

DOI: 10.31793/1680-1466.2019.24-1.29

# Роль генетичного дослідження мутацій гена гормону росту в діагностиці синдрому біологічно неактивного гормону росту в дітей

Н.А. Спринчук<sup>1,2</sup>,  
О.В. Большова<sup>1</sup>,  
В.Є. Досенко<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

<sup>2</sup> НМАПО ім. П.Л. Шупика

<sup>3</sup> ДУ «Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України»

**Резюме. Мета.** Визначити роль генетичного дослідження мутацій гена гормону росту в діагностиці синдрому біологічно неактивного гормону росту (СБНГР) для уточнення його форми та призначення патогенетичного лікування. **Матеріали та методи.** Обстежено 153 дитини (61 дівчинка та 92 хлопчики) віком від 3 до 10 років із відставанням у рості понад мінус 2 SD від фізіологічних показників. Соматотропну функцію досліджували за допомогою фармакологічних проб. Для підтвердження СБНГР проводили чотириденну пробу на чутливість до ГР. У 50 дітей із підтвердженим СБНГР визначали наявність мутації D112G у гені ГР методом полімеразної ланцюгової реакції. **Результати.** У пацієнтів із СБНГР виявлено характерні гормональні порушення — низький рівень інсуліноподібного чинника росту 1 (ІЧР-1) на тлі нормального рівня ГР та індексу маси тіла (ІМТ) не нижче від 50-ї перцентилі для даного віку та статі. За результатами дослідження наявності заміни в гені ГР (C<sup>475</sup>→T, Asp<sub>138</sub>→Gly) у цілому по групі обстежених із СБНГР не виявлено: генотип усіх пацієнтів — C/C (Asp/Asp). **Висновки.** У дітей України, хворих на СБНГР, генетичне дослідження не виявило мутації D112G у гені ГР. Основними критеріями діагностики СБНГР є нормальний або підвищений рівень ГР і знижений — ІЧР-1, як правило, позитивна реакція на чутливість до ГР, ІМТ понад 50-у перцентиль, відсутність соматичної патології. Для остаточного генетичного підтвердження СБНГР інформативним буде секвенування гена ГР для виявлення порушень його структури в усіх сайтах. **Ключові слова:** синдром біологічно неактивного гормону росту, мутація D112G, секвенування, алгоритм діагностики.

**Вступ.** Розпізнати роль генетичних чинників без медико-генетичного дослідження дуже

\* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. E-mail: sprinchukn@gmail.com

©Н.А. Спринчук, О.В. Большова, В.Є. Досенко

складно, надто коли йдеться про рідкісні патології. Синдром біологічно неактивного гормону росту (СБНГР) — це генетично детерміноване захворювання, що клінічно проявляється з раннього дитинства як ізольована со-

VERTÉ ►

## Оригінальні дослідження

матотропна недостатність. Останнім часом ця нозологія діагностується дедалі частіше. Пацієнтів із СБНГР уперше описано 1978 року польським педіатром А.А. Kowarski. Він описав дівчинку віком 3,5 року з низькорослістю, яка народилася вчасно з масою тіла 3300 г і довжиною тіла 51 см. У 3 роки і 6 місяців її зріст становив 79,4 см, що становило мінус 3,6 SD (Standart Deviation) від фізіологічної норми. Рентгенологічний вік «відставав» від хронологічного на 1,5 року. Показники гормону росту (ГР) за результатами стимульованих проб були підвищеними, а інсуліноподібного чинника росту 1 (ІЧР-1) — нижчими від референтних значень для даної вікової категорії. На тлі лікування ГР дівчинка прибавила в рості 11 см за рік, на відміну від попередніх 4,5 см. Але молекулярне підґрунтя цього захворювання було розшифровано Y. Takahashi лише 1996 року [1, 2].

Наразі вже відомо понад десять мутацій у гені ГР, які інактивують соматотропний гормон і роблять його біологічно неактивним [3-6]. Але, за даними літератури, найчастішою є гетерозиготна мутація D112G гормону росту, де в його 112-му кодоні гліцин замінено на аспарагін, що вважається класичним гормоночутливим варіантом СБНГР, що його було описано А.А. Kowarski. На тлі приймання такими хворими препаратів рГР відзначається значне підвищення рівня ІЧР-1 із подальшим ростовим ефектом [7].

Інший тип СБНГР (гормонечутливий) трапляється вкрай зрідка та зумовлений гетерозиготною місенс-мутацією R77C та їй подібними, які призводять до змін молекули ГР і ще більшою мірою, ніж за гормоночутливого варіанта СБНГР, знижують його біологічну активність. Ці мутації ГР призводять до того, що він проявляє в 6 разів більшу, ніж нормальний соматропін, спорідненість до рецепторного білка, який зв'язується з ГР, і блокує фосфорилювання тирозину в 10 разів активніше, ніж нормальний ГР, унаслідок чого значно знижується рівень ІЧР-1. У пацієнтів з аналогічними мутаціями в гені ГР терапія препаратами рГР не підвищує рівня ІЧР-1 і не справляє ростового ефекту [8, 9].

Складнощі діагностики СБНГР полягають у тому, що разом із затримкою росту та біологічного віку секрецію ГР та інші функції

гіпофіза не порушено, а єдиним гормонально зміненим проявом є значне зниження рівня ІЧР-1, що також характерно для синдрому резистентності до ГР і вимагає проведення диференційної діагностики між цими двома генетично детермінованими захворюваннями [4, 6]. Також ідентичні лабораторні та клінічні прояви мають ідіопатична низькорослість (ІН) і соматична патологія в дітей, яка супроводжується функціональною недостатністю печінки, некомпенсованим станом ниркової патології, будь-якими захворюваннями, що супроводжуються низькою масою тіла. Тому медико-генетичне уточнення іноді буває необхідним для встановлення остаточного діагнозу.

**Мета дослідження** — визначити роль генетичного дослідження мутацій гена гормону росту в діагностиці СБНГР для уточнення його форми та призначення патогенетичного лікування низькорослості.

**Матеріали та методи**

У відділенні дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» обстежено 153 дитини (61 дівчинка та 92 хлопчики) віком від 3 до 10 років. Усі діти мали низькорослість і відставання в рості понад мінус 2 SD від фізіологічних показників, кістковий вік (КВ) був зменшений від хронологічного більше ніж на 2 роки.

Перед початком дослідження було отримано інформовану згоду від усіх пацієнтів та їх батьків.

Усім дітям проведено клінічний огляд із визначенням індексу маси тіла (ІМТ) [10]. Визначали базальний і стимульований рівні ГР відповідно до міжнародних протоколів із застосуванням фармакологічних стимуляторів — клонідину та/або інсуліну [11, 12]. Рівні ГР, ІЧР-1, тиреотропного гормону (ТТГ), тироксину вільного ( $T_4$ ) визначали в крові радіоімунним методом за допомогою стандартних наборів IRMA (Immunotech, Чехія). Базальні рівні кортизолу та адренкортикотропного гормону (АКТГ) у плазмі визначали радіоімунним методом із використанням наборів фірми Amersham Radiochemical Centre (Велика Британія).

Для підтвердження СБНГР обов'язково всім хворим проводили чотириденну пробу на чутливість до ГР [13]. Цей тест полягає у введенні рГР у дозі з розрахунку 0,033 мг/кг на добу, підшкірно, протягом 4 днів і визначенні рівнів ІЧР-1 перед першою ін'єкцією рГР (1-й день) і наступного дня по завершенні проби (5-й день). Проба вважається позитивною, якщо рівень ІЧР-1 підвищується у 2 рази і більше.

У 50 дітей із підтвердженим діагнозом СБНГР за клініко-лабораторними критеріями сумісно з ДУ «Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАМН України» проводили медико-генетичне дослідження на наявність мутації D112G у гені ГР. Для проведення даного дослідження виділяли ДНК із лейкоцитів цільної крові з використанням наборів D1Atom DNA Prep (Isogene, Росія). Метод ґрунтується на використанні реагенту з гуанідинізоціанатом, призначеного для лізису клітин, солюбілізації клітинного дебрису, а також для денатурації клітинних нуклеаз. У присутності лізуючого реагенту ДНК активно сорбується на NucleoS<sup>™</sup>-сорбенті, потім легко відмивається від білків і солей спиртовим розчином. Згодом ДНК екстрагують із сорбенту та переносять у стерильні, вільні від ДНК та РНК мікропробірки. Отримана ДНК може безпосередньо використовуватися для проведення полімеразної ланцюгової реакції. Набір дозволяє виділяти зі свіжого біологічного матеріалу високомолекулярну ДНК (40-50 тисяч пар нуклеотидів високої чистоти ( $OD_{260/280\text{ нм}}$  1.6-2.0)). Вихід чистої ДНК зі 100 мкл цільної крові становить 3-5 мкг. У процесі виділення ДНК дотримували рекомендацій виробника комерційного набору.

Контрольну групу становили 10 здорових дітей без відхилення в рості та гормональному статусі, яким проведено аналогічне дослідження на виявлення мутації D112G.

Статистичну обробку результатів виконували з використанням статистичних програм Microsoft Excel і методів варіаційної статистики. Результати наведено у вигляді середніх значень та їх стандартної похибки ( $M \pm m$ ). Вірогідність різниці оцінювали за параметричним критерієм Стьюдента (t). Різницю вважали вірогідною за  $p < 0,05$ ; за  $0,05 < p < 0,1$  відзначали тенденцію до вірогідності.

## Результати та їх обговорення

Діагноз СБНГР верифіковано на підставі характерних гормональних порушень — низького рівня ІЧР-1 на тлі нормального або підвищеного рівня ГР та ІМТ не нижче від 50-ї перцентилі для різних вікових категорій. Дітей із низьким ІМТ не включали до дослідження.

Оскільки рівень ІЧР-1 може бути зниженим на тлі поганого харчування та некомпенсованих соматичних захворювань [14, 15], в усіх дітей, які увійшли до групи обстежених, включали патологію печінки, шлунково-кишкового тракту, нирок, легенів і серцево-судинної системи. Стан гіпофізарно-тиреоїдної та гіпофізарно-надниркової систем у пацієнтів із СБНГР не був порушеним, що є характерним для СБНГР, який проявляється як ізольована форма недостатності ГР.

Необхідно зауважити, що всі обстежені раніше не отримували препаратів анаболічного ряду та рГР.

На час народження більшість дітей (83,7%) мали пропорційну будову тіла з нормальними показниками зросту та ІМТ. У 26,1% випадків серед хворих із СБНГР виявлено ознаки внутрішньоутробної затримки розвитку, що проявлялося більшим ступенем зниження показників зросту ( $43,94 \pm 1,05$  см), ніж маси тіла ( $2,41 \pm 0,21$  кг), тобто, маса тіла новонародженого відповідала його зросту. У подальшому на тлі різкого відставання в рості, затримки швидкості росту й кісткового дозрівання в дітей зберігалися нормальні пропорції тіла відносно вікових показників.

У діагностиці багатьох синдромів первинного порушення росту й гено-хромосомної патології не останнє місце, а інколи й головне, посідає типовий фенотип хворого. Для всіх обстежених із СБНГР проаналізовано та описано їх фенотип. У більшості пацієнтів (81,7%) спостерігали такі особливі риси обличчя, як виступаюче чоло й сідлоподібний ніс, гіпоплазія нижньої щелепи, у багатьох дітей відзначено відстовбурчені вуха. «Яскравість» проявів фенотипу мала пряму залежність від ступеня гормональних відхилень, надто від недостатності ІЧР-1. Фенотип дітей із СБНГР був подібний до такого хворих з ізольованою соматотропною недостатністю та дітей, які мають низькорослість унаслідок рецепторної нечутливості до ГР [16, 17].

## Оригінальні дослідження

Усім дітям проведено дослідження соматотропної функції та доведено, що вона не була зміненою. Показники викиду СТГ, які вважаються нормальними за викиду понад 10 нг/мл, не різнилися залежно від віку, статі дитини та фармакологічного препарату (клонідин, інсулін), застосованого для стимуляції. Показник максимального викиду СТГ після фармакологічних проб у цілому по групі становив  $18,8 \pm 1,5$  нг/мл, що відповідає нормальній соматотропній функції гіпофіза.

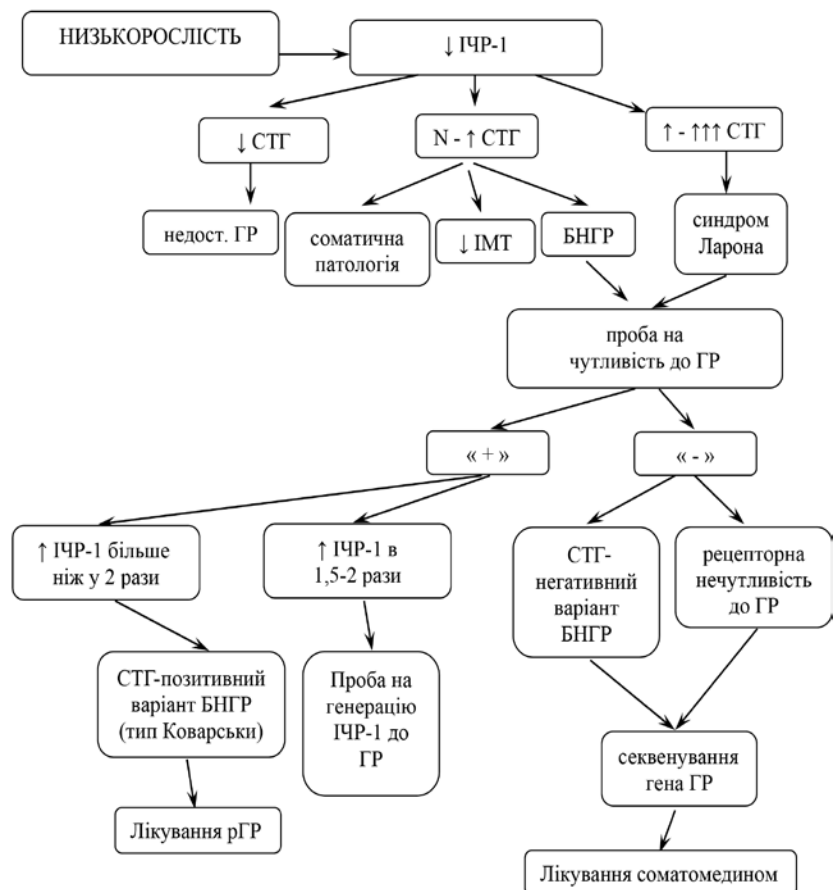
Рівень ІЧР-1 в усіх хворих був значно зниженим. Оскільки референтні показники різняться залежно від віку та стадії статевого дозрівання, пацієнтів розподілили на 3 групи за віком: перша група – від 0 до 4 років, друга – від 5 до 7 років, третя – від 8 до 10 років. Нормальні показники ІЧР-1 для цих груп становлять відповідно 49-171 нг/мл, 76-299 нг/мл і 247-396 нг/мл. До першої групи увійшли 24 хворих, до другої – 56, до третьої – 73 дитини. В усіх пацієнтів початково вміст ІЧР-1 був значно меншим від нижньої межі референтних значень і становив у першій групі  $21,8 \pm 3,9$  нг/мл, у другій –  $61,4 \pm 6,6$  нг/мл, у третій –  $128,7 \pm 14,1$  нг/мл. Після проведення 4-денного тесту на чутливість до ГР вміст ІЧР-1 вірогідно зростає більше ніж у 2-3 рази та досягав нормальних значень відповідної вікової категорії, а саме: у першій групі збільшився до  $59,3 \pm 6,8$  нг/мл, у другій – до  $201,5 \pm 10,4$  нг/мл, у третій – до  $294,2 \pm 18,2$  нг/мл ( $p < 0,01$ ).

Але в 6 хворих підвищення рівня ІЧР-1 більше ніж у 2 рази не відбулося, а в 4 із них відзначено зниження вмісту ІЧР-1. Цих пацієнтів виключили з подальшого дослідження. Діагноз СБНГР (тип Коварськи) у них не підтвердився. Вони можуть мати рідкісну мутацію R77C або їй побідні, тобто форми, нечутливі до лікування рГР, або цілковиту рецепторну нечутливість до ГР (синдром Ларона). Цим дітям було рекомендовано проведення медико-генетичного дослідження гена ГР на наявність

його мутацій для уточнення діагнозу з подальшим призначенням лікування препаратами соматомедину.

Пацієнтам, в яких підвищення рівня ІЧР-1 було більшим ніж у 1,5 раза, але меншим ніж удвічі, рекомендовано проводити тест на генерацію ІЧР-1 до ГР для диференційної діагностики гормононечутливої мутації ГР з ідіопатичною низькорослістю та частковою рецепторною нечутливістю до ГР [18]. Тест проводиться аналогічно пробі на чутливість до ГР із введенням рГР у дозі 0,05 мг/кг/добу.

Для встановлення доцільності проведення генетичного дослідження конкретних мутацій у гені ГР було відібрано 50 пацієнтів із СБНГР, який був діагностований за клінічно-лабораторними показниками. У даній групі пацієнтів для генетичного підтвердження СБНГР досліджували наявність мутації D112G у гені ГР, яка, за даними літератури, має виявлятися найчастіше. За результатами дослідження наявності заміни в 112-му кодоні гена ГР гліци-



**Рис.** Алгоритм діагностики низькорослості зі збереженою функцією соматотропного гормону на тлі зниженого вмісту ІЧР-1.

ну на аспарагін ( $C^{475} \rightarrow T$ ,  $Asp_{138} \rightarrow Gly$ ) у хворих на СБНГР і в практично здорових дітей цю заміну не виявлено в цілому по групі обстежених: генотип усіх пацієнтів — С/С (Asp/Asp).

Оскільки визначення конкретної мутації для підтвердження СБНГР, як показало наше дослідження, не є інформативним, бажано проводити секвенування гена ГР. Але наразі ця методика не виконується в жодній клінічній лабораторії України, а проведення її за кордоном є малодоступним для більшості нашого населення. Тому було розроблено алгоритм діагностики низькорослості у випадках зниженого рівня ІЧР-1, якого ми радимо дотримувати (рис.).

Отже, у дітей України, хворих на СБНГР, генетичне дослідження не виявило мутації D112G у гені ГР, і визначення окремо взятих мутацій у гені ГР не є доцільним. Щороку зростає кількість нових «відкритих» мутацій, тому для остаточного генетичного підтвердження СБНГР найбільш інформативним може бути проведення секвенування гена ГР для виявлення його структурних порушень. Основними критеріями діагностики СБНГР наразі є низькорослість із певним фенотипом пацієнта та характерними лабораторними показниками.

## Висновки

1. У дітей України, хворих на СБНГР, генетичне дослідження не виявило мутації D112G у гені гормону росту.
2. Основними клініко-лабораторними критеріями діагностики СБНГР є низькорослість із певним фенотипом пацієнта та характерними гормональними показниками, такими як: нормальний або підвищений рівень ГР, знижений вміст ІЧР-1, як правило, позитивна чотириденна проба на чутливість до ГР, нормальний ІМТ, відсутність супутньої соматичної патології.
3. Для остаточного генетичного підтвердження СБНГР найбільш інформативним є секвенування гена ГР для виявлення порушень його структури в усіх сайтах.

## Список використаної літератури

1. Kowarski AA, Schneider J, Ben-Galim E, Weldon VV, Daughaday WH. Growth failure with normal serum RIA-GH and low somatomedin activity: somatomedin restoration and growth acceleration after exogenous GH. *J Clin Endocrinol Metab.* 1978 Aug;47(2):461-4.

2. Takahashi Y, Kaji H, Okimura Y, Goji K, Abe H, Chihara K, et al. Short stature caused by a mutant growth hormone. *N Engl J Med.* 1996;334:432-6.
3. Besson A, Salemi S, Deladoey J, Vuissoz J-M, Eble A, Bidlingmaier M, et al. Short stature caused by a biologically inactive mutant growth hormone (GH-C53S). *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 May;90(5):2493-9.
4. Petkovic V, Miletta MC, Boot AM, Losekoot M, Flueck CE, Pandey AV, et al. Short stature in two siblings heterozygous for a novel bioinactive GH mutant (GH-P59S) suggesting that the mutant also affects secretion of the wild-type GH. *Eur J Endocrinol.* 2013 Feb;168(3):35-43.
5. Petkovic V, Eble A, Pandey AV, Betta M, Mella P, Flueck CE, et al. A novel GH-1 gene mutation (GH-P59L) causes partial GH deficiency type II combined with bioinactive GH syndrome. *Growth Horm IGF Res.* 2011;21:160-6.
6. Petkovic V, Besson A, Thevis M, Lochmatter D, Eble A, Flueck CE, Mullis PE. Evaluation of the biological activity of a growth hormone (GH) mutant (R77C) and its impact on GH responsiveness and stature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Aug;92(8):2893-901.
7. Takahashi Y, Shirono H, Arisaka O, Takahashi K, Yagi T, Koga J, et al. Biologically inactive growth hormone caused by an amino acid substitution. *J Clin Invest.* 1997;100:1159-65.
8. Takahashi Y, Chihara K. Short stature by mutant growth hormones. *Growth Horm IFG Res.* 1999 June; Suppl B:37-40; discussion 40-1.
9. Savage MO, Hwa V, David A, Rosenfeld RG, Metherell LA. Genetic defects in the growth hormone-IGF-I axis causing growth hormone insensitivity and impaired linear growth. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2011 Dec;12(2):95.
10. Протоколи надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія» (зміни та доповнення) від 03.02.09 № 55. Київ, 2009. (Protokoly nadannya medychnoyi dopomohy dityam za spetsial'nistyuu «Children's Endocrinology» (zminy ta dopovnennya) vid 03.02.09 № 55. Kyiv, 2009).
11. Протоколи надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія» від 27.04.06 № 254. Київ, 2006. (Protokoly nadannya medychnoyi dopomohy dityam za spetsial'nistyuu «Children's Endocrinology» vid 27.04.06 № 254. Kyiv, 2009).
12. Maghnie M, Labarta JJ, Koledova E, Rohrer TR. Short stature diagnosis and referral. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018 Jan;8:374.
13. Пат. 63324 Україна, МПК G01N33/53 A61B10/00 (2006.01). Спосіб диференційної діагностики синдрому біологічно неактивного гормону росту, тип Коварський, і рецепторної нечутливості до гормону росту в дітей з низькорослістю / Спринчук Н.А., Большова О.В. (UA); заявник і патентовласник ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин В.П. Комісаренка НАМН України» (UA). № у 2011 01804; заявл. 16.02.2011; опубл. 10.10.2011, Бюл. № 19. (Pat. 63324 Ukraine, MPK G01N33/53 A61B10/00 (2006.01). Method of differential diagnosis of the biologically inactive growth hormone syndrome, type Kowarsky, and receptor insensitivity to the growth hormone in children with short stature / Sprynchuk N.A., Bol'shova O.V. (UA); zayavnyk i patentovlasnyk State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of Natl. Acad. Med. Sci. of Ukraine» (UA). № u 2011 01804; stated 16.02.2011; published 10.10.2011, Bull. № 19).
14. Zelazowska-Rutkowska B, Trusiak M, Bossowski A, Cylwik B. Diagnostic usefulness of insulin-like growth factor 1 and insulin-like growth factor binding protein 3 in children with suspected pituitary dwarfism. *Clin Lab.* 2018 May 1;64(5):759-65.
15. Анцилевич ЛМ, Султанова ЛМ. Скрининговий метод діагностики гіпофізарного нанизма у дітей і підлітків. ЭНИ Забайкальский медицинский вестник. 2013;1:10-3. (Antsilevich LM, Sultanova LM. Screening method for the diagnosis of pituitary nanism in children and adolescents. ENI Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik. 2013;1:10-3).
16. Gregory LC, Alatzoglou KS, McCabe MJ, Hindmarsh PC, Saldanha JW, Romano N, et al. Partial loss of function of the GHRH receptor leads to mild growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Oct;101(10):3608-15.
17. Moia S, Tessaris D, Einaudi S, deSanctis L, Bona G, Bellone S, et al. Compound heterozygosity for two GHR missense mutations in

## Оригінальні дослідження

a patient affected by Laron Syndrome: a case report. *Ital J Pediatr.* 2017 Oct 12;43(1):94.

18. Самсон ОЯ, Спринчук НА, Большова ОВ. Актуальні питання діагностики і лікування ідіопатичної низькорослості в дітей. Доповіді НАН України. 2017;4:96-102. (Samson OYa, Sprynchuk NA, Bol'shova OV. Actual problems of diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature. *Dopovidi NAN Ukrainy.* 2017;4:96-102).

(Надійшла до редакції 04.02.2019 р.)

## Роль генетического исследования мутаций гена гормона роста в диагностике синдрома биологически неактивного гормона роста у детей

Н.А. Спринчук<sup>1,2</sup>, О.В. Большова<sup>1</sup>, В.Е. Досенко<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

<sup>2</sup> НМАПО им. П.Л. Шупика

<sup>3</sup> ГУ «Институт физиологии им. А.А. Богомольца НАН Украины»

**Резюме. Цель.** Определить роль генетического исследования мутаций гена гормона роста в диагностике синдрома биологически неактивного гормона роста (СБНГР) для уточнения его формы и назначения патогенетического лечения. **Материалы и методы.** Обследованы 153 ребенка (61 девочка и 92 мальчика) в возрасте от 3 до 10 лет с отставанием в росте больше чем минус 2 SD от физиологических показателей. Проводили исследование соматотропной функции с помощью фармакологических проб. Для подтверждения СБНГР проводили четырехдневную пробу на чувствительность к ГР. У 50 детей с подтвержденным СБНГР определяли наличие мутации D112G в гене ГР методом полимеразной цепной реакции. **Результаты.** У пациентов с СБНГР обнаружены характерные гормональные нарушения — низкий уровень инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) на фоне нормального уровня ГР и индекса массы тела (ИМТ) не ниже 50-й перцентили для данного возраста и пола. По результатам исследования наличия замены в гене ГР (C<sup>475</sup>→T, Asp<sub>138</sub>→Gly) у больных СБНГР данную замену не выявлено в целом по группе обследованных — генотип всех пациентов — C/C (Asp/Asp). **Выводы.** У детей Украины с СБНГР генетическое исследование не выявило мутации D112G в гене ГР. Основными критериями диагностики СБНГР являются нормальный или повышенный уровень ГР, сниженный показатель ИФР-1, как правило, положительная реакция на чувствительность к ГР, ИМТ выше 50-й перцентили для конкретного возраста и пола, отсутствие соматической патологии. Для окончательного генетического подтверждения СБНГР информативным будет секвенирование гена ГР для выявления нарушений его структуры во всех сайтах.

**Ключевые слова:** синдром биологически неактивного гормона роста, мутация D112G, секвенирование, алгоритм диагностики.

## The role of the genetic study of growth hormone genetic mutations for diagnosing syndrome of biologically inactive growth hormone in children

N.A. Sprinchuk<sup>1,2</sup>, O.V. Bolshova<sup>1</sup>, V.Ye. Dosenko<sup>3</sup>

<sup>1</sup> State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl. Acad. Med. Sci. of Ukraine», Kyiv

<sup>2</sup> The P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv

<sup>3</sup> State Institution «O.O. Bogomolets Institute of Physiology, Natl. Acad. Sci. of Ukraine», Kyiv

**Abstract. Aim.** To determine the role of the genetic study of mutations in growth hormone gene for diagnosing syndrome of biologically inactive growth hormone (GH) to clarify its form and the purpose of pathogenetic treatment. **Materials and methods.** There were examined 153 children (61 girls and 92 boys) aged 3-10 years with growth retardation more than minus 2 SD from physiological parameters. The study of the somatic function was performed using pharmacological tests. A four-day test for sensitivity to GH was performed to confirm the syndrome of biologically inactive GH. In 50 children with confirmed syndrome of biologically inactive GH, the presence of D112G mutation in gene of GH was determined by the method of polymerase chain reaction. **Results.** Characteristic hormonal disorders — low level of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) against the background of normal level of GH were found in patients with syndrome of biologically inactive GH under the body mass index (BMI) not lower than 50 percentile for the given age and gender. The results of the study on the presence of substitution in the GH gene (C<sup>475</sup>→T, Asp<sub>138</sub>→Gly) in patients with the syndrome of biologically inactive GH indicate that a definite substitution has not been detected in the whole group of the examined — the genotype of all genotypic patients C/C (Asp/Asp). **Conclusions.** Genetic study did not detect mutation of D112G in the GH gene of children in Ukraine, patients with syndrome of biologically inactive GH. The main criteria for diagnosing the syndrome of biologically inactive GH is normal or elevated level of GH, decreased IGF-1, as a rule, positive response to sensitivity to GH, BMI more than 50 percentile for a specific age and gender, the absence of somatic pathology. For the final of genetic confirming the syndrome of biologically inactive GH, the gene sequencing will be informative for detecting disorders of its structure in all sites.

**Keywords:** syndrome of biologically inactive growth hormone, D112G mutation, sequencing, diagnostic algorithm.