

DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.1.2022.57-66>  
УДК: 616.71-018.4-053.6-07:575.17:577.161.2



## Денситометричні особливості стану кісткової тканини у дітей в період ростового стрибка з урахуванням поліморфізмів гена VDR та рівнів вітаміну D

Осман Н.С., ORCID: 0000-0002-8621-4389, e-mail: ns.osman@knmu.edu.ua  
Фролова Т.В., ORCID: 0000-0002-6861-8902, e-mail: tv.frolova@knmu.edu.ua  
Стенкова Н.Ф., ORCID: 0000-0002-7784-6747, e-mail: nf.stenkova@knmu.edu.ua  
Амаш А.Г., ORCID: 0000-0001-5510-100X, e-mail: ah.amash@knmu.edu.ua

Харківський національний медичний університет  
Міністерства охорони здоров'я України, м. Харків, Україна

## Densitometric features of bone tissue in children during the growth spurt considering the VDR gene polymorphisms and vitamin D level

Osman N.S., ORCID: 0000-0002-8621-4389, e-mail: ns.osman@knmu.edu.ua  
Frolova T.V., ORCID: 0000-0002-6861-8902, e-mail: tv.frolova@knmu.edu.ua  
Stenkova N.F., ORCID: 0000-0002-7784-6747, e-mail: nf.stenkova@knmu.edu.ua  
Amash A.H., ORCID: 0000-0001-5510-100X, e-mail: ah.amash@knmu.edu.ua

Kharkiv National Medical University  
of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

### Ключові слова:

діти пубертатного віку, кісткова тканина, вітамін D, денситометрія, молекулярна діагностика.

### Для кореспонденції:

Осман Наталія Сергіївна  
Харківський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України, кафедра пропедевтики педіатрії №1;  
просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;  
email: ns.osman@knmu.edu.ua

© Осман Н.С., Фролова Т.В.,  
Стенкова Н.Ф., Амаш А.Г., 2022

### РЕЗЮМЕ

**Актуальність.** Період інтенсивного росту дітей супроводжується активними змінами в архітектоніці кісткової тканини. Процеси накопичення кісткової маси проходять на високому рівні. Адекватність цих процесів має залежність від багатьох факторів, та, безумовно, в основі всіх процесів лежить генетична складова. Експресія генів має вплив на всі процеси в організмі і кісткова тканина не виняток. Поліморфізми BSML та FokI гена VDR, який відповідає за активність рецепторів клітини до вітаміну D, вивчається в асоціації з патологією кісткової тканини, аутоімунних захворювань, захворювань центральної нервової, серцево-судинної та інших систем.

**Мета роботи** – визначення денситометричних особливостей структурно-функціонального стану кісткової тканини у дітей в період ростового стрибка з урахуванням поліморфізмів BSML, FOKL гена VDR та рівня вітаміну D.

**Матеріали та методи.** Обстежено 205 дітей віком 9–17 років, які були розподілені на групи в залежності від наявності ростового спурту (PC) та його інтенсивності. Обстеження включало аналіз даних анамнезу, оцінку рівнів фізичного та статевого розвитку, ультразвукову (QUS) та рентгенівську (DXA) денситометрію, визначення рівня 25-(OH)-D, молекулярну діагностику – визначення поліморфізмів BSML, FOKL гена VDR.

**Результати та їх обговорення.** При проведенні ультразвукової денситометрії зниження мінеральної щільності кісткової тканини (BMD) встановлено у 24 дітей (48,0%), Z-score –  $1,8 \pm 0,56$  I групи; 28 дітей (60,87%), Z-score –  $1,96 \pm 0,27$  II групи та 43 дітей (39,45%), Z-score –  $1,68 \pm 0,72$  III групи. За допомогою DXA було обстежено 32 дитини, у 18 з них (56,25%) діагностовано зниження BMD. У дітей I групи, які мали знижену BMD, середній рівень вітаміну 25-(OH)-D складав  $39,04 \pm 11,84$  нмоль/л, тоді як у дітей з нормальною BMD –  $42,43 \pm 6,3$  нмоль/л. У дітей II групи, BMD у яких була знижена, середній рівень 25-(OH)-D складав  $45,68 \pm 5,48$  нмоль/л; при нормальній BMD –  $45,47 \pm 4,69$  нмоль/л. Діти III групи зі зниженою BMD мали середній рівень 25-(OH)-D  $36,73 \pm 8,94$  нмоль/л, з нормальною BMD –  $42,91 \pm 9,1$  нмоль/л. При проведенні молекулярного дослідження встановлено, що у 48,76% дітей не виявлено мутацій поліморфізму BSML гена VDR, у 41,32% дітей виявлена гетерозиготна мутація, у 9,92% – гомозиготна мутація. Не виявлено мутацію поліморфізму FokI гена VDR у 27,81% дітей, гетерозиготну мутацію мають 61,95% і гомозиготну – 10,24% дітей.

**Висновки.** Зниження мінеральної щільності кісткової тканини у дітей в період ростового спурту зумовлене недостатністю або дефіцитом вітаміну D та генетичною схильністю. Проте найбільш суттєвим чинником зниження BMD є саме відставання процесів накопичення кісткової маси на тлі інтенсивного лінійного росту скелета.

#### Для цитування:

Осман Н.С., Фролова Т.В., Стенкова Н.Ф., Амаш А.Г. Денситометричні особливості стану кісткової тканини у дітей в період ростового стрибка з урахуванням поліморфізмів гена VDR та рівнів вітаміну D. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2022. Т. 30. № 1. С. 57–66. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.1.2022.57-66>

#### Key words:

children of puberty age, bone tissue, vitamin D, densitometry, molecular diagnostics.

#### For correspondence:

Osman Nataliia Sergeevna  
Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Department of propedeutics of pediatrics;  
4, Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;  
e-mail: ns.osman@knmu.edu.ua

© Osman N.S., Frolova T.V.,  
Stenkova N.F., Amash A.H., 2022

#### ABSTRACT

**Background.** The period of intensive growth in children is associated with active changes in the bone tissue architecture. A high level of bone mass accumulations was observed. Whether such processes are adequate depends on numerous factors, however, all of them are based on a genetic component. Gene expression affects all the processes in the body, including bone tissue. The BSML and FokI polymorphisms of the VDR gene responsible for the activity of cell receptors for vitamin D is studied in association with bone pathology, autoimmune diseases, diseases of the central nervous, cardiovascular and other systems.

**Purpose** – of the research is aimed at determining densitometric features of the structural and functional condition of bone tissue in children during the growth spurt, taking into account polymorphisms of BSML, FOKL gene VDR and vitamin D levels.

**Materials and Methods.** The examination covered 205 healthy children aged 9–17, who were divided into groups depending on the presence or absence of growth spurt (GS) and its intensity. The examination presupposed analysis of the medical history, assessment of physical and sexual development, ultrasound (QUS) and X-ray (DXA) densitometry, determination of 25-(OH)-D levels, molecular diagnostics- definition of polymorphisms of BSML, FOKL gene VDR.

**Results.** Ultrasound densitometry showed a decrease in bone mineral density (BMD) in 24 children of Group I (48.0%), Z-score:  $-1.8 \pm 0.56$ ; 28 children in Group II (60.87%), Z-score:  $-1.96 \pm 0.27$  and 43 children of Group III (39.45%), Z-score:  $-1.68 \pm 0.72$ . DXA was used for 32 children, 18 of them (56.25%) were diagnosed with a decreased BMD. Children of Group I with a reduced BMD had an average level of vitamin 25-(OH)-D at the value of  $39.04 \pm 11.84$  nmol/l, while in children with a normal BMD it averaged  $-42.43 \pm 6.3$  nmol/l. In children of group II BMD in which it was reduced, the average level of 25-(OH)-D was  $45.68 \pm 5.48$  nmol/l, with normal BMD –  $45.47 \pm 4.69$  nmol/l. Children of Group III with a reduced BMD had an average 25-(OH)-D level of  $36.73 \pm 8.94$  nmol/l, those with a normal BMD showed the 25-(OH)-D level of  $42.91 \pm 9.1$  nmol/l. A molecular study found that 48.76% of children did not have any mutations in the VDR gene BSML polymorphism, 41.32% of children showed a heterozygous mutation, and 9.92% of children revealed a homozygous mutation. 27.81% of children had no mutation of FokI polymorphism in the VDR gene, 61.95% showed a heterozygous mutation and a homozygous mutation was detected in 10.24% of children.

**Conclusions.** Decreased bone mineral density in children during growth spurt is due to insufficiency or deficiency of vitamin D and is determined genetically. However, the most significant factor in the BMD reduction is the retardation of bone mass accumulation processes against the background of an intensive linear growth of the skeleton.

#### For citation:

Osman NS, Frolova TV, Stenkova NF, Amash AH. Densitometric features of bone tissue in children during the growth spurt considering the VDR gene polymorphisms and vitamin D levels. *Ukrainian journal of radiology and oncology*. 2022;30(1):57–66. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.1.2022.57-66>

#### Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Стаття відповідає тематиці науково-дослідної роботи педіатричних кафедр Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України «Медико-біологічні аспекти адаптації дітей з соматичною патологією в сучасних умовах». Номер державної реєстрації: 0120U102471, прикладна, термін виконання: 2019–2021 рр., керівник – завідувач кафедри педіатрії №1 та неонатології Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України, доктор медичних наук, професор М.О. Гончарь.

#### Relationship with academic programs, plans and themes

The article corresponds to the research topic of pediatric departments of Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine «Medical and biological aspects of adaptation of children with somatic pathology in modern conditions». State registration number: 0120U102471, applied, deadline: 2019–2021, Head – Head of the Department of Pediatrics №1 and Neonatology of Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Doctor of Medical Sciences, Professor M.O. Gonchar.

## ВСТУП

## INTRODUCTION

Дитячий та підлітковий вік характеризується активними змінами архітеконики кісткової тканини, коли накопичується 90% генетично детермінованої кісткової маси. В період закінчення статевого дозрівання та до 25–30 років формується пік кісткової маси [1].

У дітей пубертатного віку, коли відбувається активне статеве дозрівання, спостерігається другий ростовий стрибок або пубертатний спурт (істинний ростовий спурт) за рахунок подовження кінцівок та тулуба. Провідну роль у цьому процесі відіграють соматотропний і статеві гормони. У дівчаток пубертатний спурт настає у віці 11–12 років, коли швидкість росту за рік складає в середньому 7,4 см (6,5 ; 8,33). У хлопчиків істинний ростовий спурт спостерігається у віці 12–14 років та характеризується середньорічною швидкістю росту 8,01 см (7,98 ; 9,46) [2, 3].

Вплив несприятливих ендогенних і/або екзогенних факторів навколишнього середовища сприяє порушенню процесів формування кісткової тканини, що в свою чергу може призводити до виникнення остеопоротичних переломів, які значно впливають на якість життя людини [4].

Проведення адекватної корекції порушень мінералізації кісткової тканини в дитячому віці сприяє адекватному формуванню піку кісткової тканини в повному обсязі у майбутньому.

Крім того, треба враховувати, що саме в період ростового спурту висока активність біологічних процесів на тлі прискореного лінійного росту може викликати прискорене формування кісткової тканини і супроводжуватися зниженням мінеральної щільності кісткової тканини (BMD) у підлітків [5]. Цей стан має назву транзиторна остеопенія. Вона не потребує корекції, але важливо вчасно провести диференційну діагностику з істинною остеопенією, яка може бути причиною частих переломів, що не відповідають характеру травми.

Процеси формування та резорбції кісткової тканини генетично детерміновані. Наявність у геномі людини патологічних мутацій генів, які відповідають за розвиток та структуру кісткової тканини, її забезпечення мінеральними речовинами, їх всмоктування та транспортування є найбільш вагомим фактором для забезпечення адекватного формування кісткового матриксу [6].

Наразі ген рецептора вітаміну D (VDR) активно вивчається науковцями багатьох країн світу. Це зумовлено тим, що саме через рецептори до вітаміну D, які розташовані на мембрані клітин та реагують лише на активну форму 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D, реалізується його моделюючий вплив та гени-мішені шляхом транскрипції. Цей ген віднесено до одного з основних генів, які відповідають за стан кісткової тканини. Мутації цього гена, як і низький рівень вітаміну D, вивчаються в асоціації з онкопатологією, ментальними порушеннями, захворюваннями серцево-судинної, дихальної, травної та інших систем [7].

Попри велику кількість інформації щодо оптимальних рівнів вітаміну D, питання залишається дискусійним. Це пояснюється тим, що навіть жителі регіонів з великим рівнем інсоляції, мають його дефіцит чи недостатність та потребують медикаментозної корекції. Серед дитячого населення країн Європи

Children and adolescents experience active changes in bone tissue (BT), when 90% of genetically determined bone mass is accumulated. A peak of bone mass is accumulated during the period of puberty and up to the age of 25–30 [1].

In the course of active pubertal development, a second growth spurt or pubertal spurt (true growth spurt) is observed due to elongation of the limbs and torso. Somatotrophic and reproductive hormones play a major role in the process. In girls, pubertal spurt normally occurs at the age of 11–12, when the growth rate per year averages 7.4 cm [6,5 ; 8,33]. In boys, true growth spurt is observed at the age of 12–14 and is characterized by an average annual growth rate of 8.01 cm [7,98 ; 9,46] [2, 3].

The influence of adverse endogenous and/or exogenous environmental factors contributes to disruption of bone tissue modelling processes, which in its turn may cause osteoporotic fractures that significantly affect the quality of life [4].

Adequate correction of disruptions in bone tissue modelling in children provides for a normal and complete peak in bone tissue in the future.

Moreover, it is during the growth spurt that active biological processes against the background of accelerated linear growth can provoke an accelerated bone modelling and are associated with a decrease in bone mineral density (BMD) in adolescents [5]. This condition is termed as transient osteopenia. It does not require any correction, but a differential diagnosis of true osteopenia must be established in a timely manner as it can lead to fractures even in case of a slight injury.

Bone modelling and remodelling processes are determined by genetics. The presence of pathological mutations in genes within the human genome responsible for the development and structure of bone tissue, its supply with minerals, their absorption and transportation constitutes the most important factor to ensure an adequate formation of the bone matrix [6].

Currently, the vitamin D receptor gene (VDR) is subject to active investigations by scientists around the world due to the fact that it is through vitamin D receptors which are located on the cell membrane and respond only to the active form of 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D that its modelling effect is produced as well as target genes by transcription. This gene is one of the main ones responsible for bone health. Mutations in this gene, as well as low vitamin D levels, are studied jointly with oncopathology, mental disorders, disorders of cardiovascular, respiratory, digestive and other systems [7].

Despite a significant amount of data on optimal levels of vitamin D, the issue remains debatable as even residents of regions with a considerable exposure to the sun have a vitamin D deficiency or insufficiency and require medical correction. Among the children in Europe, vitamin D deficiency is found in 25–95% of children depending on the region and the season [8]. In Ukraine, only 1.4% of children aged 10–17 have a normal level of 25-(OH)-D, and 92% of schoolchildren suffer from its deficit [9].

Evaluation of the bone tissue condition requires analyzing not only the medical history and clinical data of the child, but also the results of laboratory and instrumental studies [10, 11]. Currently, the BMD can be measu-

недостатність або дефіцит вітаміну D за даними досліджень виявлені у 25–95% дітей, в залежності від регіону та пори року [8]. В Україні лише 1,4% дитячого населення віком 10–17 років мають показники 25-(OH)-D в межах норми, а 92% школярів мають його дефіцит [9].

Для оцінки стану кісткової тканини необхідно проводити аналіз не тільки анамнестичних і клінічних даних дитини, але й результати лабораторних та інструментальних досліджень [10, 11]. Для вимірювання BMD використовують: двоенергетичну рентгеновську абсорбціометрію (DXA), кількісну комп'ютерну томографію (QCT), периферичну кількісну комп'ютерну томографію (pQCT), магнітно-резонансну томографію (MRI) та ультразвукову денситометрію (QUS) [11]. «Золотим стандартом» діагностики остеопорозу та остеопенії є DXA. В основі цього методу лежить використання рентгеновських променів, які виключають вплив м'яких тканин на остаточний результат; вимірювання проводиться на поперекових хребцях та шийці стегнової кістки, що є найбільш інформативним в діагностиці зниження BMD [12]. Проте цей метод не можна використовувати у якості скринінгової діагностики стану кісткової тканини при обстеженні великих груп населення, оскільки його проведення потребує чітких показань [10, 13]. Для проведення моніторингу BMD у дітей на рівні популяції перевага надається QUS, оскільки при його використанні відсутнє променеве навантаження, метод мобільний, відносно простий, що надає можливість його застосовувати поза межами лікарні. Однак недоліками цього методу є недостатня точність та неможливість вимірювання BMD поперекових хребців, оскільки вимірювання проводяться на променевої або п'яткової кістках [4, 10].

Усе зазначене вище свідчить про необхідність своєчасної діагностики порушень метаболізму кісткової тканини з метою проведення необхідної корекції та забезпечення процесу адекватного формування піку кісткової маси у дітей.

**Мета роботи** – визначення денситометричних особливостей структурно-функціонального стану кісткової тканини у дітей в період ростового спурту з урахуванням поліморфізму BSML, FOKL гена VDR та рівня вітаміну D.

red through dual energy X-ray absorptiometry (DXA), quantitative computed tomography (CT), peripheral QCT, magnetic resonance imaging (MRI), and ultrasound densitometry (QUS) [11]. DXA is considered the «gold standard» for diagnosing osteoporosis and osteopenia. This method is based on the use of X-rays, which prevent any influence of soft tissues on the final result; measurements are taken on the lumbar vertebrae and femoral neck as they are the most informative in the BMD diagnostics [12]. However, this method cannot be used for BMD screening in the examination of large groups of population, as it requires specific indications for its use [10, 13]. QUS is preferred for the purposes of monitoring BMD in children at the population level, because it does not cause any radiation exposure. In addition, the method is mobile and relatively simple, which allows for its use outside the hospital. Nevertheless, it has its disadvantages which include lack of accuracy and inability to measure BMD of the lumbar vertebrae, as the measurements are performed on the radial or heel bones [4, 10].

All the information above substantiates the need for timely diagnosis of bone metabolism disorders in order to make the necessary corrections and ensure an adequate formation of the bone mass peak in children.

**Objective** – of the research is aimed at determining densitometric features of the structural and functional condition of bone tissue in children during the growth spurt, taking into account polymorphisms of BSML, FOKL gene VDR and vitamin D levels.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

## MATERIALS AND METHODS

В проведеному дослідженні брали участь 205 школярів м. Харкова віком 9–17 років, із них 112 (54,63%) хлопчиків та 93 (45,37%) дівчинки. Обстеження здійснювалося амбулаторно на клінічній базі кафедри пропедевтики педіатрії №1 Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України – дитячому відділенні Комунального некомерційного підприємства «Міська клінічна багато-профільна лікарня № 17» Харківської міської ради. Критеріями включення в дослідження було: народження в строк, відповідність фізичного та нервово-психічного розвитку віку дитини, необтяжений сімейний анамнез (щодо захворювань кісткової, ендокринної систем, порушень обміну речовин тощо); відсутність прийому вітамінно-мінеральних комплексів, в тому числі вітаміну D протягом 6 місяців до моменту проведення обстеження. До критеріїв виключення відносили: наявність хронічної соматичної, ендокринної та спадкової патології.

The study involved 205 relatively healthy schoolchildren from Kharkiv aged from 9 to 17. The studied group included 112 boys (54.63%) and 93 girls (45.37%). The examination was conducted on an outpatient basis at the clinical base of the Department of Propaedeutics of Pediatrics №1 Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine – Children's Department of Kharkiv City Hospital №17. Criteria for participation were as follows: birth within a normal pregnancy term, physical and neuropsychological development of the child corresponding to his/her age, no known history of disorders of the skeletal, endocrine systems, metabolic disorders, etc.; no intake of vitamin and mineral complexes, including vitamin D for 6 months before the examination. Exclusion criteria covered chronic somatic or hereditary pathologies.

The children were divided into three groups taking into account the presence and intensity of the growth spurt: Group I included 50 children: 25 boys and 25 girls



Діти були розподілені на три групи з урахуванням наявності та інтенсивності ростового спурту: до I групи ввійшли 50 дітей (середній вік 12 років  $\pm$  1 рік 5 місяців), які за поточний рік додали у рості від 8 до 12 см, серед яких було 25 хлопчиків та 25 дівчаток; до II групи – 46 дітей (середній вік 13 років  $\pm$  1 рік), які за поточний рік додали у рості понад 12 см, серед яких було 34 хлопчики та 12 дівчаток, до III групи – 109 дітей (середній вік 12 років  $\pm$  2 роки), які не мали ростового спурту, серед яких було 53 хлопчики та 56 дівчаток. 26 дітей (12,7%) з усіх обстежених мали ризик розвитку надмірної маси тіла, 8 дітей (3,9%) – саме надмірну масу тіла.

Обстеження включало аналіз даних анамнезу за індивідуальними картками розвитку дитини, оцінку рівня фізичного розвитку за рекомендаціями WHO («Child Growth Standards», 2007), визначення індексу маси тіла, оцінку статевого розвитку за шкалою Таннера. Для оцінки структурно-функціонального стану кісткової тканини використовували ультразвукову денситометрію та двоенергетичну рентгенівську абсорбціометрію. Ультразвукову денситометрію виконували на апараті «Sonost-2000» (Корея) на п'ятковій кістці в якості скрінінгового методу всім дітям, які брали участь у дослідженні. Дані обстеження були проведені на базі дитячого відділення Комунального некомерційного підприємства «Міська клінічна багатопрофільна лікарня № 17» Харківської міської ради. Тридцять двом дітям, які мали зниження BMD додатково проводили обстеження за допомогою методу DXA (хребці L1–L4, апарат «HOLOGIC QDR W Explorer», USA). Обстеження проведено на базі Державної установи «Інститут патології хребта та суглобів ім. професора М.І. Ситенка Національної академії медичних наук України». Критеріями зниження мінеральної щільності кісткової тканини вважали показник Z-score  $\leq$  - 2 (The International Society For Clinical Densitometry, 2019).

Забезпеченість вітаміном D визначалась за рівнем його активного метаболіту 25-(OH)-D у крові методом імуноферментного аналізу. Забір крові проводили методом венепункції та брали не більш ніж 3 мл крові. Референтними показниками вважали дані методичних рекомендацій з лікування та профілактики дефіциту вітаміну D у населення країн Центральної Європи: рекомендовані дози препаратів вітаміну D для здорової популяції та груп ризику (2013 р.). Рівень 25-(OH)-D менше 50 нмоль/л розцінювали як дефіцит вітаміну D, рівень 50–75 нмоль/л – як брак вітаміну D, рівень 25-(OH)-D 75–125 нмоль/л вважали за оптимальний. Забір крові для проведення дослідження проводили на базі дитячого відділення Комунального некомерційного підприємства «Міська клінічна багатопрофільна лікарня № 17» Харківської міської ради, визначення 25-(OH)-D проведено клініко-діагностичною лабораторією АЛВІС-КЛАС.

Для визначення поліморфізмів BSML (с.1024+283 G > A) та FOKL (30920 A > G) гена VDR використовували метод полімеразної ланцюгової реакції (Realtime); в якості біоматеріалу використовували зішкріб букального епітелію. Забір біологічного матеріалу здійснювали на базі дитячого відділення Комунального некомерційного підприємства «Міська клінічна багатопрофільна лікарня № 17» Харківської міської ради, дослідження проведено Товариством з обмеженою відповідальністю «МАЛІКС-МЕД» (лабораторія INVIVO).

(the average age was 12 years  $\pm$  1 year and 5 months) who grew 8 to 12 cm this year; Group II – 46 children: 34 boys and 12 girls (the average age was 13 years  $\pm$  1 year) who gained more than 12 cm in height this year; Group III – 109 children: 53 boys and 56 girls (the average age was 12 years  $\pm$  2 years) who did not experience any growth spurt. Assessment of the physical development found that 26 children (12.7%) of all the examined participants were at possible risk of overweight, 8 children (3.9%) were overweight.

The examination consisted of the medical history analysis based on individual child development records, assessment of physical development according to WHO recommendations (Child Growth Standards, 2007), determination of the body mass index, assessment of sexual development according to the Tanner scale. Ultrasound densitometry (QUS) and dual energy X-ray absorptiometry (DXA) were applied to assess the structural and functional status of the bone tissue. QUS was performed on the heel bone using Sonost-2000 (Korea) as a screening method for all children who participated in the study. These examinations were conducted on the basis of the children's department of Kharkiv City Hospital №17. Thirty-two children with a reduced BMD were further examined by DXA (L1–L4 vertebrae, HOLOGIC QDR W Explorer, USA). The examination was conducted on the basis of the State Institution «Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology National Academy of Medical Sciences of Ukraine». Z-score  $\leq$  - 2 (The International Society for Clinical Densitometry, 2019) was considered as the indicator of reduced mineral density of the bone tissue.

The 25-(OH)-D level in the blood was determined through enzyme-linked immunosorbent assay. Blood sampling was carried out by venipuncture. No more than 3 ml of blood was taken. The reference indicators followed the guidelines for the treatment and prevention of vitamin D deficiency in the population of Central Europe: The Recommended Doses of Vitamin D for a Healthy Population and At-Risk Groups (2013). Levels of 25-(OH)-D lower than 50 nmol/l were regarded as vitamin D deficiency, 50–75 nmol/l as insufficient level of vitamin D, and 25-(OH)-D at the level of 75–125 nmol/l was considered optimal. Blood sampling for the study was performed on the basis of the Children's Department of Kharkiv City Hospital №17, the study was conducted by the clinical diagnostic laboratory Alvis-Clas.

The polymerase chain reaction (Realtime) was used to determine the BSML (с.1024 + 283 G > A) and FOKL (30920 A > G) polymorphisms of the VDR gene; scraping of buccal epithelium was taken as biomaterial. The collection of biological material was carried out on the basis of the Children's Department of Kharkiv City Hospital №17, the study was conducted by laboratory Invivo.

The obtained data were statistically processed in Microsoft Office Excel 2007 and STATISTICA 7. Verification of the normality of the distribution was performed using the Kolmogorov–Smirnov test and the Bolshev's correction (for groups from 25 to 50 elements). The hypothesis of equality of the mean values of the obtained data corresponding to the normal distribution law was checked using the Student's test for independent samples. The null hypothesis was rejected at the confidence level ( $p < 0.05$ ). Fisher's test, which can be used when working with small samples, was used to compare relative indicators (the percentage of cases of low BMD), the confidence

Отримані дані були статистично опрацьовані у програмах Microsoft Office Excel 2007 та STATISTICA 7. Перевірку на нормальність розподілу рівня вітаміну D та значення BMD проводили за допомогою тесту Колмогорова–Смірнова з використанням поправки Большева (для груп від 25 до 50 елементів). Перевірку гіпотези про рівність середніх значень отриманих даних, що відповідають нормальному закону розподілу, здійснювали за допомогою критерію Стьюдента для незалежних вибірок. Нульова гіпотеза була відхилена на довірчому рівні  $p < 0,05$ . Для порівняння відносних показників (відсоток випадків зниження BMD) застосовували критерій Фішера, який може використовуватися у роботі з малими вибірками, довірчий рівень  $p < 0,05$ . Для оцінки зв'язку між значеннями BMD та рівня вітаміну D, поліморфними варіантами гена VDR розраховували коефіцієнт рангової кореляції Спірмена ( $r_s$ ). Дані за текстом надано у вигляді середнього значення (M) та стандартного відхилення ( $\pm\sigma$ ).

Обстеження проведено після отримання письмової згоди батьків на участь дитини в дослідженні.

Дослідження було виконане згідно з принципами Гельсінської декларації прав людини (1948 р.), Європейської конвенції із захисту прав та гідності людини в аспекті біомедицини (1997 р.) та згідно із законами України (Закон України «Про лікарські засоби» від 04.04.1996 р. № 123/96 та Наказ Міністерства охорони здоров'я України «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики» 23.09.2009 р. № 690) з мінімальними психологічними втратами з боку пацієнтів із урахуванням міжнародних біоетичних стандартів щодо згоди батьків на участь дітей в дослідженні.

level ( $p < 0.05$ ). Spearman's rank correlation coefficient ( $r_s$ ) was calculated to assess the relationship between BMD and vitamin D levels, polymorphic variants of the VDR gene. Data in the text are given as mean (M) and standard deviation ( $\pm\sigma$ ).

The examination was conducted with a written consent of the parents for the child's participation in the study.

The research was performed in accordance with the principles of the Helsinki Declaration on Human Rights (1948), the European Convention for the Protection of Human Rights and Dignity in Biomedicine (1997) and the laws of Ukraine (Law of Ukraine «On Medicinal Products» № 123/96 of 04.04.1996 and the Order of the Ministry of Health of Ukraine «On Approval of the Procedure for Clinical Trials of Drugs and Examination of Clinical Trial Materials» and the «Standard Regulations on Ethics Commissions» № 690 of 23.09.2009) with as little psychological pressure on patients as possible in compliance with international bioethical standards for parental consent for children's participation in the study.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

## RESULTS AND DISCUSSION

Оцінка статевого розвитку обстежених дітей показала, що у дівчаток I групи були такі стадії статевого розвитку: II стадія – у 8 (32%), III стадія – у 9 (36%), IV стадія – у 8 (32%); у дівчаток II групи: II стадія у 3 (25%), III – у 4 (33,3%), IV стадія у 5 (41,7%); у дівчаток III групи: II стадія у 18 (32,1%), III – у 14 (31,8%), IV – у 7 (12,5%), V стадія – у 23 (41,1%) дівчаток. У хлопчиків спостерігались наступні стадії статевого розвитку: I група – II стадія у 6 (24%), III – у 6 (24%), IV – у 6 (24%), V стадія – у 7 (28%); II група – II стадія у 8 (23,5%), III – у 8 (23,5%), IV – у 9 (26,5%), V стадія – у 9 (26,5%); III група – I стадія у 24 (45,3%), II – у 10 (18,9%), III – у 6 (11,3%), V стадія – у 13 (24,5%) хлопчиків.

Прояви недиференційованої дисплазії сполучної тканини (сколіотична осанка, плоскостопість, пролапс мітрального клапана, аномальна хорда лівого шлуночка тощо) мали 133 дитини (64,8%), з них 32 особи (64,0%) I групи, 30 (65,2%) II та 71 дитина (65,1%) III групи; тобто, вірогідної різниці по групах не спостерігалось.

При проведенні QUS були отримані такі дані: зниження BMD мали 24 (48,0%) дитини I групи, 28 (60,87%) II групи та 43 (39,45%) дитини III групи. Таким чином, діти з інтенсивним лінійним ростом мали достовірно вищий відсоток випадків зниження BMD на відміну від дітей, які не мали ростового спурту. Найбільший відсоток випадків зниження BMD спостерігався у групі дітей, які протягом поточного року виросли більше ніж на 12 см. Середній показник

In assessing sexual development, the following data were obtained. Group I girls had the following stages of sexual development: stage II – in 8 (32%), stage III – in 9 (36%), stage IV – in 8 (32%); group II girls had the following stages of sexual development: stage II – in 3 (25%), stage III – in 4 (33.3%), stage IV – in 5 (41.7%); group III girls had the following stages of sexual development: stage II – in 18 (32.1%), stage III – in 14 (31.8%), stage IV – in 7 (12.5%), V stage – in 23 (41.1%). Boys had the following stages of sexual development: group I – stage II in 6 (24%), stage III in 6 (24%), stage IV in 6 (24%), stage V in 7 (28%); group II – stage II in 8 boys (23.5%), stage III – in 8 (23.5%), stage IV in 9 (26.5%), stage V in 9 (26.5%); group III – stage I in 24 boys (45.3%), stage II in 10 (18.9%), stage III in 6 (11.3%), stage V in 13 (24.5%).

Manifestations of undifferentiated connective tissue dysplasia (scoliotic posture, flat feet, mitral valve prolapse, abnormal left ventricular chord, etc.) were detected in 133 children (64.8%), among them – 32 children of Group I (64.0%), 30 children of group II (65.2%) and 71 children of group III (65.1%). Thus, no significant difference was observed between the groups.

QUS showed the following results: 24 children of group I (48.0%), 28 children of group II (60.87%) and 43 children of group III (39.45%) showed a decrease in BMD. Therefore, children with intensive linear growth demonstrated a significantly higher percentage of cases of decreased BMD in contrast to those who had

Z-score складав: у дітей I групи –  $1,8 \pm 0,56$ ; у дітей II групи –  $1,96 \pm 0,27$ ; у осіб III групи –  $1,68 \pm 0,72$ . Тобто, найменший показник BMD спостерігався у дітей з інтенсивним ростовим спуртом ( $p < 0,05$ ).

Результати дослідження DXA показали, що 18 (56,25%) з усіх обстежених дітей мають зниження BMD: 38,9% дітей з помірними показниками ростового спурту (I група) та 50,0% дітей з інтенсивним ростовим спуртом (II група). Слід зазначити, що як при використанні ультразвукового, так і рентгеновського методів обстеження відсоток зниження BMD серед дітей з інтенсивним ростовим спуртом був достовірно вищим ( $p < 0,05$ ), ніж у групі дітей, які не мали ростового спурту.

При визначенні рівня 25-(OH)-D у дітей всіх груп було виявлено його недостатність або дефіцит, незалежно від наявності ростового спурту та його інтенсивності.

Так, у дітей I групи недостатність вітаміну D виявлено у 9 (18,0%) дітей, тоді як його дефіцит мала 41 дитина (82,0%). Середній рівень вітаміну D в дітей I групи складав  $40,80 \pm 9,44$  нмоль/л. У дітей II групи недостатність вітаміну D діагностовано у 6 (13,04%), а його дефіцит – у 40 (86,96%) дітей. Середній рівень вітаміну D в цій групі склав  $45,6 \pm 5,14$  нмоль/л. У дітей III групи недостатність 25-(OH)-D виявлено у 18 (16,5%) дітей, тоді як його дефіцит – у 91 дитини (83,5%), а середній рівень вітаміну D по групі склав  $40,47 \pm 9,49$  нмоль/л.

Водночас слід зазначити, що дефіцит вітаміну D спостерігався частіше у дітей, які мали інтенсивний ростовий спурт, ніж у дітей інших груп. Привертає увагу, що розподіл показників рівня 25-(OH)-D по групах (рис. 1) був неоднорідним: саме у дітей другої групи крива розподілу його значень має зсув праворуч, не досягаючи нормальних величин.

no growth spurt. The highest percentage of cases of decreased BMD was observed in the group of children who grew by more than 12 cm. The average Z-score reached the following levels: –  $1.8 \pm 0.56$  in children of group I; –  $1.96 \pm 0.27$  in group II; –  $1.68 \pm 0.72$  in group III, i.e. the lowest BMD was observed in children with an intensive growth spurt ( $p < 0.05$ ).

The DXA results showed that 18 (56.25%) of all the examined children have a decreased BMD, including 38.9% of children with a moderate growth spurt (group I) and 50.0% of children with intensive growth spurt (group II). It is worth noting that both ultrasound and X-ray examination methods showed a reliably higher percentage of BMD reduction among children with an intensive growth spurt ( $p < 0.05$ ) than in the group of children with no growth spurt.

Assessment of the 25-(OH)-D level in children of all groups revealed its insufficiency or deficiency, regardless of the presence of growth spurt or its intensity.

Thus, in group I, vitamin D insufficiency was found in 9 children (18.0%), while 41 children (82.0%) had its deficiency. The average level of vitamin D in children of group I was  $40.80 \pm 9.44$  nmol/l. In children of group II, vitamin D insufficiency was diagnosed in 6 cases (13.04%), its deficiency was found in 40 children (86.96%). The level of vitamin D in this group averaged  $45.6 \pm 5.14$  nmol/l. In group III, 25-(OH)-D insufficiency was detected in 18 children (16.5%), while its deficiency was found in 91 children (83.5%), the average level of vitamin D in the group reached  $40.47 \pm 9.49$  nmol/l.

At the same time, it must be mentioned that vitamin D deficiency was observed more frequently in children with an intense growth spurt than in children of the other groups. Interestingly, the distribution of 25-(OH)-D levels among the groups (Fig. 1) was inhomogeneous: the curve of vitamin distribution in children of the second group shifts to the right, not reaching the normal range.

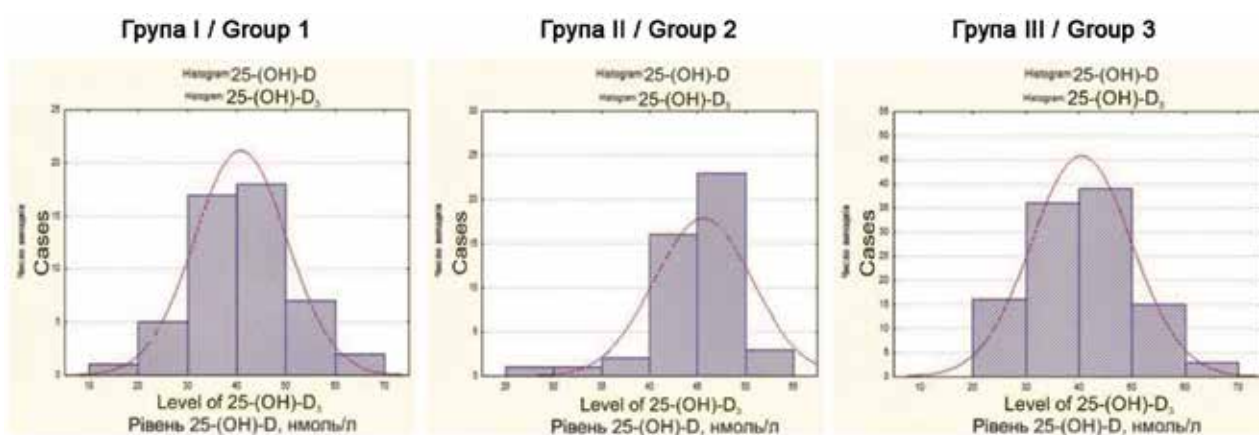


Рис. 1. Розподіл рівня 25-(OH)-D по групах  
Fig. 1. Distribution of vitamin D among the groups

Рівні вітаміну D у дітей різних груп залежно від наявності зниження BMD наведені в таблиці 1.

Як видно з таблиці 1, серед дітей як I, так і II групи, достовірної різниці між показниками рівня вітаміну D зі зниженою та нормальною BMD не відмічалось. Водночас у дітей III групи, на відміну від аналогічних показників дітей I та II груп, підтверджується залежність між рівнем вітаміну D та зниженою BMD, на що вказує позитивний зв'язок ( $r_s = 0,4$ ) між рівнем 25-(OH)-D та BMD.

Levels of vitamin D in children of different groups depending on the presence of a decrease in BMD are shown in Table 1.

According to the table, no significant difference between the levels of vitamin D was observed in children of groups I and II with low or normal BMD. At the same time, children of group III manifest a correlation between the level of vitamin D and reduced BMD in contrast to similar indicators of children of groups II and III, which is shown by a positive correlation ( $r_s = 0.4$ ) between the level of 25-(OH)-D and BMD.

**Таблиця 1.** Рівні вітаміну D залежно від наявності зниження BMD по групах  
**Table 1.** Levels of vitamin D depending on the presence of a decrease in BMD by groups

BMD	Група I / Group 1	Група II / Group 2	Група III / Group 3
	Рівень 25-(ОН)-D, нмоль/л (M±σ) 25-(OH)-D, nmol/l (M±σ)	Рівень 25-(ОН)-D, нмоль/л (M±σ) 25-(OH)-D, nmol/l (M±σ)	Рівень 25-(ОН)-D, н/л (M±σ) 25-(OH)-D, nmol/l (M±σ)
Z-score > -2	42,43 ± 6,3	45,47 ± 4,69	42,91 ± 9,1
Z-score ≤ -2	39,04 ± 11,84	45,68 ± 5,48	36,73 ± 8,94*

**Примітка:**

\*позитивний кореляційний зв'язок (rs = 0,4)

**Note:**

\*positive correlation (rs = 0.4)

При визначенні варіантів поліморфізму BSML та FokI гена VDR встановлено, що у 48,76% всіх дітей не виявлено мутації поліморфізму BSML (G/G) гена VDR, гетерозиготна мутація (G/A) виявлена у 41,32% дітей, гомозиготна (A/A) – у 9,92% дітей; нормальний варіант поліморфізму FokI (A/A) гена VDR виявлено у 27,81% дітей, гетерозиготна мутація (A/G) – у 61,95% дітей, гомозиготна мутація (G/G) – у 10,24% дітей. Найчастіше гетерозиготна мутація поліморфізму BSML при зниженій BMD зустрічається у дітей I (43,48%) та III групи (41,11%), найнижчий відсоток гетерозиготних мутацій спостерігався у дітей II групи (37,50%). Гетерозиготна мутація поліморфізму FokI гена VDR найчастіше (72,48%) зустрічалася в групі дітей без РС, які мають зниження BMD (p < 0,05). У дітей I та II груп вірогідних відмінностей щодо розповсюдженості гетерозиготної мутації поліморфізму FokI гена VDR в залежності від BMD не виявлено.

Отримані дані свідчать, що у дітей в період інтенсивного ростового спурту низький рівень вітаміну D та мутації поліморфізмів гена рецептора вітаміну D не відіграють основної ролі в патогенезі зниження BMD. Наші дані відповідають результатам міжнародних досліджень. В Японії було обстежено 275 дітей 10–12 років, мінеральну щільність кісткової тканини визначали методом DXA. Під час дослідження було встановлено, що мінеральна щільність кісткової тканини у дітей в період ростового спурту була знижена і не залежала від забезпеченості організму кальцієм, вітаміном D і, навіть на тлі корекції раціону дітей, не відбувалося змін у мінералізації кісткової тканини [14]. Тобто основною причиною зниження BMD все ж є невідповідність лінійного росту дитини та можливостей організму щодо оптимальної мінералізації кісткової тканини і забезпеченість організму вітаміном D не має суттєвого значення в цьому процесі в порівнянні з дітьми без інтенсивного ростового стрибка.

Determination of BSML and FokI polymorphism variants of the VDR gene found that 48.76% of all children had no mutations of BSML polymorphism (G/G) of the VDR, a heterozygous mutation (G/A) was found in 41.32% of children, a homozygous mutation (A/A) was observed in 9.92% of children; a normal variant of the FokI polymorphism (A/A) of the VDR gene was detected in 27.81% of children, a heterozygous mutation (A/G) was observed in 61.95% of children, a homozygous mutation (G/G) – in 10.24% of children. The most widespread heterozygous mutation of the BSML polymorphism associated with a reduced BMD was found in children of group I (43.48%) and group III (41.11%), the lowest percentage of heterozygous mutations was detected in children of group II (37.50%). A heterozygous mutation of the FokI polymorphism in the VDR gene proved to be most common (72.48%) in the group of children with no GS and a decreased BMD (p < 0,05). Children of groups I and II showed no significant difference in the prevalence of heterozygous mutations in the FokI polymorphism of the VDR gene depending on BMD.

The obtained results indicate that low levels of vitamin D and mutations in polymorphisms of the vitamin D receptor gene do not play a major role in the pathogenesis of a decreased BMD in children during an intensive growth spurt. Our data conform to the results of international studies. In Japan, 275 children of 10–12 years old were examined. BMD was measured by DXA. During the study, it was found that BMD in children during the period of growth spurt was decreased regardless of calcium and vitamin D levels, and even the correction of the diet didn't affect bone mineralization [14]. So, the main reason of the decrease in BMD is the lack of correlation between the linear growth of the child and the body's ability to ensure optimal bone mineralization. Thus, vitamin D level in the body doesn't play an important role in this process compared to children without intensive growth spurt.

**ВИСНОВКИ**

**CONCLUSIONS**

1. У дітей в період ростового спурту має місце зниження мінеральної щільності кісткової тканини, яке відбувається на тлі недостатності або дефіциту вітаміну D.
2. У період істинного ростового спурту найбільш суттєвим чинником зниження мінеральної щільності кісткової тканини дітей є саме особливості формування та накопичення кісткової маси на тлі інтенсивного лінійного росту скелета, тоді як у дітей, які не мають ростового спурту, найбільш вагомим фактором, що сприяє формуванню кісткової тканини, є рівень вітаміну D.
3. Гетерозиготна мутація поліморфізмів гена VDR має вплив на мінеральну щільність кісткової тканини

1. Children during the period of growth spurt experience a decrease in bone mineral density against the background of insufficiency or deficiency of vitamin D.
2. The most important factor in the reduction of bone mineral density in children in the course of true growth spurt is the specifics of bone mass formation and accumulation against the background of an intensive linear growth of the skeleton, whereas the most significant factor contributing to bone formation in children with no growth spurt is the vitamin D level.
3. Heterozygous mutation of VDR gene polymorphisms affects bone mineral density in children with no growth



у дітей без ростового спурту. Значного впливу на BMD у дітей з інтенсивним ростовим спуртом вона не надає, оскільки головним чинником зниження BMD залишається невідповідність мінералізації кісткової тканини інтенсивному росту.

spurt. It does not exert any pronounced effect on BMD in children with an intensive growth spurt, as the main factor in BMD reduction is the lack of correlation between bone mineralization and growth intensity.

#### СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

#### REFERENCES

1. Ізюмець О. І., Лайко Л. І., Ройзман Ф. Ф. Заходи з виявлення остеопенії у дітей та підлітків. *Актуальні питання педіатрії*. 2016. № 5(77). С. 30–32.
2. Протокол надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія», наказ МОЗ України від 27.04.2016.
3. Ohta H. Growth spurts of the bone from infancy to puberty. *Clinical Calcium*. 2019. Vol. 29(1). P. 9–17.
4. Марушко Ю. В., Волоха Т. І., Аксонов А. О. Ультразвукова денситометрія (аксіальне вимірювання) у діагностиці остеопенічного синдрому у дітей з різною соматичною патологією. *Современная педиатрия*. 2016. № 1(73). С. 54–58.
5. Ward L. M., Weber D. R., Munns C. F., Högl W., Zemel B. S. A Contemporary View of the Definition and Diagnosis of Osteoporosis in Children and Adolescents. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020. Vol. 105(5). P. e2088–2097. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgz294>
6. Tizaoui K., Kaabachi W., Hamzaoui A., Hamzaoui K. Association between vitamin D receptor polymorphisms and multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Cellular & molecular immunology*. 2015. Vol. 12. P. 243–252. DOI: <https://doi.org/10.1038/cmi.2014.47>
7. Yang M., Yang B. O., Gan H. et al. Anti-inflammatory effect of 1,25-dihydroxyvitamin D3 is associated with crosstalk between signal transducer and activator of transcription 5 and the vitamin D receptor in human monocytes. *Experimental and therapeutic medicine*. 2015. Vol. 9(5). P. 1739–1744. DOI: <https://doi.org/10.3892/etm.2015.2321>
8. Martínez Redondo I., García Romero R., Calmarza P., De Arriba Muñoz A., Martínez-Redondo D., Sanz Paris A. Vitamin D insufficiency in a healthy pediatric population. The importance of early prophylaxis. *Nutrición Hospitalaria*. 2021. Vol. 8(6). P. 1155–1161. DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03606>
9. Bolshova E. V., Ryznychuk M. A., Kvacheniuk D. A. Analysis of the vitamin d receptor bsmi gene polymorphism in children with growth hormone deficiency. *Wiadomości Lekarskie*. 2021. Vol. 74(3 cz 1). P. 498–503. DOI: <http://dx.doi.org/10.36740/WLek202103121>
10. Chong K. H., Poh B. K., Jamil N. A., Kamaruddin N. A., Deurenberg P. Radial quantitative ultrasound and dual energy x-ray absorptiometry: intermethod agreement for bone status assessment in children. *Biomed Research International*. 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/318739>
11. Dilorgi N., Maruca K., Patti G., Mora S. Up date on bone density measurement sand their in terpretation in child renanda do lescents. Best practice & research. *Clinical endocrinology & metabolism*. 2018. № 32(4). P. 477–498.
12. Skeletal Health Assessment In Children from Infancy to Adolescence. *Official Pediatric Positions of the ISCD as updated in 2019*. URL: <https://www.iscd.org/>
13. Berry M. E. Using DXA to Identify and Treat Osteoporosis in Pediatric Patients. *Radiologic technology*. 2018. № 89(3). P. 312–317.
14. Kouda K., Iki M., Fujita Y., Nakamura H., Uenishi K., Ohara K., Nishiyama T. Calcium Intake and Bone Mineral Acquisition during the Pubertal Growth Spurt: Three-Year Follow-Up of the Kitakata Kids Health Study in Japan. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology* (Tokyo). 2020. Vol. 66(2). P. 158–167. DOI: <https://doi.org/10.3177/jnsv.66.158>
15. Izumets OI, Laiko LI, Roizman FF. Measures to detect osteopenia in children and adolescents. *Current issues of pediatrics*. 2016;5(77):30–2. (In Ukrainian).
16. Protocol of medical care for children in the specialty «Pediatric Endocrinology», the order of the Ministry of Health of Ukraine from 27.04.2016. (In Ukrainian).
17. Ohta H. Growth spurts of the bone from infancy to puberty. *Clinical Calcium*. 2019;29(1):9–17. (In English).
18. Marushko YuV, Volokha TI, Aksonov AA. Ultrasonic densitometry (axial measurement) in the diagnosis of osteopenic syndrome in children with various somatic pathologies. *Modern pediatrics*. 2016;1(73):54–8. (In Ukrainian).
19. Ward LM, Weber DR, Munns CF, Högl W, Zemel BS. A Contemporary View of the Definition and Diagnosis of Osteoporosis in Children and Adolescents. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020;105(5):e2088–97. (In English). DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgz294>
20. Tizaoui K, Kaabachi W, Hamzaoui A, Hamzaoui K. Association between vitamin D receptor polymorphisms and multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Cellular & molecular immunology*. 2015;12:243–52. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1038/cmi.2014.47>
21. Yang M, Yang BO, Gan H et al. Anti-inflammatory effect of 1,25-dihydroxyvitamin D3 is associated with crosstalk between signal transducer and activator of transcription 5 and the vitamin D receptor in human monocytes. *Experimental and therapeutic medicine*. 2015;9(5):1739–44. (In English). DOI: <https://doi.org/10.3892/etm.2015.2321>
22. Martínez Redondo I, García Romero R, Calmarza P, De Arriba Muñoz A, Martínez-Redondo D, Sanz Paris A. Vitamin D insufficiency in a healthy pediatric population. The importance of early prophylaxis. *Nutrición Hospitalaria*. 2021;8(6):1155–61. (In English). DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03606>
23. Bolshova EV, Ryznychuk MA, Kvacheniuk DA. Analysis of the vitamin D receptor bsmi gene polymorphism in children with growth hormone deficiency. *Wiadomości Lekarskie*. 2021;74(3 cz 1):498–503. (In English). DOI: <http://dx.doi.org/10.36740/WLek202103121>
24. Chong KH, Poh BK, Jamil NA, Kamaruddin NA, Deurenberg P. Radial quantitative ultrasound and dual energy x-ray absorptiometry: intermethod agreement for bone status assessment in children. *Biomed Research International*. 2015. (In English). DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/318739>
25. Dilorgi N, Maruca K, Patti G, Mora S. Up date on bone density measurement sand their in terpretation in child renanda do lescents. Best practice & research. *Clinical endocrinology & metabolism*. 2018;32(4):477–98. (In English).
26. Skeletal Health Assessment In Children from Infancy to Adolescence. *Official Pediatric Positions of the ISCD as updated in 2019*. (In English). URL: <https://www.iscd.org/>
27. Berry ME. Using DXA to Identify and Treat Osteoporosis in Pediatric Patients. *Radiologic technology*. 2018;89(3):312–7. (In English).
28. Kouda K, Iki M, Fujita Y, Nakamura H, Uenishi K, Ohara K, Nishiyama T. Calcium Intake and Bone Mineral Acquisition during the Pubertal Growth Spurt: Three-Year Follow-Up of the Kitakata Kids Health Study in Japan. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology* (Tokyo). 2020;66(2):158–67. DOI: <https://doi.org/10.3177/jnsv.66.158>

#### Перспективи подальших досліджень

#### Prospects for further research

Плануються подальші дослідження щодо вивчення розповсюдженості поліморфізмів гена VDR та їх вплив на зниження мінеральної щільності кісткової тканини у дітей, особливо в період ростового стрибка.

Studies of polymorphism of the VDR gene and their effects on the composition of internal tissue in tissue, especially during the growth spurt, are planned.

#### Конфлікт інтересів

#### Conflict of interest

Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи з фармацевтичними компаніями, виробниками біомедичних пристроїв, іншими організаціями, чії продукти, послуги, фінансова підтримка можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів або які спонсорували проведені дослідження.

The authors of the manuscript knowingly acknowledge the absence of actual or potential conflict of interest regarding the results of this work with pharmaceutical companies, manufacturers of biomedical devices, other organizations whose products, services, financial support may be related to the subject of materials or who sponsored research.

**Інформація про фінансування**

Фінансування видатками Державного бюджету України.

**Funding information**

Financed by expenditures of the State Budget of Ukraine.

**ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ**

**Осман Наталія Сергіївна** – аспірант кафедри пропедевтики педіатрії №1 Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: ns.osman@knmu.edu.ua

моб.: +38 (067) 265-25-62

**Внесок автора:** обстеження дітей, аналіз отриманих результатів, статистична обробка даних, написання статті.

**Фролова Тетяна Володимирівна** – доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри пропедевтики педіатрії №1 Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: tv.frolova@knmu.edu.ua

моб.: +38 (067) 577-03-03

**Внесок автора:** наукове керівництво.

**Стенкова Наталія Федорівна** – кандидат медичних наук, доцент кафедри пропедевтики педіатрії №1 Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: nf.stenkova@knmu.edu.ua

моб.: +38 (093) 697-21-21

**Внесок автора:** корегування виконаної роботи.

**Амаш Анастасія Григорівна** – кандидат медичних наук, асистент кафедри пропедевтики педіатрії №1 Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: ah.amash@knmu.edu.ua

моб.: +38 (098) 091-73-06

**Внесок автора:** допомога при обстеженні пацієнтів.

**INFORMATION ABOUT AUTHORS**

**Osman Nataliia Sergeevna** – graduate student of the Department of Propaedeutics of Pediatrics №1 Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4, Nauki Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: ns.osman@knmu.edu.ua

tel.: +38 (067) 265-25-62

**Author's contribution:** children's diseases, analysis of the obtained results, statistical data processing, writing articles.

**Frolova Tetyana Volodymyrivna** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Pediatrics №1 Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4, Nauki Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: tv.frolova@knmu.edu.ua

tel.: +38 (067) 577-03-03

**Author's contribution:** dissertation advisor.

**Stenkova Natalia Fedorivna** – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Pediatrics №1 Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4, Nauki Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: nf.stenkova@knmu.edu.ua

tel.: +38 (093) 697-21-21

**Author's contribution:** redaction of manuscript.

**Amash Anastasia Grigorivna** – Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Propaedeutics of Pediatrics №1 Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4, Nauki Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: ah.amash@knmu.edu.ua

tel.: +38 (098) 091-73-06

**Author's contribution:** assistance in examining patients.

Рукопис надійшов  
*Manuscript was received*  
27.10.2021

Отримано після рецензування  
*Received after review*  
01.02.2022

Прийнято до друку  
*Accepted for printing*  
29.03.2022

Опубліковано  
*Published*  
31.03.2022