

УДК 616.432-008:575.17-053.2

М.Л. Аряєв, Л.І. Сеньківська

Генетичний поліморфізм GHR-ексон 3 в дітей з дефіцитом гормону росту

Одеський національний медичний університет, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 1(93): 64-68; doi 10.15574/PP.2023.93.64

For citation: Aryayev ML, Senkivska LI. (2023). GHR-exon 3 genetic polymorphism in children with growth hormone deficiency. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 1(93): 64-68. doi: 10.15574/PP.2023.93.64.

Результативність новітніх генетичних технологій для досягнення прогресу в діагностиці дефіциту гормону росту (ДГР) та прогнозуванні ростової відповіді на терапію рекомбінантним гормоном росту людини (rГРл) досліджена недостатньо. Як можливий предиктор ростової відповіді на замісну терапію розглянуто генетичний поліморфізм GHR-ексон 3, проте отримані дані суперечливі.

Мета — визначити алельні варіанти гена рецептора гормону росту (GHR-ексон 3) у дітей з ДГР; виявити зв'язок генетичного поліморфізму з іншими потенційними клініко-ауксологічними предикторами ростової відповіді.

Матеріали та методи. Дослідження виконано на базі КНП «Одеська обласна дитяча клінічна лікарня» Одеської обласної ради. Когорта дітей із ДГР включала 92 дитини (69 хлопчиків і 23 дівчинки). Генотипування двох алелей GHR-ексон 3 (d3 — exon 3 deletion; fl — full-length gene) виконано методом трипраймерної полімеразної ланцюгової реакції. Після визначення генотипу GHR-ексон 3 (d3/d3; d3/fl; fl/fl) генетичні дані кодовано на основі наявності або відсутності алелі d3 (d3-GHR, fl/fl-GHR відповідно).

Результати. Встановлено відмінності ростового потенціалу в дітей з ДГР, пов'язані з генотипом d3-GHR, порівняно з генотипом fl/fl-GHR. У дітей без попереднього лікування генотип d3-GHR асоціюється з вищими показниками «ріст на початку (SDS)», «ріст (SDS) — цільовий ріст (SDS)» і стимулює додаткове збільшення швидкості росту на 2,2 см за перший рік терапії. Результати терапії другого року rГРл не виявили подібної закономірності ростової відповіді. Врахування генетичного поліморфізму GHR-ексон 3 підвищує чутливість і точність математичної моделі прогнозування ростової відповіді на замісну терапію в дітей з ДГР.

Висновки. Генотип d3-GHR асоційований з кращою ростовою відповіддю дітей з ДГР на першому році замісної терапії, але не на другому.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: дефіцит гормону росту, GHR-ексон 3, діти.

GHR-exon 3 genetic polymorphism in children with growth hormone deficiency

M.L. Aryayev, L.I. Senkivska

Odessa National Medical University, Ukraine

The effectiveness of the latest genetic technologies in advancing the diagnosis of growth hormone deficiency (GHD) and predicting growth response to recombinant human growth hormone (rHGH) therapy has been insufficiently studied. The genetic polymorphism of GHR-exon 3 has been considered as a possible predictor of growth response to replacement therapy, but the data obtained are contradictory.

Purpose — to identify allelic variants of the growth hormone receptor gene (GHR-exon 3) in children with GHD; to identify the relationship of genetic polymorphism with other potential clinical and auxological predictors of growth response.

Materials and methods. The study was conducted at the Odesa Regional Children's Clinical Hospital of the Odesa Regional Council. The cohort of children with GHD included 92 children (69 boys and 23 girls). Genotyping of two alleles of GHR-exon 3 (d3 — exon 3 deletion; fl — full-length gene) was performed by the method of triprimer polymerase chain reaction. After determination of the GHR-exon 3 genotype (d3/d3; d3/fl; fl/fl), genetic data were coded based on the presence or absence of the d3 allele (d3-GHR, fl/fl-GHR, respectively).

Results. Differences in growth potential in children with GHD associated with the d3-GHR genotype compared to the fl/fl-GHR genotype were found. In children without prior treatment, the d3-GHR genotype is associated with higher rates of «growth at baseline (SDS)», «growth (SDS) — target growth (SDS)» and stimulates an additional increase in growth rate by 2.2 cm in the first year of therapy. The results of the second year of rHGH treatment did not reveal a similar pattern of growth response. Taking into account the genetic polymorphism of GHR-exon 3 increases the sensitivity and accuracy of the mathematical model for predicting the growth response to replacement therapy in children with GHD.

Conclusions. The d3-GHR genotype is associated with a better growth response in children with GHD in the first year of replacement therapy, but not in the second.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: growth hormone deficiency, GHR-exon 3, children.

Вступ

Актуальність проблеми низькорослості в дитячій популяції визначається суттєвою поширеністю патології та складністю диференціальної діагностики [5]. У дітей низькорослість зустрічається з частотою 2,5% і встановлюється у випадках, коли ріст як мінімум на два стандартні відхилення (SDS) нижчий

за середній або знаходиться в третьому перцентилі для цього віку та статі [7]. Дефіцит гормону росту (ДГР) зустрічається з частотою 1:4000–10000 народжених живими і є однією з основних причин звернення по допомогу до дитячого ендокринолога [6]. Сучасні методи діагностики захворювання вважаються субоптимальними та не розглядаються як

«золотий стандарт», оскільки відомі діагностичні прийоми недостатньо інформативні та переважно базуються на лікарській інтегрованій оцінці клінічної картини, аускологічних даних і кісткового віку (КВ) [3]. На сьогодні недостатньо досліджена результативність новітніх генетичних технологій, у тому числі секвенування цілого екзона та цілого геному, для досягнення прогресу в діагностиці ДГР і прогнозуванні ростової відповіді на терапію рГРл [4,12]. Як можливий предиктор ростової відповіді на замісну терапію розглядався генетичний поліморфізм GHR-exon 3, проте отримані дані виявилися суперечливими [1,2,11]. Подальший пошук генетичних біомаркерів прогнозування найближчої та віддаленої ростової відповіді визнається перспективним напрямом клінічної та фундаментальної медицини [10].

Мета дослідження — визначити алельні варіанти гена рецептора гормона росту (GHR-exon 3) у дітей з ДГР; виявити зв'язок генетичного поліморфізму з іншими потенційними клініко-аускологічними предикторами ростового потенціалу.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведено на базі КНП «Одеська обласна дитяча клінічна лікарня» Одеської обласної ради (КНП «ОДКЛ» ООР) із постійним залученням нових пацієнтів. За 8 років дослідження сформовано контингент із 92 дітей з ДГР. Діагноз встановлено на підставі комплексу релевантних клінічних, аускологічних та параклінічних даних з урахуванням викиду гормона росту (ГР) у провокаційному тестуванні: 7–10 нг/мл — часткова недостатність; <7 нг/мл — повна недостатність ГР. Хронологічний вік (ХВ) на початок терапії дітей становив $7,2 \pm 0,36$ року при вираженій низькорослості (ріст SDS — $3,4 \pm 0,1$). Усі діти отримували рГРл у дозі 0,033 мг/кг/добу. До контрольної групи увійшли 80 дітей, порівнянних за статтю та ХВ, які були відібрані методом випадкової вибірки під час амбулаторного обстеження в День здорової дитини.

Етичні стандарти роботи засновано на положеннях Гельсінської декларації ВМА «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини як суб'єкта» та ухвалено локальним етичним комітетом КНП «ОДКЛ» ООР (протокол № 5 від 12.01.2012).

Генетичне дослідження передбачало кон-

трі, виявлення гена низькорослості «гомеобокс» (SHOX) і визначення генетичного поліморфізму GHR-exon 3. Генотипування гена рецептора гормона росту GHR-exon 3 deletion (d3) проведено в секторі молекулярно-генетичних досліджень ДП «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України». Генотипування двох алелей GHR-exon 3 (d3 — exon 3 deletion; fl — full-length gene) виконано методом трипраймерної полімеразної ланцюгової реакції [8]. Алель повної довжини (fl/fl) становила 935 п.н., у разі делеції (d3/d3) довжина фрагмента була 592 п.н. У разі гетерозиготного поліморфізму (d3/fl) на електрофореграмі були 2 фрагменти завдовжки 592 п.н. і 935 п.н. Після визначення генотипу GHR-exon 3 (d3/d3; d3/fl; fl/fl) генетичні дані кодувалися на основі наявності або відсутності алелі d3 (d3-GHR, fl/fl-GHR).

Статистичну обробку результатів проведено на підставі оцінки відмінностей між середніми величинами (M) \pm стандартне відхилення (SD) двох незалежних варіаційних рядів та за критерієм «хі-квадрат χ^2 » з використанням t-tests; значення $p < 0,05$ свідчили про статистичну достовірність. Зв'язок між клініко-аускологічними параметрами та ростовою відповіддю на терапію оцінено за допомогою коефіцієнта кореляції (r) із використанням інтернет-калькулятора SISA (Simple Interactive Statistical Analysis; <http://quantativeskills.com/>).

Результати дослідження та їх обговорення

Когорта дітей із ДГР включала 69 хлопчиків і 23 дівчинки, контрольна група — 80 порівнянних за ХВ здорових дітей (43 хлопчики і 37 дівчаток). За допомогою методу множинної полімеразної ланцюгової реакції ампліфікації з метою виявлення наявності або відсутності делеції GHR-exon 3 встановлено такий розподіл генотипів: fl/fl-GHR — 48 (52,2%) пацієнтів; fl/d3-GHR — 30 (32,6%) пацієнтів; d3/d3-GHR — 14 (15,2%) пацієнтів. Отже, загальна кількість пацієнтів з d3-GHR поліморфізмом становила 44 (47,8%) особи, тоді як 48 (52,2%) дітей мали fl/fl-GHR поліморфізм. Розподіл генотипів у контрольній групі статистично не відрізнявся і становив: у групі fl/fl — 40 (50%) дітей; у групі d3/fl — 24 (30%) дитини; у групі d3/d3 — 16 (20%) дітей. Ці результати стали основою для порівняння низки клініко-аускологічних показників у дітей з ДГР з варіантами поліморфізму гена GHR-exon 3 у контексті прогнозування ростової відповіді на замісну терапію. Враховано

Таблиця 1

Клініко-ауксологічні параметри як предиктори ростової відповіді на перший рік терапії рекомбінантним гормоном росту людини в дітей із дефіцитом гормону росту

Показник	ШР (см/рік)		ШР (SDS)	
	r	p	r	p
XB (рік)	-0,364	<0,04	-0,386	<0,04
KB (рік)	-0,202	0,06	-0,218	0,08
KB/XB	-0,106	0,25	-0,186	0,17
Відставання KB від XB (рік)	0,164	0,34	0,176	0,44
Довжина (см) новонародженого	0,115	0,24	0,096	0,35
Довжина (SDS) новонародженого	0,106	0,22	0,098	0,37
Маса (г) новонародженого	0,240	0,10	0,260	0,10
Маса (SDS) новонародженого	0,292	<0,02	0,274	<0,02
Ріст (см) батька	0,128	0,16	0,188	0,13
Ріст (SDS) батька	0,215	0,11	0,198	0,21
Ріст (см) матері	0,194	0,34	0,255	0,49
Ріст (SDS) матері	0,110	0,54	0,102	0,70
Цільовий ріст (см)	0,222	0,21	0,298	0,21
Цільовий ріст (SDS)	0,344	0,23	0,355	0,28
Ріст (SDS) — цільовий ріст (SDS)	0,340	<0,01	0,360	<0,01
ШР (см/рік) за попередній рік	0,468	0,11	0,358	0,12
ШР (SDS) за попередній рік	0,446	0,14	0,424	0,12
Ріст (см) до терапії	0,102	0,13	0,106	0,15
Ріст (SDS) до терапії	0,384	<0,01	0,406	<0,01
Маса (кг) до терапії	0,361	0,41	0,318	0,36
Маса (SDS) до терапії	0,304	<0,03	0,322	<0,03
Індекс маси тіла (ІМТ) до терапії	0,317	0,22	0,298	0,34
ІМТ (SDS) до терапії	0,225	0,11	0,355	0,11
Інсуліноподібний фактор росту-1 (нг/мл)	10,306	0,72	0,286	0,22
Пік ГР	0,521	<0,01	0,563	<0,01
Доза рГРл	0,298	0,50	0,288	0,50

змінні величини, які мають кореляційний зв'язок зі швидкістю росту (ШР) після першого року терапії рГРл (табл. 1).

Встановлено, що XB на початок терапії мав зворотну кореляцію, а ріст (SDS) на початок терапії — пряму кореляцію з ростовою відповіддю на рГРл після першого року терапії. Маса (SDS) на початок терапії і маса (SDS) при народженні мали властивості предикторів короткострокової ростової відповіді на основі прямого кореляційного зв'язку. Підтверджено роль як предикторів ростової відповіді показників «ріст (SDS) — цільовий ріст (SDS)» і максимальний пік ГР (мкг/л) у провокаційних тестах. Надалі проаналізовано дозу рГРл (мкг/кг/тиждень), хоча відсутність кореляційного зв'язку з ростовою відповіддю відображає зменшення клінічного значення цього показника в прогнозуванні ростової відповіді на замісну терапію, можливо, у зв'язку з визначенням на сьогодні найефективнішої дози гормону та уніфікацією рекомендацій.

Клініко-ауксологічні показники в дітей з ДГР із різними варіантами генотипів GHR-exon 3 наведено в таблиці 2.

Результати дослідження показали більший ростовий потенціал в дітей із ДГР з генотипом d3-GHR порівняно з дітьми з генотипом fl/fl-GHR. Ріст (SDS) дітей з ДГР без попереднього лікування рГРл був вищим у хворих із генотипом d3-GHR, ніж у дітей з генотипом fl/fl-GHR ($-3,3 \pm 0,1$ проти $-3,6 \pm 0,1$; $p=0,04$). У групі d3-GHR показник «ріст (SDS) — цільовий ріст (SDS)» був більшим, ніж у дітей у групі fl/fl ($-2,1 \pm 0,1$ проти $-2,6 \pm 0,2$; $p=0,03$). Вища ШР після першого року замісної терапії спостерігалася в дітей з генотипом d3-GHR порівняно з дітьми з генотипом fl/fl-GHR ($12,7 \pm 0,8$ проти $10,5 \pm 0,7$; $p=0,04$). Після другого року терапії рГРл подібної закономірності ростової відповіді не виявлено. Генетичний поліморфізм GHR-exon 3 у дітей з ДГР у групах порівняння не був асоційований зі статистичними відмінностями таких клініко-ауксологічних предик-

Таблиця 2

**Клініко-ауксологічна характеристика дітей із дефіцитом гормону росту
з різними генотипами GHR-ехон 3**

Параметри	Усі діти з ДГР (M±SD)	d3-GHR (M±SD)	fl/fl-GHR (M±SD)	P (d3/* проти fl/fl)
Число пацієнтів (абс. / %)	92 / 100	44 / 47,8	48 / 52,2	
Вік на початок терапії (роки)	7,2±1,8	7,1±1,5	7,3±1,9	
Ріст на початок терапії (SDS)	-3,5±1,0	-3,3±0,1	-3,6±0,1	0,04
Маса на початок терапії (SDS)	-1,6±0,3	-1,7±0,4	-1,5±0,3	
Ріст (SDS) — цільовий ріст (SDS)	-2,5±0,2	-2,1±0,1	-2,6±0,2	0,03
Маса при народженні (SDS)	-1,1±0,5	-1,0±0,4	-1,2±0,5	
Максимальний пік ГР (мкг/л)	5,6±2,5	5,5±2,2	5,7±2,6	
Доза рГРл (мкг/кг/тиждень)	0,6±0,1	0,6±0,1	0,6±0,1	
ШР за перший рік терапії (см/рік)	11,1±1,2	12,7±0,8	10,5±0,7	0,04
ШР за другий рік терапії (см/рік)	8,0±1,8	7,9±2,0	8,1±1,9	

Примітка: d3* — сума генотипів fl/d3-GHR і d3/d3-GHR.

Таблиця 3

Порівняльні результати прогнозування швидкості росту з урахуванням варіантів генотипів GHR-ехон 3

Показник	Діти з ДГР (n=92)	d3/*	fl/fl
Спостережувана ШР (см/рік)	11,1	11,9	10,8
Прогнозована ШР (см/рік)	11,0	11,9	10,6
Студентизований залишок SR	0,2	0,1	0,2
Коефіцієнт детермінації R ²	0,56	0,61	0,60
Error SD (см)	1,48	1,46	1,44

Примітка: d3* — сума генотипів GHR fl/d3 і d3/d3.

торів ростової відповіді, як ХВ на початок терапії (років), маса (SDS) на початок терапії, маса (SDS) при народженні, максимальний пік ГР (мкг/л) і доза рГРл (мкг/кг/тиж).

Оцінено можливість поліпшення результатів математичного моделювання і прогнозування ШР за рік на основі додаткового обліку генетичного поліморфізму GHR-ехон 3. Використано математичну модель М.В. Ранке та співавт. [9] для прогнозування ШР за перший рік терапії рГРл за формулою (коефіцієнт перерахунку МО у мкг становить 0,35):

$$\text{ШР (см/рік)} = 14,55 + [-1,37 \times \max \text{ ГР (ln; ng/ml)}] + [-0,32 \times \text{ХВ (рік)}] + (0,32 \times \text{маса при народженні SDS}) + [1,62 \times \text{доза ГР (ln; МО/кг/тиждень)}] + [-0,4 \times (\text{ріст SDS} - \text{ЦР SDS})] + (0,29 \times \text{маса SDS}) [\pm 1,46],$$

де ЦР — цільовий ріст, ln — натуральний логарифм.

Прогноз ШР спочатку розраховано для всієї когорти дітей з ДГР без урахування варіанта генотипу GHR-ехон і потім окремо для дітей з генотипом d3-GHR і дітей з генотипом fl/fl-GHR (табл. 3). Індикаторами якості математичної моделі були значення середньоквадратичної помилки моделі (error SD, см) та коефіцієн-

та детермінації (частка пояснювальної дисперсії, R²). Для оцінки відмінностей між фактичною та прогнозованою річною ШР використано студентизований залишок (SR — studentized residuals).

Результати підтвердили інформативність і валідність обраної математичної моделі [9]. Статистичні відмінності між фактичною та прогнозованою ростовою відповіддю на перший рік терапії рГРл не виявлені. Модель пояснила 56% варіабельності ростової відповіді з помилкою SD±1,48 см. Аналіз даних показав збільшення чутливості і точності моделі на основі обліку варіантів генотипів GHR-ехон 3 у дітей з ДГР. Роздільний розрахунок ШР у групах дітей з ДГР з генотипами d3-GHR та fl/fl-GHR дав змогу збільшити R² та зменшити величину середньоквадратичної помилки (SD) за невисокого значення студентизованого залишка (SR).

Отже, отримані дані показують зв'язок між генетичним поліморфізмом GHR-ехон 3 і ростовою відповіддю на терапію рГРл дітей з ДГР. Результати сприяють удосконаленню прогнозування ростової відповіді за даними клініко-ауксологічних і метаболічних показників з урахуванням результатів тестування генетичного поліморфізму гена GHR-ехон 3.

Розширення показань для генетичного тестування може не тільки поглибити базисне розуміння проблеми ДГР у дітей, але й сприяти індивідуалізації ведення пацієнтів, зокрема, з урахуванням застосування нових генетичних маркерів прогнозування ростової відповіді на терапію рГРл.

Висновки

За результатами вивчення поліморфізму гена GHR-ехон 3 в когорті дітей з ДГР виявлено такий розподіл генотипів: fl/fl-GHR — 52,2%; d3-GHR — 47,8%. За даними мета-аналізу, генотип d3-GHR є предиктором кращої ростової відповіді та стимулює додаткове збільшення ШР на 2,2 см за перший рік замісної терапії. Після другого року терапії рГРл не відмічено подібної закономірності ростової відповіді.

У пацієнтів із генотипом d3-GHR показники «ріст (SDS) — цільовий ріст (SDS)» і «ріст на

початок терапії (SDS)» були вищими, ніж у дітей з генотипом fl/fl-GHR.

Генетичний поліморфізм GHR-ехон 3 не асоційований з такими показниками, як «ХВ на момент початку терапії (роки)», «маса (SDS) на початок терапії», «маса (SDS) при народженні», «максимальний пік ГР (мкг/л)» і «доза рГРл (мкг/кг/тиждень)».

Врахування генетичного поліморфізму GHR-ехон 3 сприяє збільшенню чутливості та точності математичного моделювання прогнозу ростової відповіді на терапію рГРл дітей з ДГР.

Перспективи подальших досліджень полягають у продовженні пошуку генетичних біомаркерів прогнозування найближчої та віддаленої ростової відповіді з аналізом відомих мутацій осі GH-IGF, оцінкою мононуклеотидного поліморфізму генів-кандидатів і виявленням нових генів-кандидатів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Aryayev M, Senkivska L. (2022). Growth response, psychosocial problems, and quality of life in children with growth hormone deficiency. *Pediatrica Polska — Polish Journal of Paediatrics*. 97 (3): 236–241. <https://doi.org/10.5114/polp.2022.120074>.
2. Bianchi A, Giampietro A, Tartaglione L et al. (2019, Apr). Short- and long-term responsiveness to low dose growth hormone (GH) in adult GH deficiency: Role of GH receptor polymorphism. *J Neuroendocrinol*. 31 (4): e12692. Epub 2019 Mar 4. doi: 10.1111/jne.12692. PMID: 30712287.
3. Binder G, Baur F, Schweizer R, Ranke MB. (2006). The d3-growth hormone (GH) receptor polymorphism is associated with increased responsiveness to GH in Turner syndrome and short small-for-gestational-age children. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 91 (2): 659–664. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1581>.
4. Collett-Solberg PF, Ambler G, Backeljauw PF et al. (2019). Diagnosis, Genetics, and Therapy of Short Stature in Children: A Growth Hormone Research Society International Perspective. *Horm Res Paediatr*. 92 (1): 1–14. Epub 2019 Sep 12. doi: 10.1159/000502231. PMID: 31514194; PMCID: PMC6979443.
5. Grimberg A, Allen DB. (2017). Growth hormone treatment for growth hormone deficiency and idiopathic short stature: new guidelines shaped by the presence and absence of evidence. *Current opinion in pediatrics*. 29 (4): 466–471. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000505>.
6. Ibba A, Loche S. (2022). Diagnosis of GH Deficiency Without GH Stimulation Tests. *Frontiers in endocrinology*. 13: 853290. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.853290>.
7. Lee NY, Kim SE, Kim S, Ahn MB, Kim SH, Cho WK et al. (2021). Effect of body mass index on peak growth hormone level after growth hormone stimulation test in children with short stature. *Annals of pediatric endocrinology & metabolism*. 26 (3): 192–198. <https://doi.org/10.6065/apem.2040246.123>.
8. Pantel J, Machinis K, Sobrier ML, Duquesnoy P, Goossens M, Amselem S. (2000). Species-specific alternative splice mimicry at the growth hormone receptor locus revealed by the lineage of retroelements during primate evolution. *The Journal of biological chemistry*. 275 (25): 18664–18669. <https://doi.org/10.1074/jbc.M001615200>.
9. Ranke MB, Lindberg A, Chatelain P, Wilton P, Cutfield W, Albertsson-Wikland K, Price DA. (1999). Derivation and validation of a mathematical model for predicting the response to exogenous recombinant human growth hormone (GH) in prepubertal children with idiopathic GH deficiency. KIGS International Board. Kabi Pharmacia International Growth Study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 84 (4): 1174–1183. <https://doi.org/10.1210/jcem.84.4.5634>.
10. Stevens A, Perchard R, Garner T, Clayton P, Murray P. (2021). Pharmacogenomics applied to recombinant human growth hormone responses in children with short stature. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*. 22 (1): 135–143. <https://doi.org/10.1007/s11154-021-09637-1>.
11. Wei Y, Zheng R, Zhou Y, Wang J, Bao P. (2015). Correlation between exon 3 polymorphism of growth hormone receptor gene and the responses to rhGH therapy. *International journal of clinical and experimental pathology*. 8 (6): 7371–7377.
12. Yu C, Xie B, Zhao Z, Zhao S. (2021, Sep 13). Whole Exome Sequencing Uncovered the Genetic Architecture of Growth Hormone Deficiency Patients. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 12: 711991. doi: 10.3389/fendo.2021.711991. PMID: 34589056; PMCID: PMC8475633.

Відомості про авторів:

Аряєв Микола Леонідович — д.мед.н., проф., чл.-кор. НАМН України, зав. кафедри педіатрії №1 Одеського НМедУ. Адреса: м. Одеса, вул. Академіка Воробйова, 3. <https://orcid.org/0000-0003-3181-7518>.

Сеньківська Людмила Іванівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії №1 Одеського НМедУ. Адреса: м. Одеса, вул. Академіка Воробйова, 3. <https://orcid.org/0000-0003-0098-9317>.

Стаття надійшла до редакції 27.12.2022 р.; прийнята до друку 13.03.2023 р.