявність генотипу AC ApaI у дитини з низькорослістю також підвищувала (у 8,43 разу) шанси виявити низький рівень вітаміну D.

Найвиразніше відставання в рості спостерігали в дітей із СН та гомозиготними генотипами: GG та AA VDR BsmI ($-2,54 \pm 0,52$ і $-2,73 \pm 0,27$ відповідно), TT та CC VDR TaqI ($-2,54 \pm 0,52$ та $-2,77 \pm 0,37$ відповідно) і GG при COL1A1 ($-2,41 \pm 0,21$). Не виявлено чіткої залежності від виду генотипу при поліморфізмах VDR рівня інсуліноподібного фактора росту-1 у плазмі крові. У пацієнтів з ІН спостерігалася тенденція до більшого викиду гормону росту при клонідиновій пробі за наявності генотипів GG BsmI та TT TaqI гена VDR.

Висновки. Поліморфізми BsmI TaqI та ApaI гена VDR та гена COL1A1 мають різноплановий зв'язок з окремими ланками патогенезу низькорослості та можуть відігравати певну роль у виявах захворювання. Виявлення таких поліморфізмів сприятиме вдосконаленню протоколів спостереження, діагностики та лікування дітей із порушенням росту.

Д.А. Кваченюк, лікар-дитячий ендокринолог, PhD, відділення дитячої ендокринної патології
<https://orcid.org/0000-0002-4670-2716>