

ВІДГУК

*офіційного опонента на дисертаційну роботу Ризничук Мар'яни
Олександрівни «Вітамін D, поліморфізми гена його рецептора при
низькорослості у дітей: клініко-генетичне дослідження», поданої на
здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю
14.01.14 – „Ендокринологія”*

Актуальність обраної теми дисертації

Актуальність теми не викликає сумнівів. Низькорослість залишається однією з найчастіших причин звернення педіатричних пацієнтів до дитячого ендокринолога. Традиційно дітей, зріст яких на два або більше стандартних відхилень (SD) нижчий за середньостатистичний показник для їх віку та статі, відносять до категорії низькорослих. Це патологічний стан має багатофакторне походження, в якому важливу роль відіграють генетичні, епігенетичні та зовнішньосередовищні чинники.

Оцінка функціонування вісі *гормон росту/інсуліноподібний чинник росту-1* є важливим компонентом первинного обстеження дітей із порушеннями росту. Водночас поглиблення знань щодо фізіології росту сприяє вдосконаленню діагностичних алгоритмів і дозволяє підвищити ефективність терапевтичних утручань. Особливої уваги останнім часом набуває дослідження впливу вітаміну D на регуляцію вісі *гормон росту/інсуліноподібний чинник росту-1*.

Гормон росту синтезується соматотропними клітинами передньої долі гіпофіза і бере участь у регуляції кальцієво-фосфорного обміну шляхом активації 1 α -гідроксилази, яка забезпечує перетворення вітаміну D у його біологічно активну форму.

На сьогодні дефіцит вітаміну D розглядається як глобальна проблема громадського здоров'я. Його поширеність істотно варіює в залежності від географічного регіону, досягаючи у деяких популяціях до 98%. За оцінками експертів, близько одного мільярда людей у світі, переважна більшість яких –

діти, мають недостатній рівень вітаміну D. Незважаючи на високу поширеність, цей стан часто залишається недіагностованим впродовж тривалого часу.

Фізіологічні ефекти активного метаболіту вітаміну D реалізуються через зв'язування з рецептором вітаміну D (VDR) – ядерним транскрипційним фактором, що регулює експресію низки генів. Ген *VDR* є поліморфним, тобто в його структурі можуть виникати варіанти, які впливають на чутливість до вітаміну D. Найбільш дослідженими залишаються поліморфізми BsmI, FokI, TaqI, ApaI. Вони пов'язані з широким спектром захворювань – від ендокринних і автоімунних до онкологічних та серцево-судинних. Рецептор вітаміну D відіграє важливу роль у регуляції росту дитини через участь у підтриманні кальцієво-фосфатного гомеостазу та метаболічних процесів, що мають ключове значення для формування скелета.

Однак, незважаючи на значну увагу до ролі вітаміну D у регуляції метаболізму, питання відносно його впливу на ріст дитини та взаємозв'язок із функціонуванням гормональної вісі «гормон росту-інсуліноподібний чинник росту-1» недостатньо вивчені. Зокрема, обмеженими є дані щодо впливу поліморфізмів генів *VDR* і *COL1A1* на формування різних варіантів низькорослості у дітей. Саме тому запропоноване дослідження є актуальним, науково значущим і має практичну цінність.

Зв'язок теми дисертації з державними та галузевими науковими програмами

Представлена дисертаційна робота є складовою частиною виконання комплексних науково-дослідних проектів, реалізованих в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», а саме:

- «Вивчення стану системи гормон росту/ростові фактори у дітей та підлітків залежно від забезпеченості вітаміном D» (2019-2021 рр., державна реєстрація №0118U002162);

- «Оцінка стану гормональної осі гормон росту – ІПЧР-1 у дітей з ендокринною патологією з урахуванням рівня вітаміну D та генетичних варіантів рецептора вітаміну D» (2022-2024 рр., державна реєстрація №0122U000420).

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень та висновків, сформульованих у дисертації

Здобувачкою в дисертаційній роботі в достатній мірі висвітлено питання обґрунтування наукових тверджень, висновків та рекомендацій, що обумовлені належною кількістю обстежених пацієнтів, застосованими актуальними методами дослідження, які відповідають визначеним цілям та поставленим завданням дослідження. У дисертаційній роботі представлено теоретичне узагальнення та нові підходи до вирішення актуальної проблеми ендокринології щодо покращення ефективності діагностики низькорослості в дітей шляхом вивчення взаємодії вісі гормон росту/інсуліноподібний чинник росту-1/вітамін D, аналізу поліморфізмів гена *VDR* (BsmI, TaqI, та ApaI) та *COL1A1* (+1245 G/T) і прогнозування ризику розвитку даної патології.

Новизна досліджень та одержаних результатів

У межах проведеного наукового дослідження вперше здійснено всебічний аналіз функціонування системи гормону росту та інсуліноподібного чинника росту-1 у дітей із різними формами низькорослості (включаючи дефіцит гормону росту, ідіопатичну низькорослість, синдром біологічно неактивного гормону росту та затримку внутрішньоутробного розвитку) з урахуванням рівня забезпеченості вітаміном D.

Вперше в Україні проведено порівняльне дослідження забезпеченості вітаміном D у дітей із різними формами низького росту та визначено особливості взаємодії вітаміну D з елементами гормональної вісі гормон росту/інсуліноподібний чинник росту-1. Встановлено, що 90,4% обстежених дітей з низькорослістю мають недостатній рівень або дефіцит вітаміну D. Виявлено достовірні позитивні кореляції між рівнем гормону росту,

інсуліноподібним чинником росту-1 та концентрацією вітаміну D у плазмі крові, зокрема у групах із дефіцитом гормону росту та ідіопатичною низькорослістю.

Уперше в Україні встановлено асоціацію між поліморфізмами гена *VDR* і розвитком дефіциту гормону росту. Виявлено, що гетерозиготні варіанти поліморфізмів *BsmI*, *TaqI* та *ApaI* гена *VDR* підвищують ризик гормонального дефіциту. Також виявлено зв'язок між поліморфізмами гена *VDR* і розвитком ідіопатичної низькорослості. Зокрема встановлено, що гетерозиготні варіанти *BsmI* (G/A), *TaqI* (T/C) та гомозиготний *BsmI* (A/A) асоційовані з підвищеним ризиком цієї форми. Наявність гомозиготних варіантів *BsmI* (A/A) і *TaqI* (C/C) достовірно пов'язана із розвитком синдрому біологічно неактивного гормону росту.

Вперше в Україні встановлено, що у дітей із затримкою росту внаслідок затримки внутрішньоутробного розвитку наявність гетерозиготних поліморфізмів *BsmI*, *TaqI* та *ApaI* гена *VDR* достовірно підвищує ймовірність формування даної патології.

Теоретичне значення отриманих результатів

Отримані основні положення та результати дисертаційної роботи дозволили поглибити та деталізувати дані щодо клініко-лабораторних та генетичних особливостей різних форм низькорослості, а саме: дефіцит гормону росту, ідіопатичну низькорослість, синдром біологічно неактивного гормону росту та затримку внутрішньоутробного розвитку у дітей препубертатного віку.

Практичне значення одержаних результатів

Виявлений дисбаланс у рівні вітаміну D у більшості дітей із низькорослістю свідчить про необхідність обов'язкового лабораторного контролю його рівня перед початком терапевтичних заходів.

Вперше в Україні доведено вплив окремих генетичних варіантів (поліморфізмів гена *VDR*) у гетеро- або гомозиготному стані на формування окремих клінічних форм низькорослості. Це відкриває нові можливості для

індивідуалізованого генетичного консультування родин, де виявлена дана патологія.

Встановлено, що серед обстежених дітей патологічний гомозиготний поліморфізм гена *COL1A1* (+1245 G/T, rs1800012) зустрічається у 2,21% випадків, тоді як гетерозиготний – у 33,09% пацієнтів із різними формами низькорослості, що супроводжуються дефіцитом вітаміну D. Це свідчить про необхідність своєчасної корекції дефіциту з метою профілактики остеопоротичних ускладнень у дорослому віці.

Результати дослідження рекомендовані до включення у клінічні протоколи обстеження та лікування дітей з дефіцитом гормону росту, ідіопатичною низькорослістю, синдромом біологічно неактивного гормону росту та низьким зростом, що виник на тлі затримки внутрішньоутробного розвитку. Також рекомендовано використовувати отримані дані під час медико-генетичного консультування сімей.

Розроблено технології:

- «Спосіб визначення ризику розвитку соматотропної недостатності у дітей з низькорослістю»;
- «Спосіб визначення ризику розвитку ідіопатичної низькорослості у дітей з відставанням у рості»;
- отримано патент на корисну модель «Спосіб лікування низькорослості в осіб препубертатного віку із затримкою внутрішньоутробного розвитку».

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці

Теоретичні положення дисертації впроваджені в навчальний процес кафедри ендокринології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика і консультативну роботу ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ).

Результати дослідження впроваджені в практичну діяльність КНП: «Міська дитяча лікарня №5» ЗМП (відділення невідкладної (екстреної) медичної допомоги) міста Запоріжжя, «Хмельницька міська дитяча лікарня»; «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня»; ТОВ «МАК-МЕДИК» (Чернівецька область); «Івано-Франківська обласна дитяча клінічна лікарня»; «Бучанський центр ПМСД» (м. Буча, Київська область).

Повнота представлення результатів дисертації у публікаціях

За темою дисертації опубліковано 37 наукових праць, з них: 14 статей у виданнях України, включених до міжнародної наукометричної бази Scopus; 6 статей у журналах категорії Б; 17 тез у матеріалах всеукраїнських та міжнародних науково-практичних форумів.

Обґрунтованість і достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій

Усі результати, висновки й рекомендації базуються на ґрунтовному фактичному матеріалі та відповідають сучасним вимогам доказової медицини. Дослідження охоплює дані щодо 136 дітей препубертатного віку з різними формами низькорослості. Застосовані методики є сучасними, валідними, а статистичний аналіз проведено за допомогою стандартного програмного забезпечення.

Наукові положення логічно викладені, результати – достовірні, що підтверджується їх практичним впровадженням. Таблиці та рисунки чітко ілюструють основні положення дослідження.

Зміст, оформлення та обсяг дисертації

Дисертація написана українською мовою, містить 380 сторінок основного тексту, включаючи 60 сторінок списку використаних джерел (69 кирилицею та 390 латиною). Робота класично структурована, містить вступ, огляд літератури, опис методів, результати власних досліджень (у семи розділах), обговорення, висновки та практичні рекомендації.

Дисертація ілюстрована 70 рисунками та 132 таблицями, написана грамотною, науковою мовою, у науковому стилі.

У вступі чітко визначено актуальність обраної теми, сформульовано мету, завдання, охарактеризовано об'єкт і предмет дослідження, окреслено наукову новизну та практичне значення роботи, подано інформацію про особистий внесок здобувачки та апробацію основних результатів дослідження.

Перший розділ дисертації представлений оглядом сучасної наукової літератури, присвяченої питанням діагностики й патогенезу різних форм низькорослості (дефіциту гормону росту, ідіопатичній низькорослості, синдрому біологічно неактивного гормону росту, затримці внутрішньоутробного розвитку), а також обміну вітаміну D і значенню поліморфізмів генів *VDR* та *COL1A1*. Матеріал подано відповідно до літературних і наукових вимог, логічно та системно.

У розділі «**Матеріали і методи**» детально охарактеризовано досліджувану вибірку (136 дітей), яких поділено на чотири групи, залежно від форми низькорослості. Описано діагностичні алгоритми різних форм низькорослості та сучасні методики, включаючи ауксологічні, гормональні, біохімічні, молекулярно-генетичні та статистичні методи.

Визначено поліморфізми гена *VDR* і *COL1A1* за допомогою метода ПЛР. Усі дослідження проведені у сертифікованих лабораторіях, що забезпечує достовірність отриманих результатів.

У **третьому розділі** висвітлено оцінку ауксологічних, гормональних параметрів та рівня вітаміну D у пацієнтів із різними формами низькорослості. Проведено статистичну обробку отриманих даних, встановлено значущі кореляції між вмістом вітаміну D та показниками гормонального статусу й росту. Виклад підтверджено великою кількістю таблиць та рисунків (16 і 19, відповідно).

Розділ 4 присвячено дослідженню впливу поліморфізмів гена рецептора вітаміну D – BsmI (rs1544410), TaqI (rs731236), ApaI (rs7975232) – та поліморфізму гена колагену I типу *COL1A1* +1245 G/T (rs1800012) на розвиток дефіциту гормону росту в дитячому віці. Матеріал розділу

викладений на 39 сторінках і ілюстрований 10 рисунками та 29 таблицями. Установлено, що гетерозиготні варіанти зазначених поліморфізмів гена *VDR* є достовірними факторами ризику виникнення дефіциту гормону росту. Усі обстежені пацієнти мали недостатній або дефіцитний рівень вітаміну D.

Найчастіше серед пацієнтів зустрічалось поєднання генотипів G/A (BsmI) + T/C (TaqI) + A/C (ApaI), що спостерігалось у 38,12% випадків.

Розділ 5 присвячено аналізу розподілу поліморфізмів гена *VDR* і гена *COL1A1* серед дітей з ідіопатичною низькорослістю. Розділ охоплює 44 сторінки. Проведено детальне порівняння частоти алелів і генотипів, а також рівнів вітаміну D відповідно до генотипу. Виявлено, що наявність алелів G/A та A/A поліморфізму BsmI гена *VDR* достовірно підвищує ризик розвитку ідіопатичної низькорослості. У дітей з генотипом A/A діагностовано дефіцит вітаміну D, тоді як у носіїв G/A – його недостатність. Також при поліморфізмі TaqI (rs731236) наявність генотипу T/C супроводжується достовірно вищим ризиком патології. Дефіцит вітаміну D виявлено у гомозигот T/T, а недостатність – у гомозигот C/C та гетерозигот T/C. Найпоширенішим генотипом серед пацієнтів цієї групи було поєднання G/A (BsmI) + T/C (TaqI) + A/C (ApaI), яке зустрічалось у 29,26% випадків.

Розділ 6 висвітлює результати вивчення розподілу поліморфізмів гена *VDR* та *COL1A1* у дітей із синдромом біологічно неактивного гормону росту. Розділ займає 33 сторінки та проілюстрований 9 рисунками і 26 таблицями. Виявлено, що патологічний варіант A/A поліморфізму BsmI достовірно підвищує ризик розвитку даної форми порушення. У дітей із генотипами G/A і G/G переважав дефіцит вітаміну D, тоді як при A/A спостерігалася його недостатність. Також поліморфізм TaqI у варіанті C/C асоціюється з достовірно підвищеним ризиком синдрому біологічно неактивного гормону росту. У носіїв T/T і C/C зафіксовано дефіцит вітаміну D, а у гетерозигот T/C – недостатність. Найбільш частим генетичним поєднанням у цій групі було G/A (BsmI) + T/C (TaqI) + A/C (ApaI) + GG (COL1A1), що зустрічалось у 23,53% дітей.

Розділ 7 є особливо значущим і стосується низькорослості на тлі затримки внутрішньоутробного розвитку, розміщений на 32 сторінках. Встановлено, що наявність генотипів G/A (BsmI), T/C (TaqI) та A/C (AraI) гена *VDR* асоціюється з достовірно вищим ризиком розвитку затримки росту, пов'язаної з внутрішньоутробною затримкою розвитку. Найпоширенішим поєднанням генотипів у цій підгрупі було G/A (BsmI) + T/C (TaqI) + A/C (AraI) + GG (COL1A1), що траплялось у 30,54% випадків.

У розділі **аналіз та узагальнення** авторка ретельно аналізує отримані результати, узгоджуючи їх із сучасними уявленнями щодо механізмів порушень росту. Сформульовані висновки є логічними, підтверджені даними дослідження, відповідають меті й завданням роботи.

Практичні рекомендації мають значне клінічне значення. Вони дають змогу оптимізувати діагностичний процес та персоналізувати підхід до лікування дітей із різними формами низькорослості, враховуючи генетичні особливості пацієнтів.

Сформульовані в дисертації **висновки** відзначаються чіткістю, ґрунтуються на достовірних кількісних показниках і повністю відповідають визначенню меті та завданням дослідження. Вони підкреслюють як наукову новизну отриманих результатів, так і їхню практичну значущість у клінічній медицині.

Надані **практичні рекомендації** мають належне наукове обґрунтування й можуть бути ефективно використані в роботі закладів охорони здоров'я, які займаються діагностикою та лікуванням дітей. Рекомендації спрямовані на покращення діагностичних підходів до оцінки різних форм низькорослості з урахуванням індивідуального генетичного профілю, зокрема поліморфізмів гена *VDR*.

Робота написана грамотною науковою мовою, незначні орфографічні й стилістичні неточності не впливають на загальну якість та позитивне враження від дослідження.

У порядку наукової дискусії виникли такі питання:

1. Чому ви обрали для дослідження саме поліморфізм rs1800012 гена COL1A1 у дітей із низькорослістю?

2. Які поєднання генотипів VDR та COL1A1 найбільш несприятливі для нормального росту?

Узагальнюючи результати виконаного дисертаційного дослідження, слід відзначити, що дисертаційна робота Ризничук Мар'яни Олександрівни *«Вітамін D, поліморфізми гена його рецептора при низькорослості у дітей: клініко-генетичне дослідження»* є ґрунтовним, комплексним міждисциплінарним дослідженням, присвяченим одній із актуальних проблем сучасної дитячої ендокринології – вивченню ролі дефіциту вітаміну D і генетичних детермінант (поліморфізмів гена VDR) у патогенезі різних форм низькорослості у дітей. Отримані результати мають вагоме значення для розвитку педіатрії, ендокринології, клінічної генетики, а також практичної медицини загалом.

Висновок

У дисертації Ризничук Мар'яни Олександрівни проведено комплексне клініко-генетичне дослідження взаємозв'язків між станом вісі гормону росту/інсуліноподібного чинника росту-1/вітаміну D і наявністю поліморфізмів BsmI (rs1544410), TaqI (rs731236), ApaI (rs7975232) гена рецептора вітаміну D (VDR), а також поліморфізму гена COL1A1 (+1245 G/T) у дітей із різними формами низькорослості. Встановлено клінічно значущі генетичні асоціації, які дозволяють підвищити точність діагностики, провести стратифікацію ризиків і оптимізувати персоналізовані підходи до лікування.

Робота відзначається високим рівнем методологічного забезпечення, коректністю статистичного аналізу, обґрунтованими висновками, науковою новизною та значним практичним потенціалом. Її результати можуть бути впроваджені у практику закладів охорони здоров'я та використані при розробці клінічних протоколів обстеження й ведення дітей із низькорослістю.

На підставі викладеного, а також з урахуванням відповідності дисертаційної роботи Ризничук Мар'яни Олександрівни вимогам пунктів 7, 8, 9 «Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук» (Постанова Кабінету Міністрів України від 17.11.2021 № 1197), вважаю, що дисертація заслуговує на позитивну оцінку, а її авторка – на присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.14 – ендокринологія.

Харківський національний медичний університет,
професорка кафедри ендокринології та
дитячої ендокринології,
докторка медичних наук, професорка

Ольга ГОНЧАРОВА



ПРОТОКОЛ
створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 18:41:24 16.05.2025

Назва файлу з підписом: Відгук_Гончарова О.А..pdf.asice
Розмір файлу з підписом: 4.4 МБ

Перевірені файли:
Назва файлу без підпису: Відгук_Гончарова О.А..pdf
Розмір файлу без підпису: 5.2 МБ

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: Гончарова Ольга Аркадіївна
П.І.Б.: Гончарова Ольга Аркадіївна
Країна: Україна
РНОКПП: 2600900922
Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 18:41:20 16.05.2025
Сертифікат виданий: "Дія". Кваліфікований надавач електронних довірчих послуг
Серійний номер: 382367105294AF97040000002F3D1D004066E703
Тип носія особистого ключа: ЗНКІ криптомодуль ІІТ Гряда-301
Алгоритм підпису: ДСТУ 4145
Тип підпису: Кваліфікований
Тип контейнера: Підпис та дані в архіві (розширений) (ASiC-E)
Формат підпису: З повними даними ЦСК для перевірки (CAdES-X Long)
Сертифікат: Кваліфікований

Версія від: 2025.02.05 13:00