

Затверджую

Заступник директора з наукової роботи

ДУ «Інститут ендокринології

та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України,

член-кор. НАМ України, д.біол. наук, професор

Олена КОВЗУН

2024 р.

ВИСНОВОК ПРО НАУКОВУ НОВИЗНУ, ТЕОРЕТИЧНЕ ТА ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОКТОРСЬКОЇ ДИСЕРТАЦІЇ

ВИТЯГ

з протоколу № 1 наукового семінару відділів

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка
НАМН України» від 24 грудня 2024 року

ПРИСУТНІ:

заступник директора з наукових питань, д.мед.н., проф., чл.-кор.НАМН України
Ковзун Олена Ігорівна; зав.відділом дитячої ендокринної патології, д.мед.н., професор
Большова Олена Василівна; ст.наук.співр., від.дитячої ендокринної патології, к.мед.н.
Вишневська Ольга Анатоліївна ; ст. наук. співр. від.дитячої ендокринної патології,
к.мед.н.,доцент каф. ендокринології Національного університету охорони здоров'я
України ім. П.Л.Шупика **Самсон Оксана Ярославівна** ; пров. наук.співр., к.мед.н.
від.дитячої ендокринної патології **Маліновська Тетяна Миколаївна**; наук.співр
від.дитячої ендокринної патології, лікар, к.мед.н. **Кваченюк Дмитро Адрійович**; зав
відділенням дитячої ендокринної патології, д.мед.н.,проф. **Спринчук Наталя Андріївна**;
д.мед.н.,зав.відд. профілактичної діабетології, **Попова Вікторія Василівна**; д.мед.н.,
заступник директора з наукової роботи клініки ,зав.науково-консультативного відділу
амбулаторно-профілактичної допомоги хворим з ендокринними захворюваннями
Орленко Валерія Леонідівна; доцент кафедри педіатрії та медичної генетики
Буковинського державного медичного університету, к.мед.н., здобувач **Ризничук
Мар'яна Олександрівна**; лікар від.дитячої ендокринної патології ,к.мед.н. **Пахомова
Вікторія Геннадіївна**; вчений секретар к.мед.н. **Сологуб Неллі Віталіївна**; к.мед.н.,
пров.н.с. **Гончар Ірина Володимирівна**; лікар-дитячий ендокринолог поліклінічного
відділу, к.мед.н. **Музь Валентина Артемівна**

Головуючий на засіданні: заступник директора з наукових питань,
д.мед.н.,проф.,чл.-кор.НАМН України **Ковзун Олена Ігорівна**

Секретар: наук.співр. від.дитячої ендокринної патології к.мед.н **Лукашук Ірина
Вікторівна**

СЛУХАЛИ: Про рекомендацію до захисту докторської дисертації здобувача,
доцентки кафедри педіатрії та медичної генетики Буковинського державного медичного
університету, к.мед.н. **Ризничук Мар'яни Олександрівни** на тему: «Вітамін D,
поліморфізми гена його рецептора при низькорослості у дітей: клініко-генетичне
дослідження» за спеціальністю 222 – «Медицина»; 22 «Охорона здоров'я».

У своїй доповіді здобувач наукового ступеня доктора медичних наук Ризничук М.О. представила основні положення дисертаційної роботи. Після доповіді виникли запитання, на які здобувачем наукового ступеня були надані вичерпні відповіді та пояснення.

ВИСТУПИЛИ:

Рецензенти: д.мед.н., зав. від. профілактичної діабетології, Попова Вікторія Василівна; зав. відділенням дитячої ендокринної патології, д.мед.н., проф. Наталя Андріївна Спринчук; заступник директора з наукової роботи клініки ,зав. науково-консультативного відділу амбулаторно-профілактичної допомоги хворим з ендокринними захворюваннями Орленко Валерія Леонідівна. У своїх виступах рецензенти оцінили роботу позитивно, відмітили актуальність теми дисертаційного дослідження, наукову новизну, теоретичне і практичне значення отриманих результатів, висловили рекомендації щодо подальшого їх впровадження.

Рецензенти відзначили, що дисертаційна робота відповідає вимогам, передбаченим у пп. 7,9 «Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук» (Постанова КМ України 17.11.2021 р. №1197) і рекомендували роботу до захисту у спеціалізованій вченій раді на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 222 – «Медицина»; 22 «Охорона здоров'я».

В обговорення взяли участь: заступник директора з наукових питань, д.мед.н., проф., чл.-кор.НАМН України **Ковзун Олена Ігорівна**; зав.відділом дитячої ендокринної патології, д.мед.н., професор **Большова Олена Василівна**; **Сологуб Неллі Віталіївна**; к.мед.н., пров.н.с. **Гончар Ірина Володимирівна**; лікар-дитячий ендокринолог поліклінічного відділу, к.мед.н. **Музь Валентина Артемівна**; наук.співр. від.дитячої ендокринної патології к.мед.н **Лукашук Ірина Вікторівна**.

У виступах під час обговорення була висвітлена актуальність, наукова новизна, теоретичне та практичне значення результатів дисертаційної роботи, а також висловлені рекомендації щодо подальшого їх використання у практичній діяльності. Зазначено, що представлена дисертація відповідає чинним вимогам, передбаченим пп. 7,9 «Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук» (Постанова КМ України 17.11.2021 р. № 1197) до докторських дисертацій і може бути рекомендована до захисту.

УХВАЛИЛИ:

1. Запланувати докторську дисертаційні роботу Ризничук Мар'яни Олександрівни на тему «Вітамін D, поліморфізми гена його рецептора при низькорослості у дітей: клініко-генетичне дослідження».

2. Рекомендувати до захисту у спеціалізованій вченій раді Д 26.558.01 докторську дисертаційну роботу Ризничук Мар'яни Олександрівни на тему «Вітамін D, поліморфізми гена його рецептора при низькорослості у дітей: клініко-генетичне дослідження» зі спеціальності 222 – «Медицина»; 22 «Охорона здоров'я».

3. Затвердити висновок про наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів докторської дисертації Ризничук Мар'яни Олександрівни на тему «Вітамін D, поліморфізми гена його рецептора при низькорослості у дітей: клініко-генетичне дослідження».

ВИСНОВОК

фахового семінару відділів ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України» від 24 грудня 2024 року
про дисертаційну роботу представлену на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук Ризничук Мар'яни Олександрівни на тему «Вітамін D, поліморфізми гена його рецептора при низькорослості у дітей: клініко-генетичне дослідження» за спеціальністю 222 – «Медицина»; 22 «Охорона здоров'я»

Актуальність теми. Низькорослість являється однією з найпоширеніших проблем, із якою звертаються педіатричні пацієнти до дитячого ендокринолога. Дітей, ріст яких відстає на >2 SD і нижче середнього популяційного рівня за віком і статтю зазвичай класифікують як низьких. Низький зріст є складним багатофакторним захворюванням, на яке впливають генетичні, епігенетичні та екологічні чинники. Низький зріст визначається як зріст щонайменше на два стандартних відхилення нижче середнього значення за віком і статтю для даної популяції.

Хоча оцінка осі гормон росту (ГР) – інсуліноподібний чинник росту-1 (ІПЧР-1) часто є частиною ранньої клінічної оцінки проблем росту в дітей, наше розуміння фізіології росту постійно поглиблюється, що призводить до глибшого розуміння патології росту та з кожним роком покращує діагностику та відповідно корегує лікування низькорослих дітей. Це стосується поглибленого вивчення ролі віт. D у взаємодії із віссю ГР/ІПЧР-1.

ГР та ІПЧР-1 є одними із основних регуляторів розвитку та підтримки скелета людини впродовж всього життя. Соматотропні клітини передньої частки гіпофіза є джерелом секреції ГР.

Під дією ГР активується секреція ІПЧР-1 печінкою, який виділяється в кров та стимулює вироблення тканинами локального ІПЧР-1. ГР та ІПЧР-1 регулюють гомеостаз кісток, а саме: стимулюють дозрівання, проліферацію та диференціацію хондроцитів та остеобластів. Активація хондроцитів в епіфізарних пластинках росту в дітей призводить до лінійного росту кісток, тоді як стимульована активність остеобластів збільшує в них кісткоутворення. Отже, активована соматотропна вісь стимулює кісткоутворення та резорбцію кісткової тканини, що призводить до збільшення метаболізму та ремоделювання останньої, але кісткоутворення переважає над резорбцією.

Також, ГР бере участь у регуляції гомеостазу кальцію та фосфору внаслідок стимуляції 1α -гідроксилювання віт. D, тим самим підвищуючи абсорбцію кальцію та фосфору в нирках. Згідно з останніми оглядами, дефіцит вітаміну D є станом, поширеність якого значно варіює від країни до країни, у деяких випадках досягаючи піку в 98% населення в популяції. За оцінками, один мільярд людей страждає від дефіциту вітаміну D, більшість з них – діти.

Хоча дефіцит вітаміну D є найпоширенішим дефіцитом харчування та, ймовірно, найпоширенішим захворюванням у всьому світі, він залишається не діагностованим протягом тривалого часу. В останні роки все більше наукових досліджень аналізують вплив вітаміну D на організм людини та зосереджуються на наслідках його дефіциту, особливо в педіатрії. Дійсно, віт. D відіграє ключову роль у регулюванні метаболізму кальцію та фосфору, тим самим суттєво впливаючи на ріст кісток і процеси мінералізації.

Ефекти біологічно активної форми віт. D опосередковані геном його рецептору (*VDR*), який діє як фактор транскрипції та регулює експресію генів. У кожному нуклеотиді гена *VDR* можуть спонтанно виникати поліморфізми (тобто можливе існування різних його алельних варіантів у популяції). Найбільш значущі поліморфізми гена *VDR*, які беруть участь у розвитку захворювань: BsmI, FokI, TaqI, ApaI. Поліморфізми гена *VDR* асоційовані з багатьма ендокринними, автоімунними, онкологічними, серцево-судинними захворюваннями. Поліморфізми BsmI, TaqI, ApaI пов'язані з регуляцією стабільності та періодом напівжиття мРНК та впливають на покращення відповіді на віт. D у тканинах-

мішенях; несприятливий генетичний фон *VDR* може значно знизити ефективність дії віт D. Ген рецептора віт D важливий для росту людини, оскільки він опосередковує метаболічні шляхи, гомеостаз кальцію та гомеостаз фосфатів, які впливають на ріст. У кількох дослідженнях вивчали зв'язок між поліморфізмами гена *VDR* і ростом у дорослих: дослідження гаплотипів BsmI/TaqI встановили докази зчеплення та асоціацію з ростом. Відомості відносно асоціації поліморфного локусу rs1544410 BsmI гена *VDR* із дефіцитом ГР/ПЧР-1 у дітей вкрай обмежені та фрагментарні і присвячені, головним чином, вивченню взаємодії генотипів *VDR* і зростом дітей залежно від кісткової маси, вірогідного впливу поліморфізмів гена віт. D на ефективність лікування рекомбінантним ГР.

Особливий інтерес становить вивчення рівнів віт. D у пацієнтів, які зберігають суттєве відставання в рості на тлі низького стимульованого рівня ГР та низького рівня ПЧР-1 (дефіцит ГР), і в таких, які мають нормальну соматотропну функцію гіпофіза та знижений рівень ПЧР-1 (синдром біологічно неактивного ГР (СБНГР), низькорослість на тлі ЗВУР) та в дітей, які мають нормальні рівні ГР та ПЧР-1 але суттєве відставання у рості (ІПН).

Також становить інтерес вивчення поліморфізмів гена *VDR* в розвитку різних форм низькорослості, існують розбіжності між дослідженнями, присвяченими генетичним ризикам її виникнення. Наявність взаємозв'язку між системою ГР/ростові чинники та віт. D зумовлюють участь *VDR* у патогенезі різних форм низькорослості.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментами НДР, які виконувались в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»: «Вивчити стан системи гормон росту/ростові фактори у дітей та підлітків в залежності від забезпеченості вітаміном D» (2019-2021 рр. номер держреєстрації 0118U002162); «Вивчити стан системи гормон росту/ростові фактори у дітей та підлітків з ендокринною патологією в залежності від забезпеченості вітаміном D і варіантів поліморфізму гена його рецептора» (2022-2024 рр. номер держреєстрації 0122U000420).

Формулювання наукової проблеми, нове розв'язання якої отримано в дисертації. Дисертація Ризничук М.О. містить організаційні засади з покращання діагностики різних форм низькорослості.

Конкретна особиста участь автора в одержанні результатів. Дисертаційна робота Мар'яни Олександрівни Ризничук є звершеним науковим дослідженням, в якому авторка самостійно провела літературний та патенто-інформаційний пошук, сформулювала мету і завдання дослідження, розробила основні теоретичні та практичні положення, обґрунтувала висновки. Дисертантка самостійно збила матеріал дослідження, представлений 136 дітьми із різними формами низькорослості, які були обстежені та проліковані на базі відділу дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». Науковий аналіз, обробка даних, узагальнення результатів дослідження, обґрунтування висновків також виконані безпосередньо Ризничук М.О.

Наукова новизна результатів дисертації. У дисертаційній роботі вперше проаналізовано стан вісі ГР/ПЧР-1 у дітей віку із різними формами низькорослості, а саме: дефіцитом гормону росту, ідіопатичною низькорослістю, синдромом біологічно неактивного гормону росту та низькорослістю на тлі затримки внутрішньоутробного розвитку в дітей залежно від забезпечення організму віт. D. Також вперше проаналізовані окремі поліморфізми гена *VDR* та *COL1A1* у даних пацієнтів.

Встановлено, що у переважної кількості дітей (90,44%), із затримкою росту виявлено гіповітаміноз D, так у пацієнтів із дефіцитом гормону росту (ДГР) траплявся дефіцит віт. D у 45,2% пацієнтів, а недостатність мала місце у 40,5% дітей; у осіб з ідіопатичною

низькорослістю (ІПН) дефіцит віт. D виявлений у 48,8% випадків, а недостатність лише у 39,0%; у дітей із низькорослістю на тлі затримку внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) дефіцит віт. D становив 25,0%, а недостатність траплялася у 75,% пацієнтів; у осіб із синдромом біологічно неактивного гормону росту (СБНГР) виявлено дефіцит віт. D у 47,1%, а недостатність мала місце у 41,2% дітей.

Доведено наявність кореляційних зв'язків між віссю ГР/ІПЧР-1 та рівнем віт. D та їх вплив на ауксологічні показники в дітей за умов ДГР та ІПН.

Вперше показано, що ризик розвитку ДГР достовірно підвищувався за наявності поліморфізмів гена *VDR*, а саме: наявності трьох гетерозиготних поліморфізмів (BsmI, TagI, ApaI). Також доведено, що наявність поліморфізму гена *COL1A1* у пацієнтів із дефіцитом ГР не супроводжується достовірним ризиком розвитку даної патології.

Вперше в Україні проаналізовано поліморфізми гена *VDR* у дітей із ІПН. Встановлено, що підвищення ризику розвитку ІПН виникає за умов наявності поєднань гетерозиготних поліморфізмів (BsmI, TagI), а також за наявності патологічного гомозиготного поліморфізму BsmI A/A.

Вперше проаналізовано поліморфізми гена *VDR* у дітей із СБНГР та виявлено, що ризик розвитку даної патології достовірно підвищувався за наявності гомозиготних патологічних поліморфізмів (BsmI, TagI).

Вперше доведено, що в пацієнтів із затримкою росту на тлі ЗВУР та за наявності патологічного варіанту A/A поліморфізму BsmI гена *VDR* ризик ЗВУР достовірно зростає.

Теоретичне значення результатів дисертації. У дисертаційному дослідженні отримано нові наукові результати, які суттєво доповнюють теоретичні положення щодо різних форм низькорослості у дітей.

Практичне значення отриманих результатів. Встановлено, що у більшості пацієнтів із низькорослістю існує гіповітаміноз віт. D різного ступеня, що вказує на обов'язкове визначення вмісту даного вітаміну в крові за наявності даної патології.

Вперше доведено, що діти із наявністю поєднання гетерозиготних поліморфізмів гена *VDR* BsmI та TagI та ApaI мають вірогідно високий ризик розвитку дефіциту ГР, що необхідно враховувати при консультуванні сімей із низькорослістю.

Вперше виявлено, що у пацієнтів із наявністю патологічного гомозиготного поліморфізму BsmI (A/A) або гетерозиготного поліморфізму BsmI (G/A) у поєднанні із гетерозиготним поліморфізмом TagI (T/C) існує високий ризик розвитку ІПН, що необхідно враховувати при діагностиці даної патології.

Доведено, що наявність у низькорослих дітей поєднання патологічних поліморфізмів гена *VDR*, а саме BsmI (A/A) та TagI (C/C) може вказувати на наявність СБНГР, що доцільно враховувати при підозрі на дану патологію та використовувати як допоміжний засіб у діагностиці.

Встановлено, що у пацієнтів із ЗВУР існує високий ризик розвитку низького росту за умов наявності патологічного поліморфізму гена *VDR*, а саме BsmI (A/A), що можна враховувати при народженні дітей із даною патологією для прогнозування розвитку затримки росту в пацієнтів та раннього адекватного лікування.

Вперше в Україні доведено, що у популяції обстежених дітей на поліморфізм +1245 G/T (rs1800012) гена *COL1A1* виявлено, що лише 2,21% є носіями патологічного гомозиготного поліморфізму G/G. Носіями гетерозиготного поліморфізму G/T є 33,09% пацієнтів, які мають дефіцит віт. D у дітей із різними формами низькорослості, що потребує вчасної корекції останнього для профілактики остеопорозу в дорослому віці.

Доцільно впровадження отриманих даних до Протоколів обстеження та лікування пацієнтів із низькорослістю на тлі ДГР, ІПН, СБНГР та низькорослості на тлі ЗВУР.

Результати дослідження впроваджено в роботу лікувальних закладів України: поліклінічне відділення ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка НАМН України» (м. Київ), КНП «Хмельницька міська дитяча лікарня» (м. Хмельницький), КНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» (м. Чернівці), ТОВ «МАК-МЕДИК» Чернівецької області, КНП «Івано-Франківська обласна дитяча клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради» (м. Івано-Франківськ), КНП «Бучанський центр первинної медико-санітарної допомоги» (Київська область, м. Буча).

Теоретичні положення та практичні рекомендації дисертаційної роботи впроваджені у Технології «Спосіб визначення ризику розвитку соматотропної недостатності у дітей з низькорослістю», Технології «Спосіб визначення ризику розвитку ідіопатичної низькорослості у дітей з відставанням в рості», використовуються в поліклінічному відділенні та відділенні дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», використовуються в лекційних матеріалів на кафедрі ендокринології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика.

Також видано патент на корисну модель Большова ОВ, Музь НМ, Кваченюк ДА, Ризничук МО. (2020). Спосіб лікування низькорослості у осіб препубертатного віку із затримкою внутрішньоутробного розвитку. Патент 143159 Україна. № u202001200; заявл. 24.02.2020; опубл. 10.07.2020, Бюл. № 13.

Ступінь обґрунтованості запропонованих здобувачем положень, висновків та рекомендацій. Висока достовірність основних положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, забезпечуються ретельним аналізом достатньої для отримання достовірних результатів кількості спостережень. У дослідження ввійшли 136 дітей препубертатного віку обох статей із різними формами низькорослості, які були обстежені та проліковані на базі відділу дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». Коректне використання сучасних методів статистичної обробки сприяло правильній інтерпретації наукових результатів. Висновки дисертації є логічним наслідком основних наукових положень, які сформульовані конкретно та мають важливе науково-практичне значення. Рекомендації по практичному використанню результатів дослідження обґрунтовані і підтверджені на практиці.

Повнота викладення матеріалів дисертації в публікаціях та особистий внесок у них автора. За матеріалами дисертації опубліковано 20 статей у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України (14 з них – у виданнях України та світу, які включені до міжнародних наукометричних баз Scopus); 19 тез доповідей в матеріалах з'їздів та конференцій; 2 технології; отримано 1 патент на корисну модель.

Обсяг статей є достатнім для презентації основних результатів дисертаційного дослідження.

У публікаціях у співавторстві дисертанту належить: розробка та реалізація концепції статей, збір та аналіз первинного матеріалу, статистична обробка даних та підготовка статей до друку.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Bolshova OV, Ryznychuk MA, Kvachenjuk DA. Analysis of the vitamin D receptor BSMI gene polymorphism in children with growth hormone deficiency. Wiad Lek. 2021; 74(3p.I): 498-503, doi: 10.36740/WLek202103121 (*Scopus*) (*Особистий внесок – участь в обстеженні хворих та формуванні груп, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до друку*)

2. Большова ОВ, Спринчук НА, Кваченюк ДА, Музь НМ, Ризничук МО, Лукашук ІВ, Маліновська ТМ, Самсон ОЯ, Вишневецька ОА, Пахомова ВГ. Взаємозв'язок системи гормон росту/інсуліноподібний чинник росту-1 та вітаміну D у дітей із низькорослістю. Репродуктивна ендокринологія. 2021. 1-2: 34-38. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2022.63.34-38> (*Scopus*) (Особистий внесок – участь в обстеженні хворих, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до друку)
3. Большова ОВ, Ризничук МО, Кваченюк ДА. Участь гена рецептора вітаміну D в ідіопатичній низькорослості. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2023; 19(1):21-26. doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.1.2023.1236> (*Scopus*) (Особистий внесок – обстеження хворих, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до друку)
4. Большова ОВ, Кваченюк ДА, Ризничук МО. Система гормон росту/інсуліноподібний чинник росту-1 та вміст вітаміну D у дітей із соматотропною недостатністю. Ендокринологія. 2023; 28(1): 67-74. doi: 10.31793/1680-1466.2023.28-1.67 (*Scopus*) (Особистий внесок – участь в обстеженні хворих, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до друку)
5. Большова ОВ, Ризничук МО, Кваченюк ДА, Спринчук НА, Лукашук ІВ, Пахомова ВГ та ін. Оцінка ризику розвитку соматотропної недостатності залежно від розподілу частот алелей і генотипів поліморфного локусу rs1544410 BsmI гена рецептора вітаміну D. Сучасна педіатрія. Україна. 2023. 1(129): 16-22. <https://doi.org/10.15574/SP.2023.129.16> (*Scopus*) (Особистий внесок – клінічне обстеження хворих, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до друку)
6. Bolshova O, Ryznychuk M, Kvachenyuk D. TaqI polymorphism of the vitamin D receptor gene in children with growth hormone deficiency. International journal of endocrinology (Ukraine). 2023. 19(4), 249-253. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.4.2023.1280> (*Scopus*) (Особистий внесок – спостереження пацієнтів в динаміці, антропометричне обстеження, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів)
7. Ryznychuk M, Bolshova O, Kvachenyuk D, Sprinchuk N, Malinovska T. Genetic features of children with idiopathic short stature. WiadLek. 2023;76(2):320-325. doi: 10.36740/Wied.Lek202302111 (*Scopus*) (Особистий внесок – участь в обстеженні хворих, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до друку)
8. Большова ОВ, Ризничук МО. Ідіопатична низькорослість: особливості поліморфізму TaqI гена VDR рецептора вітаміну D. Сучасна педіатрія. Україна. 2023; 8(136): 14-18. doi: 10.15574/SP.2023.136.14 (*Scopus*) (Особистий внесок – спостереження пацієнтів в динаміці, антропометричне обстеження, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів)
9. Ризничук М, Большова О. Показники росту та вміст вітаміну D у дітей з ідіопатичним низькорослістю залежно від варіантів генотипу поліморфізму TaqI гена VDR. Міжнародний ендокринологічний журнал (Україна). 2024; 20(1): 48–52. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.1.2024.1357> (*Scopus*) (Особистий внесок – клінічне обстеження хворих, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до друку)
10. Ризничук МО, Большова ОВ. Аналіз поліморфізму TaqI гена VDR рецептора вітаміну D у дітей із соматотропною недостатністю. Ендокринологія. 2024; 29(1): 434-439. doi: 10.31793/1680-1466.2024.29-1.25 (*Scopus*) (Особистий внесок – участь в обстеженні хворих, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до друку)

11. Ризничук МО, Кваченюк ДА, Большова ОВ. Дефіцит гормону росту та вітамін D. Ендокринологія. 2024; 29(2): 155-161. doi: 10.31793/1680-1466.2024.30-2.155 (*Scopus*) (*Особистий внесок – спостереження пацієнтів в динаміці, антропометричне обстеження, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів*)
12. Ризничук МО. Статус вітаміну D у дітей із ідіопатичною низькорослістю. Сучасна педіатрія. 2024; 5(141): 49-54. doi: 10.15574/SP.2024.5(141).4954 (*Scopus*)
13. Ризничук МО. Аналіз показників росту та обміну вітаміну D залежно від поліморфізму +1245G>T гена COL1A1 в дітей із дефіцитом гормону росту. Ендокринологія. 2024; 29(3): 247-253. doi: <https://doi.org/10.31793/1680-1466.2024.29-3.247> (*Scopus*)
14. Ризничук МО, Кваченюк ДА. Поліморфізм +1245G>T гена COL1A1 у дітей із дефіцитом гормону росту. Фізіологічний журнал. 2024; 69 (6): 42-48. (*Scopus*) (*Особистий внесок – спостереження пацієнтів в динаміці, антропометричне обстеження, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів*)
15. Ризничук МО. Вітамін D та окремі показники росту у дітей із різними формами низькорослості. Клінічна та експериментальна патологія. 2024; 23(88): 60-5. doi: 10.24061/1727-4338. XXIII.2.88.2024.10
16. Ризничук МО. Поліморфізм +1245G>T гена COL1A1 у дітей із ідіопатичною низькорослістю. Вісник проблем біології і медицини. 2024; 3(174): 367-374. doi: 10.29254/2077-4214-2024-3-174-367-374
17. Ризничук МО. Показники росту та обміну вітаміну D залежно від поліморфізму +1245G>T гена COL1A1 у дітей із ідіопатичною низькорослістю. Україна. Здоров'я нації. 2024; 3(77): 126-131. doi: <https://doi.org/10.32782/2077-6594/2024.3/20>

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

1. Большова ОВ, Ризничук МО, Кваченюк ДА. Метаболізм вітаміну D у дітей із затримкою зросту. Сучасна педіатрія. 2019; 7(103): 50-57. DOI:10.15574/SP.2019.103.50. (*Особистий внесок – вивчення літератури за темою, участь в аналізі матеріалів, підготовка матеріалу до друку*).
2. Большова ОВ, Музь НМ, Кваченюк ДА, Ризничук МО. Рівень вітаміну D у дітей з затримкою внутрішньоутробного розвитку на тлі нормосоматотропінемії. Міжнародний ендокринологічний журнал 2020; 2(16): 30-36, doi: 10.22141/2224-0721.16.2.2020.201294. (*Особистий внесок – участь в обстеженні хворих, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до друку*).
3. Большова ОВ, Музь НМ, Кваченюк ДА, Ризничук МО. Взаємозв'язок стану системи гормон росту/ростові фактори, рівнів вітаміну D та показників зросту в дітей із затримкою внутрішньоутробного розвитку. Ендокринологія. 2021;26(1):21-30. doi: 10.31793/1680-1466.2021.26-1.21. (*Особистий внесок – участь в обстеженні хворих, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів*).
4. Большова ОВ, Музь НМ, Кваченюк ДА, Ризничук МО. Патент. Спосіб лікування низькорослості у осіб препубертатного віку із затримкою внутрішньоутробного розвитку: пат. 143159 Україна. No u202001200; заявл. 24.02.2020; опубл. 10.07.2020, Бюл. № 13 (*Особистий внесок – участь у патентному пошуку і дослідженні, оформленні заявки*).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

1. Большова ОВ, Ризничук МО, Кваченюк ДА. Аналіз поліморфного локусу rs1544410 BSM1 гена рецептора вітаміну D VDR у дітей із соматотропною недостатністю. II International Scientific and Theoretical Conference The driving force of science and trends in its development. Coventry, United Kingdom. 2021 August 20. V.2. P. 87-89. (*Особистий внесок – участь в обстеженні хворих, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до подання*).
2. Большова ОВ, Кваченюк ДА, Ризничук МО. Рівень 25-гідроксикальциферолу

(25(OH) D) у дітей з соматотропною недостатністю. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (Дев'ятнадцяті Данилевські читання)» (Харків 27-28 лютого 2020 р.) (Особистий внесок – участь в обстеженні хворих, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до подання).

3. Ризничук МО, Кваченюк ДА. Особливості метаболізму вітаміну D у дітей із затримкою зросту. Матеріали VII Міжнародної науково-практичної конференції “Goal and role of world science in modernity”, 09-10 березня 2020 р., Гельсінкі, Фінляндія. С. 19-20. (Особистий внесок – участь в обстеженні хворих, аналіз літератури за темою, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до подання).

4. Большова ОВ, Ризничук МО, Кваченюк ДА. Рівень вітаміну D У дітей із соматотропною недостатністю залежно від поліморфізму гена рецептора вітаміну D VDR BsmI. The 2 nd International scientific and practical conference – Topical issues of modern science, society and education (September 5-7, 2021) SPC – Sciconf.com.ua, Kharkiv, Ukraine. 2021. С. 64-67. (Особистий внесок – участь в обстеженні хворих, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до подання).

5. Ризничук МО, Большова ОВ, Кваченюк ДА. Ідіопатична низькорослість у дітей: особливості обміну вітаміну D залежно від поліморфізму гена VDR рецептора вітаміну D. Розвиток природничих наук як основа новітніх досягнень у медицині: матеріали II науково-практичної інтернет-конференції, м. Чернівці, 22 червня 2022 р. / за ред. В. І. Федіва – Чернівці: БДМУ, 2022. – С. 115-116. (Особистий внесок – участь в обстеженні хворих, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до подання).

6. Ризничук МО, Большова ОВ, Кваченюк ДА. Соматотропна недостатність у дітей: аналіз генотипу залежно від поліморфізму TaqI гена VDR рецептора вітаміну D. Розвиток природничих наук як основа новітніх досягнень у медицині: матеріали III науково-практичної інтернет-конференції, м. Чернівці, 21 червня 2023 р. / за ред. В. І. Федіва – Чернівці: БДМУ, 2023. – 455 с. (Особистий внесок – участь в обстеженні хворих, аналіз ауксіологічних показників, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до подання).

7. Ризничук МО, Кваченюк ДА. Особливості метаболізму вітаміну D у дітей із затримкою зросту. IX З'їзд ендокринологів України Харків 19-22 листопада 2019: 51-52. (Особистий внесок – участь в обстеженні хворих, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів).

8. Большова ОВ, Ризничук МО, Кваченюк ДА. Показники зросту в дітей із соматотропною недостатністю залежно від поліморфізму гена рецептора вітаміну D VDR BsmI, XV Конгрес педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії», 12-13 жовтня 2021 р., С. 26. (Особистий внесок – статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до подання).

9. Ризничук МО. Вплив поліморфізму гена рецептора вітаміну D VDR BSMI на показники зросту в дітей із соматотропною недостатністю. «Актуальні питання фізіології, патології та організації медичного забезпечення дітей шкільного віку та підлітків» Матеріали науково-практичної онлайн-конференції з міжнародною участю, присвяченої 30-річчю Національної академії медичних наук України (м. Харків, 15-16 листопада 2023 року). 2023. № 1-2. 43.

10. Ризничук МО. Аналіз поліморфного локусу rs1544410 BsmI гена рецептора вітаміну D VDR у групі хворих із недостатністю соматотропного гормону. International scientific-practical conference “Current issues of science, education and society”: conference proceedings (Tampere, Finland, November 14, 2023). Tampere, Finland: Scholarly Publisher ICSSH, 2023. 77-78.

11. Ryznychuk MO. Association of vitamin D receptor Apa I rs7975232 polymorphism with growth hormone deficiency in children. 57TH ESHG conference POSTER ID EP05.014 European Human Genetics Conference 2024, June 1-4, 2024, Berlin, Germany.

12. Ризничук МО. Поліморфізм гена VDR рецептора вітаміну D у дітей із ідіопатичною низькорослістю. Розвиток природничих наук як основа новітніх досягнень у медицині: матеріали IV науково-практичної інтернет-конференції, м. Чернівці, 19 червня 2024 р. / за ред. В. І. Федіва – Чернівці: БДМУ, 2024. 96-98.

13. Ryznychuk MA, Bolshova OV. Involvement of the vitamin D receptor gene in children with growth hormone deficiency. 26th European Congress of Endocrinology. 11 May 2024 - 14 May 2024. Stockholm, Sweden. Vol.99 EP26 | doi: [10.1530/endoabs.99.EP26](https://doi.org/10.1530/endoabs.99.EP26) *(Особистий внесок – участь в обстеженні хворих, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до подання).*

14. Ризничук МО. Обмін вітаміну D у дітей із дефіцитом гормону росту залежно від поліморфізму +1245G>T гена COL1A1. Integration of Education, Science and Business in Modern Environment: Summer Debates: Proceedings of the 6th International Scientific and Practical Internet Conference, August 1-2, 2024, Dnipro, Ukraine. С. 234-235.

15. Ризничук МО. Різні форми низькорослості та обмін вітаміну D у дітей. Міжнародну науково-практичну конференцію “Сучасні тенденції та перспективи розвитку науки, освіти і технологій”, 27 липня 2024 року в м. Полтава, Україна С, 41-43. *(Особистий внесок – участь в обстеженні хворих, аналіз аукаологічних показників, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до подання).*

16. Ризничук МО. Обмін вітаміну D у дітей із ідіопатичною низькорослістю залежно від поліморфізму +1245 G>T гена COL1A1 XXXII International scientific and practical conference «Global Trends and Direction of Scientific Research Development». (July 31-August 2, 2024) Hamburg, Germany. International Scientific Unity, 2024. С. 136-138.

17. Ризничук МО. Поліморфізм гена COL1A1 у пацієнтів препубертатного віку із ідіопатичною низькорослістю current challenges of science and education Proceedings of XII International Scientific and Practical Conference Berlin, Germany 29-31 July 2024 66-68.

18. Ризничук МО. Обмін вітаміну D за умов ідіопатичної низькорослості у дітей. XXXI Міжнародна науково-практична конференція «Problems of training a modern specialist: theory, history, practice», August 05-07, 2024, Sofia, Bulgaria. С. 144-146.

19. Ризничук МО. Обмін вітаміну D у дітей із дефіцитом гормону росту. Науково-практична конференція. XXXIII international scientific and practical conference «State of Scientific Research: Methods and Prospects for Development Across Different Fields» (August 7-9, 2024) Graz, Austria. 2024. С. 57-58.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи були представлені та обговорені на

- міжнародних конференціях: VII Міжнародній науково-практичній конференції “Goal and role of world science in modernity”, 09-10 березня 2020 р., Гельсінкі, Фінляндія; II International Scientific and Theoretical Conference The driving force of science and trends in its development. Coventry, Великобританія, 20 серпня 2021 р.; international scientific-practical conference «Current issues of science, education and society»: conference proceedings, Tampere, Finland, November 14, 2023 y.; 57 European Human Genetics Conference 2024, June 1-4, 2024, Berlin, Germany; 26th European Congress of Endocrinology. 11 - 14 May 2024. Stockholm, Sweden; XXXII International scientific and practical conference «Global Trends and Direction of Scientific Research Development», July 31-August 2, 2024, Hamburg, Germany; XII International Scientific and Practical Conference «Current challenges of science and education» Berlin, Germany 29-31 July 2024; міжнародній науково-практичній конференції «Problems of training a modern specialist: theory, history, practice», August 05-07, 2024, Sofia, Bulgaria; XXXIII international scientific and practical conference «State of Scientific Research: Methods

and Prospects for Development Across Different Fields» August 7-9, 2024, Graz, Austria.

- Національних конгресах, з'їздах, конференціях: IX З'їзді ендокринологів України, Харків, 19-22 листопада 2019; «Дев'ятнадцятих Данилевських читаннях», Харків, 27-28 лютого 2020 р.; The 2nd International scientific and practical conference –Topical issues of modern science, society and education. Proceedings of II International Scientific and Practical Conference, Харків, 5-7 вересня 2021 р.; XV Конгресі педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії», 12-13 жовтня 2021 р.; науково-практичній конференції II Scientific and Practical Internet Conference Development of natural sciences as a basis of new achievements in medicine, Чернівці, червень 22, 2022 р.; III науково-практичній інтернет-конференції «Розвиток природничих наук як основа новітніх досягнень у медицині», Україна, Чернівці, 21 червня 2023 р.; науково-практичній онлайн-конференції з міжнародною участю, присвяченої 30-річчю Національної академії медичних наук України «Актуальні питання фізіології, патології та організації медичного забезпечення дітей шкільного віку та підлітків», Україна, Харків, 15-16 листопада 2023 р.; IV науково-практичній інтернет-конференції «Розвиток природничих наук як основа новітніх досягнень у медицині», Україна, Чернівці, 19 червня 2024 р.; 6th International Scientific and Practical Internet Conference «Integration of Education, Science and Business in Modern Environment: Summer Debates» August 1-2, 2024, Україна, Дніпро; міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні тенденції та перспективи розвитку науки, освіти і технологій», 27 липня 2024 р. Україна, Полтава;

Дотримання академічної доброчесності. Дисертація Ризничук М.О. пройшла перевірку на плагіат програмним засобом Strikeplagiarism.com (схожість 7,5%). Знайдено збіг з власними публікаціями, термінологією, посиланнями на літературу та нормативними документами, а також загальновживаними фразами. Рецензенти дійшли висновку, що дисертаційна робота Ризничук М.О. є результатом самостійних наукових досліджень і не містить академічного плагіату.

Відомості щодо проведення біоетичної експертизи дисертації. При розгляді матеріалів завершеної дисертаційної роботи Ризничук М.О. щодо відповідності дотримання етичних стандартів Національного комітету з етики досліджень та Гелсінської декларації 1964 року та її наступним змінам або відповідним нормам етики; а також Міжнародним етичним рекомендаціям щодо досліджень, пов'язаних із здоров'ям за участю людей (2016), (протокол №53-КЕ від 16 грудня 2024 р.) Комітет з медичної етики ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України» не виявив етичних та морально-правових порушень.

Відповідність змісту дисертації спеціальності, за якою вона подається до захисту. Дисертація Ризничук Мар'яни Олександрівни на тему: «Вітамін D, поліморфізми гена його рецептора при низькорослості у дітей: клініко-генетичне дослідження» відповідає паспорту спеціальності за спеціальністю 222 – «Медицина»; 22 «Охорона здоров'я» та профілю спеціалізованої вченої ради Д 26.558.01 при Державній установі «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України».

Відповідність дисертації вимогам, передбаченим «Порядком присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук». Дисертація Ризничук М.О. на тему: «Вітамін D, поліморфізми гена його рецептора при низькорослості у дітей: клініко-генетичне дослідження» відповідає вимогам передбаченим пп. 7,9 «Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук» (Постанова КМ України №1197 від 17.11.2021 р.), які пред'являються до дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора наук.

Таким чином, враховуючи вищенаведене, науковий семінар відділів ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України» від 24 грудня 2024 року, одноголосно дійшов висновку, що дисертаційна робота відповідає вимогам «Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук» (Постанова КМ України 17.11.2021 р. №1197), які висуваються до дисертаційних робіт на здобуття наукового ступеня доктора наук і рекомендує докторську дисертаційну роботу Ризничук Мар'яни Олександрівни на тему «Вітамін D, поліморфізми гена його рецептора при низькорослості у дітей: клініко-генетичне дослідження» за спеціальністю 222 – «Медицина»; 22 «Охорона здоров'я» до захисту у спеціалізованій вченій раді Д 26.558.01.

Рецензенти:

д.мед.н., зав. від.
профілактичної діабетології



Вікторія ПОПОВА

зав відділенням дитячої
ендокринної патології, д.мед.н., проф.



Наталя СПРИНЧУК

заступник директора з наукової роботи
клініки, зав. науково-консультативного
відділу амбулаторно-профілактичної
допомоги хворим з ендокринними
захворюваннями



Валерія ОРЛЕНКО