

Додаток 5  
до Порядку проведення  
попередньої експертизи  
дисертації, присудження ступеня  
доктора філософії та скасування  
рішення разової спеціалізованої  
вченої ради Державної установи  
«Інститут ендокринології та  
обміну речовин ім.  
В.П. Комісаренка НАМН України»

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
Заступник директора інституту  
з наукової роботи  
професор, член-кор. НАМН України  
Олена КОВЗУН  
«16» жовтня 2023

### ВИСНОВОК

про наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів  
дисертації Кваченюка Дмитра Андрійовича

«СОМАТОТРОПНА НЕДОСТАТНІСТЬ: ВПЛИВ ВІТАМІНУ D НА СИСТЕМУ  
ГОРМОН РОСТУ/РОСТОВІ ФАКТОРИ У ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ»

що подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі  
знань 22 «Охорона здоров'я», за спеціальністю 222 «Медицина»

Фаховий семінар за участю відділу дитячої ендокринної патології  
Державної установи «Інститут ендокринології та обміну речовин ім.  
В.П. Комісаренка НАМН України», проведеного 03.10.2023 відповідно до  
наказу ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка  
НАМН України» від 27.09.2023 № 75 .

**Голова** - д.мед.н., с.н.с., зав. науково-консультативним відділом амбулаторно-  
профілактичної допомоги хворим з ендокринною патологією, зам. директора з  
наукової роботи клініки, Орленко В.Л.

**Секретар** - к.мед.н., пров.н.с. відділу дитячої ендокринної патології,  
Маліновська Т.М.

**Рецензент:** д.мед.н., зав. відділу діабетології, голова Комісії з питань біоетики,  
Соколова Л.К.

**Рецензент:** д.мед.н., пров.н.с. відділу загальної ендокринології, Булдигіна Ю.В.

**Присутні:**

д.мед.н., керівник відділу дитячої ендокринної патології проф. Большова О.В.

д.б.н, проф.,чл.-кор НАМНУ, зам. директора інституту з наукової роботи, Ковзун О.І.

д.мед.н., с.н.с., зав. відділенням дитячої ендокринної патології, Спринчук Н.А.

к.мед.н., н.с., відділу дитячої ендокринної патології, Лукашук І.В.

к.мед.н., ст.н.с., відділу дитячої ендокринної патології, Самсон О.Я.

к.мед.н., лікар-дитячий ендокринолог відділення дитячої ендокринної патології, Пахомова В.Г.

д.мед.н., зам голови спеціалізованої ради інституту, зав. відділу профілактичної діабетології, заступник голови спеціалізованої вченої ради Д 20558.01 за спеціальністю «ендокринологія», Попова В.В.

д.мед.н., зав, зав. відділу вікової ендокринології та клінічної фармакології, Зінич О.В.

к.мед.н., вчений секретар інституту, Сологуб Н.В.

к.мед.н., зав. відділу загальної ендокринної патології, Терехова Г.М.

к.мед.н., пров.н.с. відділу дитячої ендокринної патології, Вишневська О.А.

Всього: 15

докторів наук – 8, у тому числі член-кор. НАМН України -1

кандидатів наук (докторів філософії) - 7

без наукового ступеня – 0

У тому числі зі спеціальності дисертації, яку обговорювали:

докторів наук – 7

кандидатів наук (докторів філософії) - 7

без наукового ступеня – 0

### **Порядок денний:**

Обговорення дисертації здобувача наукового ступеня доктора філософії аспіранта, лікаря ендокринолога дитячого відділу дитячої ендокринної патології Державної установи «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», Кваченюка Дмитра Андрійовича на тему: «Соматотропна недостатність: вплив вітаміну D на систему гормон росту/ростові фактори у дітей та підлітків», поданої на здобуття наукового ступеня доктора філософії Охорони здоров'я за спеціальністю 222 Медицина (Ендокринологія)

Науковий керівник проф., д.мед.н., заслужений лікар України, керівник відділу дитячої ендокринної патології Большова О.В.

### **СЛУХАЛИ:**

Доповідь здобувача аспіранта відділу дитячої ендокринної патології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика Державної установи «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» Кваченюка Дмитра Андрійовича на тему: «Соматотропна недостатність: вплив вітаміну D на систему гормон росту/ростові фактори у дітей та підлітків», з викладенням основних положень дисертації.

По доповіді були поставлені такі **запитання**: кількістю 5

1. д.мед.н., зав. відділенням дитячої ендокринної патології, Спринчук Н.А.:  
Чому Ви визначили для дослідження в роботі саме поліморфізми BsmI,  
TaqI, ApaI гена рецептора віт D?

Відповідь: Вважають, що поліморфізми Bsm I, Taq I, Apa I є найбільш значущими поліморфізмами гена VDR, які беруть участь у розвитку деяких захворювань в дитячому віці (це роботи Uitterlinden A.G. та співав, Wysoczańska-Klaczyńska A. та співав, Jakubowska-Pietkiewicz E. та співав.).

За даними літератури поліморфізми Bsm I, Taq I, Apa I пов'язані з регуляцією стабільності та періодом напівжиття РНК та впливають на покращення відповіді на віт D у тканинах-мішенях. Неприятливий генетичний фон VDR може значно знизити ефективність дії віт D. Ген рецептора віт D важливий для зростання людини, оскільки він опосередковує метаболічні шляхи, фосфорно-кальцієвий гомеостаз, які впливають на ріст. Існує кілька повідомлень про асоціацію поліморфізмів у промоторі VDR з багатьма захворюваннями, але не з затримкою в рості, обумовленою дефіцитом ГР.

Відомості щодо асоціації поліморфних локусів (rs1544410) BsmI гена VDR, (rs731236) TaqI, (rs7975232) ApaI гена VDR з дефіцитом ГР/ІПЧР-1 у дітей вкрай обмежені та фрагментарні і присвячені, головним чином, вивченню взаємодії генотипів VDR і зростом дітей в залежності від кісткової маси, у пацієнтів з синдромом Тернера та вторинним гіперпаратиреозом - роботи Trovó de Marqui A.B., Chowdhary R. та співав., ін.

Однак, на сьогодні відсутні дані щодо можливого впливу поліморфізмів Bsm I, Taq I, Apa I гену рецептора віт D на розвиток соматотропної недостатності.

В зв'язку з чим, нами проведена визначення саме цих поліморфізмів з метою оцінки ризику розвитку соматотропної недостатності в залежності від розподілу частот алелей і генотипів поліморфних локусів Bsm I, Taq I, Apa I гена рецептора віт D. У цьому дослідженні ми вперше доповідаємо попередні дослідження частот алелей та генотипів поліморфних локусів гена VDR (rs1544410) BsmI, (rs731236) TaqI, ApaI (rs7975232), гену COLIA1+1245 G/T (rs1800012) у пацієнтів із соматотропною недостатністю, які мешкають в Україні.

2. к.мед.н. пров.н.с. відділу дитячої ендокринної патології Маліновська Т.М.:  
Які з визначених Вами поліморфізмів гену рецептора вітаміну D були найбільш пов'язані з вмістом самого вітаміну D при соматотропній недостатності?

Відповідь: В доступній нам літературі відсутні дані про вміст віт D у пацієнтів з соматотропною недостатністю в залежності від наявних генотипів. Нами вперше визначена різниця між рівнями віт D при генотипах GG и GA поліморфізму VDR BsmI ( $p < 0.7$ ), та показаний зв'язок середньої сили генотипу TC VDR TaqI на тлі низького рівню 25(OH)D в плазмі крові ( $< 50$  нмоль/л) у дітей з соматотропною недостатністю. Крім того, показано, що наявність алелі AC ApaI у 8,43 рази підвищувала шанси виявити низький рівень вітаміну D у таких пацієнтів.

3. д.мед.н., зам. голови спеціалізованої ради інституту, зав. відділу профілактичної діабетології, заступник голови спеціалізованої вченої ради

за спеціальністю «ендокринологія», Попова В.В.: Як можна пояснити, виявлений Вами підвищений рівень греліну у частки пацієнтів з соматотропною недостатністю?

Відповідь: Дійсно, нами встановлено, що як при ізольованій, так і при множинній гіпофізарній недостатності, у більшості пацієнтів рівні греліну знаходились в межах реферативних значень з показниками від 1,725 до 4,325 нг/мл. Однак, у 26,92% дітей із соматотропною недостатністю рівень греліну перевищував нормальні показники в 1,5-1,7 рази. Вміст 25(OH)D у цих пацієнтів знаходився на рівні недостатності цього вітаміну та становив  $52,57 \pm 8,10$  нмоль/л, а ІМТ знаходився на нижній межі вікової норми ( $15,60 \pm 0,50$ ). Наші результати співпадають з даними Stawerska R. та співав (2012), Solomou S., Korbonits M. (2014), Amin M.K. та співав (2022) про наявність підвищеного рівня греліну у пацієнтів з недостатнім та незбалансованим харчуванням, з дефіцитом гормону росту, нейросекреторною дисфункцією.

4. к.мед.н., с.н.с. відділу дитячої ендокринної патології, Лукашук І.В.: Які критерії включення /виключення Ви застосовували при формуванні груп дослідження?

Відповідь: Критеріями залучення до дослідження були: відставання в рості на 2 і більше стандартних відхилень від середньої норми, що відповідає віку та статі; сповільнення швидкості росту за останній рік відповідно до вікових норм і статі; допубертатна стадія статевого розвитку, яка визначається як І стадія за Tanner; викид ГР при проведенні стимуляційних тестів (клонідин, інсулін)  $< 10$  нг/мл, вік від 3 років до 11 років 9 місяців.

5. к.мед.н., ст.н.с.відділу дитячої ендокринної патології, Самсон О.Я.: На Вашу думку- які причини низької ефективності лікування рГР у частки пацієнтів з соматотропною недостатністю?

Відповідь: Застосування рГР призводить до суттєвого збільшення росту в дитинстві та остаточного зростання дорослого. Однак, незважаючи на великий, довгостроковий досвід та результати сучасних режимів застосування препаратів рГР, все ще існує значна частка дітей, які не досягають дорослого зросту в межах норми. Причини низької ефективності лікування рГР на сьогодні точно не з'ясовані. Були запропоновані декілька граничних рівнів для розрізнення нормальної та поганої відповіді протягом першого року лікування з урахуванням багатьох показників. Однак, порівняння призвели до суперечливих результатів, не враховувалась забезпеченість дитини вітамінами/мікроелементами. Більшість авторів, наприклад, Straetmans S. та співав.(2021), Pozzobon G. та співав (2019) та інші, вважають, що результати 1-го та 2 року терапії рГР визначають загальний ростовий ефект та загальний успіх лікування. Існує широка варіабельність реакції на терапію рГР, ймовірно, через проблеми з комплаєнсом, тяжкістю дефіциту ГР і чутливістю пацієнта до рГР. Саме з метою призупинити зниження ефективності монотерапії рГР після перших років лікування ми запропонували комплексну схему терапії з додаванням препаратів віт D, яка і виявилась доволі результативною у пацієнтів з низькорослістю.

### ВИСТУПИЛИ:

**Науковий керівник** проф., д.мед.н. Большова О.В. з характеристикою наукової зрілості здобувача.

### Рецензенти:

1. д.мед.н, Соколова Л.К. надала позитивну оцінку дисертації Кваченюка Д.А. на тему «Соматотропна недостатність: вплив вітаміну D на систему гормон росту/ростові фактори у дітей та підлітків» із деякими зауваженнями та запитаннями:

#### Зауваження:

1. Принципових зауважень до змісту і оформлення дисертації немає. Однак в тексті окремих розділів дисертації визначаються як повтори, так і стилістичні помилки та невдалі вислови. Зауваження, що виникли при рецензуванні роботи, вказані у відповідних розділах.

2. Було б доцільно більш детально проаналізувати динаміку рівню ІПЧР-1 у дітей, які отримували комбіноване лікування препаратами рГР та віт D.

#### Запитання:

1. Які основні клінічні та гормональні критерії Ви використовували при діагностиці соматотропної недостатності та ідіопатичної низькорослості?

2. На Вашу думку, який оптимальний вік та показання для початку терапії препаратами рГР дітей з соматотропною недостатністю?

#### Відповіді:

1. Згідно до наказу МОЗ №254 від 27-04-2006 та Pediatric Endocrine Society, Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency. Клінічні критерії соматотропної недостатності: нормальний зріст і маса тіла при народженні, затримка росту діагностується з 2 років, часто спадковий характер затримки росту, швидкість росту після 4-х років життя не перевищує 2-3 см на рік. Будова тіла пропорційна; дефіцит росту зазвичай  $>2\sigma$ ; помірне тулубне ожиріння; пізні прорізування і пізня зміна зубів; нахил до гіпотонії, брадикардії, прояви гіпогонадотропізму (крипторхізм та мікропеніс при народженні), кетотичні гіпоглікемії, коротка шия, широке обличчя, велика голова (по відношенню до тулуба); зморшкувата, витончена шкіра, волосся на голові густе, вторинне оволосіння відсутнє, не з'являється воно і в період несправжнього пубертатну; розумовий розвиток нормальний або дещо знижений; ознаки гіпокортицизму можуть проявлятися лише при лікуванні тиреоїдними гормонами, на фоні стресових ситуацій. Рентгенографія кісток кистей: дефіцит осифікації понад 2 роки („кістковий” вік відстає від паспортного більше, ніж на 2 роки). Гормональні критерії: низький рівень ГР ( $<7\text{нг/мл}$ ) у відповідь на проведення 2-х стимуляційних тестів (інсулін-індукована гіпоглікемія, клонідін) - за умови еутиреоїдного стану; низький рівень ІПЧР-1. Клінічні критерії ідіопатичної низькорослості можуть бути такими ж, як при соматотропної недостатності, але,

зазвичай, менш виражені. Гормональні критерії: нормальний рівень ГР (>10нг/мл) у відповідь на проведення одного стимуляційного тесту (інсулін-індукована гіпоглікемія, клонідін) - за умови еутиреоїдного стану; нормальний, або незначно знижений рівень ІПЧР-І.

2. Соматотропна недостатність, яка була описана як «лікування педіатричних пацієнтів із затримкою росту через неадекватну секрецію ендogenous гормону росту», стала першим показанням для призначення рГР людини, схваленого у 1985 році Управлінням з контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA). У дітей і підлітків головною метою лікування рГР, в першу чергу, є корекція показників росту (швидке наздоганяюче зростання -catch-up growth, фізіологічна динаміка росту, відповідний час і ступінь статевого дозрівання та досягнення дорослого росту в межах нормального діапазону), а також нормалізація складу тіла та низки біохімічних показників. Звичайно, чим менший хронологічний та кістковий вік дитини – тим ефективніше буде лікування. Вважають, що лікування рГР може починатися в віці від 3 років. В цілому, лікування можна починати від встановлення діагнозу «соматотропна недостатність» в будь-якому віці при відкритих зонах росту, до початку статевого дозрівання. Лікування припиняють індивідуально після досягнення ШР нижче 2-2,5 см/рік. На практиці зазвичай припускають, що ріст наближається до кінця, якщо ШР нижче 2 см/рік і КВ перевищує 14 років у дівчат і 16 років у хлопчиків.

Висновок рецензента: дисертаційна робота Кваченюка Дмитра Андрійовича на тему: «Соматотропна недостатність: вплив вітаміну D на систему гормон росту/ростові фактори у дітей та підлітків» повністю відповідає паспорту спеціальності 222 Медицина ( Ендокринологія) та вимогам пп. 6, 7, 8 Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановами Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 р. № 44 та Наказу МОН України від 19.08.2015 р. № 40 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» і може бути представлена до офіційного захисту у разовій спеціалізованій вченій раді.

2. Д.мед.н., Булдигіна Ю.В., надала позитивну оцінку дисертації Кваченюка Дмитра Андрійовича на тему: «Соматотропна недостатність: вплив вітаміну D на систему гормон росту/ростові фактори у дітей та підлітків», із деякими зауваженнями та запитаннями:

Зауваження:

1. В процесі ознайомлення з дисертаційною роботою та науковими публікаціями здобувача принципів зауважень не виявлено. Однак, в роботі зустрічаються деякі стилістичні та граматичні неточності.

2. Було б цікавим провести порівняльний молекулярно-генетичний аналіз у пацієнтів з соматотропною недостатністю не тільки з групою пацієнтів з ідіопатичною низькорослістю, а й групою дітей зі ЗВУР.

Запитання:

1. На Вашу думку – як можна пояснити, що більшість пацієнтів з соматотропною недостатністю становлять хлопчики? Чи може це бути пов'язане з вітаміном D-станом?

2. Чим можна пояснити значно більшу кількість дітей з гіповітамінозом D в групі пацієнтів зі ЗВУР, ніж в групі з соматотропною недостатністю?

Відповіді:

1. Багатьма авторами відмічене значне переважання хлопчиків серед пацієнтів з дефіцитом ГР, співвідношення хлопчиків до дівчат становить 2,5- 2,9:1 [Smyczyńska J et al 2007, Leïla Essaddam et al 2012, Zayed AA et al 2014, та ін.], однак причини такого явища не відома. Виходячи з отриманих нами результатів, можна обережно припустити, що висока частота присутності алелі G/A у хлопчиків певним чином, поряд з іншими факторами, може обумовлювати високу частоту розвитку соматотропної недостатності саме у осіб чоловічої статі. Однак, для підтвердження цієї гіпотези необхідні подальші дослідження в більш широкій популяції. rs1544410 BsmI гена рецептора вітаміну D VDR. Існує багато різних факторів які можуть впливати на неоднаковий гендерний розподіл пацієнтів з СН. Навіть різниця в настанні статевого дозрівання може впливати на це, адже у дівчат статеве дозрівання настає раніше і завдяки виділенню статевих гормонів, дівчата швидше наздоганяють у рості, в той же час у хлопчиків статеве дозрівання починається пізніше, і на фоні дівчат відставання в рості може ще більше помітним (Lee, J. M. та співав., 2007). Можуть впливати і соціальні фактори, адже суспільно прийнятний ріст для хлопчиків на порядок вище ніж у дівчат, і негативні соціальні фактори низького росту більш значущі у психологічному плані саме у хлопців. Саме тому батьки хлопчиків більше занепокоєні щодо кінцевого росту дитини (Ranke, M. W., та співав, 2017). Вважаю мало вірогідним, що на цю різницю може впливати вітамін D. Наше дослідження показало, що не було відміченої значущої різниці в показника рівнів вітаміну D між дівчатками та хлопчиками як в основній групі з СН так і в групі порівняння з ІПН.
2. У пацієнтів зі ЗВУР вміст віт D в плазмі крові в цілому по групі в середньому становив  $51,05 \pm 3,35$  нмоль/л, що відповідало недостатності віт D; недостатність віт D встановлено у 47% дітей, дефіцит – у 53% дітей. При симетричній формі ЗВУР вміст віт D був вірогідно нижчим, ніж при асиметричній формі захворювання. Тобто, гіповітаміноз D ми спостерігали у всіх обстежених дітей зі ЗВУР. Одним з пояснень може бути тривалий дефіцит вітаміну D у матері при ЗВУР, або плацентарна недостатність під час вагітності. Існують дослідження, які пов'язують розвиток ЗВУР з дефіцитом вітаміну D у вагітних. (Perichart-Perera, та співав, 2022). Так, існують дослідження, в яких показано, що діти зі ЗВУР більш схильні до дефіциту вітаміну D, і наслідки такого дефіциту для них теж більш загрозливі (Giapros, V. I., та співав, 2013). Не можна виключити, що і в подальшому такі діти будуть більш схильні до дефіциту вітаміну D, до

хронічних захворювань, що можуть впливати на їх фізичну активність та час перебування на сонці.

Висновок рецензента: дисертаційна робота Кваченюка Дмитра Андрійовича на тему: «Соматотропна недостатність: вплив вітаміну D на систему гормон росту/ростові фактори у дітей та підлітків» повністю відповідає паспорту спеціальності 222 Медицина (Ендокринологія) та вимогам пп. 6, 7, 8 Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановами Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 р. № 44 та Наказу МОН України від 19.08.2015 р. № 40 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» і може бути представлена до офіційного захисту у разовій спеціалізованій вченій раді.

В обговоренні дисертації взяли участь:

д.мед.н., с.н.с., Орленко В.Л.  
к.мед.н., пров.н.с, Маліновська Т.М.  
д.б.н, проф.,чл.-кор НАМНУ, Ковзун О.І.  
д.мед.н., с.н.с., Спринчук Н.А.  
к.мед.н., н.с., Лукашук І.В..  
к.мед.н., ст.н.с., Самсон О.Я.  
к.мед.н., Пахомова В.Г.  
д.мед.н., Зінич О.В.  
д.мед.н., Попова В.В.  
к.мед.н., Сологуб Н.В.  
к.мед.н., Терехова Г.М.  
к.мед.н., Вишневська О.А.

які зазначили, що дисертаційна робота Кваченюка Дмитра Андрійовича на тему: «Соматотропна недостатність: вплив вітаміну D на систему гормон росту/ростові фактори у дітей та підлітків» повністю відповідає спеціальності 222 Медицина (Ендокринологія) та вимогам пп.6,7,8 Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затверджено постановами Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 р. № 44 та Наказу МОН України від 19.08.2015 р. №40 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» і може бути представлена до офіційного захисту у разовій спеціалізованій вченій раді.

На підставі доповіді здобувача, відповідей на запитання учасників фахового семінару, виступів рецензентів та їх висновків, наукової дискусії та обговорення дисертації учасниками фахового семінару профільного відділу дитячої ендокринної патології патології Державної установи «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», та відгуку наукового керівника, спільне засідання дійшло до висновку:



## **ВИСНОВОК**

**щодо дисертації Кваченюка Д.А.**

**«Соматотропна недостатність: вплив вітаміну D на систему гормон  
росту/ростові фактори у дітей та підлітків»**

**що подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі  
знань 22 «Охорона здоров'я», за спеціальністю 222 «Медицина»**

### **1. Характеристика особистості здобувача.**

Дані про головного дослідника Кваченюка Дмитра Андрійовича.

Дата та місце народження. 04.10.1991 р. м. Київ, Україна.

Навчання: 2008-2014 рр. - Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця (педіатрія, диплом КВ №47361540); 2014- 2016 рр.- інтернатура за спеціальністю «Педіатрія», на базі НМАПО ім. П.Л. Шупика.; 2016 р. – спеціалізація «Дитяча ендокринологія» на базі НМАПО ім. П.Л. Шупика.; 2019 р. – спеціалізація «Ультразвукова діагностика» на базі НМАПО ім. П.Л. Шупика.; 2021 р. - спеціалізація «Ендокринологія» на базі НУОЗ України ім. П.Л. Шупика.

Досвід роботи за спеціальністю: Відділення дитячої ендокринної патології Державної установи «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України». Ліка-ендокринолог дитячий, з 2014 року- дотепер

Підвищення кваліфікації: ТУ «Клінічна ендокринологія дитячого віку», Кафедра ендокринології, НМАПО ім. П.Л. Шупика, м. Київ, 09.01 – 23.01.20/14 днів; ТУ «Вибрані питання ендокринології підліткового віку», Кафедра ендокринології, НМАПО ім. П.Л. Шупика, м. Київ, 09.04 – 24.04.20/14 днів; ТУ «Актуальні питання патології наднирникових залоз», Кафедра ендокринології, НМАПО ім. П.Л. Шупика, м. Київ, 17-24.12.2020/7 днів; ТУ «Вибрані питання ендокринології підліткового віку», Кафедра ендокринології, НМАПО ім. П.Л. Шупика, м. Київ, 11.01 – 25.01.21/ 14 діб; ТУ «Вибрані питання ендокринології підліткового віку», Кафедра ендокринології, НУОЗ України імені П. Л. Шупика, м. Київ, 10.01 – 24.01.22/ 14 діб; ТУ «Клінічна ендокринологія дитячого віку», Кафедра ендокринології, НУОЗ України імені П. Л. Шупика, м. Київ, 10.05 – 24.05.22/ 14 діб; ТУ «Вибрані питання ендокринології підліткового віку», Кафедра ендокринології, НУОЗ України імені П. Л. Шупика, м. Київ, 09.01 – 23.01.23/ 14 діб.

Досвід проведення клінічних досліджень: участь у міжнародних клінічних дослідженнях з 2016 року - 2 дослідження ( Належна клінічна практика (GCP). Нормативно-правове регулювання проведення клінічних випробувань»/ «Good Clinical Practice (GCP). Clinical trial regulation» ЛЗ (Державний експертний центр МОЗ України. Національний фармацевтичний університет) 2018 р.

### **2. Затвердження теми дисертації**

Індивідуальний план наукової роботи затверджений на засіданні вченої ради ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України» від «01».10.2019, протокол №89

### **3. Актуальність теми дисертації**

Затримка росту залишається однією з провідних проблем сучасної дитячої ендокринології. Соматотропна недостатність (дефіцит гормону росту)–

захворювання обумовлене значними порушеннями в системі гормон росту/ростові фактори, виникає внаслідок різних спадкових або набутих причин і характеризується, в першу чергу, суттєвим відставанням у рості та фізичному розвитку дитини. Низькорослість, обумовлена недостатністю соматотропного гормону (гормону росту, ГР), в дитячому віці характеризується, головним чином, різким відставанням в рості та низкою гормональних і психологічних порушень; без адекватного лікування – в дорослому віці -загострюються психологічні проблеми, різко зростає ризик серцево-судинних катастроф (інфаркти, інсульти) та важких метаболічних порушень (метаболічний синдром, цукровий діабет тощо), що призводять до ранньої інвалідності та смерті пацієнтів. Більшість (75%) пацієнтів з соматотропною недостатністю – чоловічої статі. Пацієнти з соматотропною недостатністю мають фізичну та м'язову слабкість, зниження працездатності, залишаються безплідними, мають проблеми у створенні сім'ї та виборі професії, не можуть служити в армії.

З цієї точки зору, вивчення особливостей функціонування та корекція порушень системи ГР/ростові фактори при соматотропній недостатності вже в дитячому віці має вкрай важливе медико-соціальне значення як для самого пацієнта, так і для суспільства в цілому, дозволяє значно знизити економічні витрати на медичну та соціальну реабілітацію таких пацієнтів.

Функціонування системи ГР/ростові фактори знаходиться під впливом багатьох факторів- генетичних, гормональних, факторів зовнішнього середовища, вітамінів та мікроелементів. Не можна виключити вплив на систему ГР/ростові фактори вітаміну D (віт D), рецептори якого заходяться в багатьох органах людини, зокрема в кістковій тканині, гіпоталамічних структурах, гіпофізі. Дослідження відносно взаємодій віт D та системи ГР/ростові фактори, особливо у пацієнтів з патологією росту, обмежені та, часом, суперечливі. На жаль, дослідження стану віт D у дітей та підлітків з ендокринного погляду вкрай обмежені. Здебільшого увагу приділяють вивченню поширеності дефіциту віт D в різних країнах світу, його клінічним проявам, визначенню оптимальних доз для його ліквідації та профілактики рахіту.

На сьогодні до кінця не з'ясований вплив віт D на процеси росту у пацієнтів з соматотропною недостатністю; обмаль систематизованих даних щодо взаємозв'язку дефіциту віт D та системи ГР/ростові фактори. Практично не вивчений взаємозв'язок віт D та низки гормональних показників - ГР, інсуліноподібний чинник росту-1 (ІПЧР-1), грелін (Ghr), паратгормон, віт D-зв'язуючий глобулін при соматотропній недостатності в дитячому віці; не розроблені оптимальні схеми корекції росту у таких пацієнтів. Вивчення у певних популяційних групах поліморфізмів гена рецептора віт D є досить актуально. Відсутні дані відносно можливої асоціації поліморфізмів гена рецептора віт D з розвитком низькорослості, щоб дозволило провести оцінку ризику виникнення соматотропної недостатності.

Таким чином, тема дисертації є актуальною, має значне наукове , практичне та соціальне значення.

#### **4. 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» (номер держреєстрації 0118U002162, 2019-2021 рр.; «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» (номер держреєстрації 0122U000420 2022-2024 рр.).

##### **5. Наукові положення, розроблені особисто здобувачем, та їх новизна**

В дисертаційній роботі вперше проведено комплексне дослідження особливостей стану системи ГР/ІПЧР-1 у дітей препубертатного віку із соматотропною недостатністю в умовах різного забезпечення організму віт D. Встановлено, що у дітей, які страждають на соматотропну недостатність, у більшості випадків (64,55%) мав місце гіповітаміноз D; дефіцит віт D спостерігався у 33,33%, недостатність віт D у 31,25% пацієнтів. Гіповітаміноз D спостерігався частіше у пацієнтів з множинною гіпофізарною недостатністю (76,47%) ніж у пацієнтів з ізольованим дефіцитом ГР (62,02%), за рахунок більшої частки осіб з дефіцитом віт D (52,94%).

Показана непараметрична позитивна кореляція між вмістом 25(OH)D та рівнем ІПЧР-1 у пацієнтів з соматотропною недостатністю, а також пряма кореляція у пацієнтів з ідіопатичною низькорослістю та дітей зі ЗВУР. Крім того, показаний зворотній зв'язок віт D з кістковим віком у пацієнтів з соматотропною недостатністю та прямий зв'язок віт D з фоновим рівнем ГР та Ht-SDS у пацієнтів з ідіопатичною низькорослістю та у дітей зі ЗВУР, що свідчить про участь віт D в функціонуванні системи ГР/ІПЧР-1 у пацієнтів з низькорослістю.

Підтвердженням тісного взаємозв'язку віт D, ІПЧР-1 та антропометричними показниками у дітей із СН є наявності недостатності віт D потужна лінійна залежність між ІПЧР-1 та кістковим віком, при дефіциті віт D – ще й слабкий, але вірогідний, зв'язок між кістковим віком та Ht-SDS. При вмісті віт D  $\geq 100$  нмоль/л має місце лінійна залежність між 25(OH)D та кістковим віком пацієнта. Нормальний вміст віт D асоційований з прямо пропорційним зв'язком Ht-SDS з кістковим віком; Ht-SDS та ІПЧР-1; помірним прямим лінійним зв'язком ІПЧР-1 та кістковим віком.

Вивчений взаємозв'язок греліну з системою ГР/ІПЧР-1 та віт D у дітей з соматотропною недостатністю. Встановлено, що середній рівень Ghg в плазмі крові у дітей з соматотропною недостатністю в цілому по групі знаходився в межах нормальних показників, однак у 26,92% дітей на тлі недостатності віт D рівень Ghg перевищував нормальні значення в 1,5-1,7 рази. Показники Ghg у дітей при ізольованій соматотропною недостатністю та МГН практично не відрізнялись. Встановлений зворотній кореляційний зв'язок Ghg з рівнем BD-3Г. При проведенні кореляційного аналізу встановлено наявність прямого кореляційного зв'язку між вмістом Ghg та рівнем ІПЧР-1 у дітей з соматотропною недостатністю на тлі гіповітамінозу D. Показано слабкий, але вірогідний, прямий зв'язок між рівнем Ghg та фоновим рівнем ГР – та пряму асоціацію з піком стимульованого рівня ГР. Не встановлено кореляції між рівнем

паратгормону та Ghr, однак показана пряма причинно-наслідкова залежність між рівнем ІПЧР-1 та паратгормону 24,3% випадків.

Вперше в Україні проведено дослідження генотипових особливостей дітей з соматотропною недостатністю. У нашій роботі ми вперше доповідаємо результати вивчення частот алелів та генотипів поліморфних локусів (rs1544410) BsmI, (rs731236) TaqI, (rs7975232) ApaI гена рецептора віт D та поліморфізм гену колагену Iго типу COL1A1+1245 G/T (rs1800012) у пацієнтів із соматотропною недостатністю, які мешкають в Україні.

Показано, що поліморфізми BsmI та ApaI гена рецептора віт D є значущими клініко-діагностичними факторами для оцінки ризику розвитку соматотропної недостатності. Наявність алеля G локусу BsmI та алеля A локусу ApaI вірогідно асоціюється з високим ризиком розвитку соматотропною недостатністю, як при гомо-, так і при гетерозиготних генотипах. Наявність гомозиготного генотипу AA BsmI VDR та гомозиготного генотипу CC ApaI VDR можна розглядати як протекторні поліморфізми щодо соматотропної недостатності.

Наявність гену COL1A1+1245 G/T обумовлює підвищений ризик розвитку остеопорозу у пацієнтів з дефіцитом ГР та гіповітамінозом D.

Вперше в Україні визначена доцільність та ефективність включення препаратів віт D до комплексної терапії препаратами рГР. Включення віт D до комплексної терапії таких пацієнтів призводить до вірогідної прибавці у рості. За наявності зниження ефективності терапії препаратами рГР після перших років лікування вважається доцільним застосування комбінованої терапії препаратами рГР та віт D дітей із соматотропною недостатністю.

#### **6. Теоретичне та практичне значення результатів дослідження. Використання результатів роботи.**

Вперше проведено порівняльний молекулярно-генетичний аналіз генотипових особливостей поліморфізмів BsmI VDR, ApaI VDR, TaqI VDR та гену COL1A1+1245 G/T у дітей-мешканців України із соматотропною недостатністю.

Встановлено суттєвий дисбаланс віт D у більшості дітей із соматотропною недостатністю, незалежно від форми захворювання (ізолювана-повна та часткова, множинна гіпофізарна недостатність), що передбачає обов'язкове дослідження вмісту віт D до початку та на тлі застосування препаратів рГР у дітей з даною патологією, а також нормалізацію його рівня до початку терапії препаратами рГР.

Доведена ефективність додаткового призначення препаратів віт D пацієнтам з соматотропною недостатністю, які отримують препарати рГР, що сприяє вірогідному підвищенню рівнів ІПЧР-1 в плазмі крові і, як наслідок, прискоренню швидкості росту та зниженню дефіциту росту.

Встановлено, що за наявності зниження ефективності терапії препаратами рГР після перших 2-3 років лікування рекомендовано застосування комбінованої терапії дітей із соматотропною недостатністю препаратами рГР та віт D із розрахунку 3000-5000МО/добу (75-125 мкг/добу) в залежності від маси тіла та початкових рівнів віт D в плазі крові .

Показано, що носійство алеля G поліморфного локусу (rs1544410) BsmI гена рецептора вітаміну D, та носійство алеля A поліморфного локусу (rs7975232) ApaI VDR достовірно асоціюється з ризиком розвитку соматотропної недостатності, що може бути додатковим діагностичним тестом. Цей факт доцільно враховувати при проведенні медико-генетичного консультування, особливо за наявності в родині випадків низькорослості в дітей.

Рекомендовано залучення отриманих даних до Протоколів обстеження і лікування пацієнтів з низькорослістю внаслідок соматотропної недостатності. 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), 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), КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня імені А.Новака» (м.Ужгород).

Теоретичні положення та практичні рекомендації дисертаційної роботи впроваджені у Технології: «Визначення ризику розвитку соматотропної недостатності у дітей з низькорослістю», використовуються в поліклінічних та клінічних відділеннях ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України».

#### **7. Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації**

Дисертаційна робота виконана на базі відділу дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». Дослідження проведено у достатньому обсязі, сформовані репрезентативні та однорідні групи хворих.

Пацієнти, які були включені в дослідження, пройшли повне клінічне, гормональне, інструментальне обстеження; клінічні діагнози підтверджені згідно додатку до наказу МОЗ №254 від 27-04-2006 та міжнародним клінічним рекомендаціям Pediatric Endocrine Society, Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency.

Всього в дослідження залучено 226 дитини препубертатного віку; сформовані наступні групи: 96 пацієнтів з соматотропною недостатністю; з них 79 дітей з ізольованою соматотропною недостатністю (I група); в тому числі з частковою формою захворювання 35 дітей (I а група), повною формою -44 дитини (I б група), 17 пацієнтів з множинною гіпофізарною недостатністю (II група). Отримували комбіновану терапію рГР та препаратами вітаміну D - 23 пацієнти з ізольованою соматотропною недостатністю. В групи порівняння були включені 73 дитини з ідіопатичною низькорослістю та 34 дитини з затримкою внутрішньоутробного розвитку.

Визначення гормональних, біохімічних, молекулярно-генетичних показників проведено в сертифікованих лабораторіях (клінічної лабораторії ДУ

«Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», Державний заклад «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України»).

Застосовані сучасні та адекватні методи дослідження, що відповідають меті та завданням роботи, а саме - загальноклінічні, антропометричні, радіоімунологічні, молекулярно-генетичні, біохімічні, імунохемілюмінесцентні, інструментальні, рентгенологічні, статистичні.

Отримані результати проаналізовані за допомогою параметричних і непараметричних статистичних методів варіаційної статистики.

#### **8. Апробація результатів дисертації**

Основні положення дисертаційної роботи були представлені та обговорені на IX З'їзд ендокринологів України, Харків, 19-22 листопада 2019; Дев'ятнадцятих Данилевських читаннях» Харків 27-28 лютого 2020 р.; VII Міжнародної науково-практичної конференції "Goal and role of world science in modernity", 09-10 березня 2020 р., Гельсінкі, Фінляндія; 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.; II International Scientific and Theoretical Conference The driving force of science and trends in its development. Coventry, Великобританія, 20 серпня 2021 р.; XV Конгрес педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії», 12-13 жовтня 2021 р.; науково практична конференція 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-практична інтернет-конференція Розвиток природничих наук як основа новітніх досягнень у медицині, Україна, Чернівці, 21 червня 2023 р.; I Міжнародна науково-практичної конференції «Globalization of scientific knowledge: international cooperation and integration of sciences» (13.10.2023; Вінниця, Україна - Відень, Австрія).

#### **9. Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях та особистий внесок у них автора**

Дані повною мірою викладені у 22 наукових працях (11 статей та 11 тези доповідей), патенті на корисну модель (Патент №143159 від 10.07.2020), Технології «Визначення ризику розвитку соматотропної недостатності у дітей з низькорослістю» (номер держреєстрації НДДКР: 0122U000420).

#### **10. Список робіт, опублікованих за темою дисертації (за вимогами, викладеними та конкретний внесок здобувача**

Статті

В журналах категорії А

1. Bolshova OV, Ryznychuk MA, Kvachenyuk DA. Analysis of the vitamin D receptor BsmI gene polymorphism in children with growth hormone deficiency. Wiad Lek. 2021;74(3p.1): 498-503, DOI: 10.36740/WLek202103121. (Особистий внесок – клінічне обстеження пацієнтів, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до друку).
2. Большова ОВ, Спринчук НА, Кваченко ДА, Музь НМ, Ризничук МО, Лукашук ІВ, Малиновська ТМ, Самсон ОЯ, Вишневська ОА, Пахомова ВГ.

Взаємозв'язок системи гормон росту/інсуліноподібний чинник росту-1 та вітаміну d у дітей із низькорослістю. Репродуктивна ендокринологія. 2022;1-2(63-64):34-38. DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2022.63.34-38>. (Особистий внесок – брав участь в обстеженні хворих та формуванні груп статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до друку).

3. Ryznychuk M, Bolshova O, Kvachenyuk D, Sprinchuk N, Malinovska T. Genetic features of children with idiopathic short stature. *WiadLek*. 2023;76(02):320-325. DOI: 10.36740/WLek202302111. (Особистий внесок – брав участь в обстеженні хворих, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до друку).

4. Большова ОВ, Ризничук МО, Кваченюк ДА, Спринчук НА, Лукашук ІВ, Пахомова ВГ, Маліновська ТМ, Вишневська ОА, Самсон ОЯ. Оцінка ризику розвитку соматотропної недостатності залежно від розподілу частот алелей і генотипів поліморфного локусу rs1544410 BsmI гена рецептора віт D. *Сучасна педіатрія*. 2023, 1(129):16-22. DOI: 10.15574/SP.2023.129.16. (Особистий внесок – обстеження хворих, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до друку).

5. 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>. (Особистий внесок – брав участь в обстеженні хворих, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до друку).

6. Кваченюк ДА, Большова ОВ, Оцінка ефективності комбінованої терапії препаратами рекомбінантного гормону росту та вітаміну D дітей препубертатного віку із соматотропною недостатністю. *Сучасна педіатрія*. Україна. 2023 3(131): 31-36. doi 10.15574/SP.2023.131.31. (Особистий внесок – спостереження пацієнтів в динаміці, антропометричне обстеження, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів).

7. Bolshova, O., Ryznychuk, M., Kvachenyuk, D. Поліморфізм TaqI гена рецептора вітаміну D у дітей із соматотропною недостатністю. *Міжнародний ендокринологічний журнал – Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*, 2023 19(4), 249–253. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.4.2023.1280>. (Особистий внесок – брав участь в обстеженні хворих, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до друку).

В журналах категорії В

8. 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, брав участь в аналізі матеріалів, підготовка матеріалу до друку).

9. 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 – брав участь в

обстеженні хворих, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до друку).

10. 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 – брав участь в обстеженні хворих, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до друку).

11. 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. (Особистий внесок – брав участь в обстеженні хворих, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів).

Тези доповідей

1. Ризничук М.О., Кваченюк Д.А. Особливості метаболізму вітаміну D у дітей із затримкою зросту. IX З'їзд ендокринологів України 19-22 листопада 2019:51-52. (Особистий внесок – брав участь в обстеженні хворих, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до подання).

2. Вишневська О.А., Кваченюк Д.А. Рівень вітаміну D в плазмі крові дітей з порушенням росту внаслідок дефіциту гормону росту. IX З'їзд ендокринологів України, Харків, 19-22 листопада 2019:30-1. (Особистий внесок – клінічне обстеження хворих, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до подання).

3. Кваченюк Д.А., Большова О.В., Вишневська О.А. Рівень 25-гідроксикальциферолу (25(OH)D) у дітей з низькорослістю IX З'їзд ендокринологів України, Харків, 19-22 листопада 2019:38-9. (Особистий внесок – обстеження пацієнтів, статистична обробка).

4. Большова О.В., Кваченюк Д.А., Ризничук М.О. 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'ятнадцять Данилевські читання)» (Харків 27-28 лютого 2020 р.). (Особистий внесок – клінічне обстеження пацієнтів, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до подання).

5. Ризничук М.О. Кваченюк Д.А. Особливості метаболізму вітаміну D 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 – брав участь в обстеженні хворих, аналіз літератури за темою, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до подання).

6. Большова ОВ, Ризничук МО, Кваченюк ДА. Рівень вітаміну D у дітей із соматотропною недостатністю залежно від поліморфізму гена рецептора вітаміну D VDR BsmI. The 2nd International scientific and practical conference —Topical issues of modern science, society and education|| Proceedings of II International Scientific and Practical Conference, Kharkiv, 5-7 September 2021 p., С.



- 64–67. (Особистий внесок – брав участь в обстеженні хворих, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до подання).
7. Большова О.В., Ризничук М.О., Кваченюк Д.А. Аналіз поліморфного локусу rs1544410 BSM1 гена рецептора вітаміну D VDR у дітей із соматотропною недостатністю. 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 – брав участь в обстеженні хворих, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до подання).
8. Большова ОВ, Ризничук МО, Кваченюк ДА. Показники зросту в дітей із соматотропною недостатністю залежно від поліморфізму гена рецептора вітаміну D VDR Bsm1, XV Конгрес педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії», 12-13 жовтня 2021 р., С. 26. (Особистий внесок – брав участь в обстеженні хворих, аналіз ауксіологічних показників, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до подання).
9. Ризничук М.О., Большова О.В., Кваченюк Д.А. Ідіопатична низькорослість у дітей: особливості обміну вітаміну d залежно від поліморфізму гена VDR рецептора вітаміну D II Scientific and Practical Internet Conference «Development of natural sciences as a basis of new achievements in medicine», Chernivtsi, Ukraine June 22, 2022 p115-116. (Особистий внесок – брав участь в обстеженні хворих, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів).
10. Ризничук М.О., Большова О.В., Кваченюк Д.А. Соматотропна недостатність у дітей: аналіз генотипу залежно від поліморфізму TaqI гена VDR рецептора вітаміну D, III науково-практична інтернет-конференція «Розвиток природничих наук як основа новітніх досягнень у медицині», Україна, Чернівці. 21 червня 2023 року, с 110-111. (Особистий внесок – статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до подання).
11. Кваченюк Д.А. «Взаємозв'язок між греліном, вітаміном D, вітамін D – зв'язуючим глобуліном, паратгормоном, ППЧР-1, гормоном росту, Ht-SDS і кістковим віком у дітей з соматотропною недостатністю», I Міжнародна науково-практична конференція «Globalization of scientific knowledge: international cooperation and integration of sciences». (13.10.2023; Вінниця, Україна - Відень, Австрія) с 384-386. (Особистий внесок – формування групи пацієнтів для дослідження, антропометричне та клінічне обстеження пацієнтів, проведення кореляційного аналізу, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка матеріалу до подання).

### **11.Особистий внесок дисертанта в одержання наукових результатів, що виносяться на захист**

Дисертація є самостійною науковою працею здобувача. Всі положення, які виносяться на захист, отримано автором особисто. Дисертант самостійно виконав інформаційно-патентний пошук, визначив мету та завдання дослідження, вивчив та узагальнив вітчизняну та зарубіжну літературу щодо клінічних та гормональних особливостей перебігу різних форм низькорослості дитячому віці, стану системи гормон росту/ростові фактори, ролі вітаміну D в патогенезі затримки росту, лікування таких пацієнтів. Самостійно проводив курацію пацієнтів, виконав відбір хворих та розподіл їх по групам. Особисто

автором здійснено клінічне спостереження пацієнтів в динаміці, проведений аналіз результатів із застосуванням сучасних статистичних програм, оформлені результати власних досліджень у вигляді таблиць та рисунків. Сформульовані висновки, обґрунтовані практичні рекомендації, підготовлено до друку наукові праці, виступи. Забезпечено впровадження отриманих результатів у діагностичну та лікувальну практику.

#### **12. Спеціальність, якій відповідає дисертація**

222 Медицина (Ендокринологія)

#### **13. Відомості щодо проведення біоетичної експертизи дисертації**

Біоетична експертиза проведена. Комісія з питань біоетики ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» вважає, що матеріали дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії, виконаної лікарем дитячим ендокринологом відділу дитячої ендокринної патології Кваченюком Дмитром Андрійовичем на тему «Соматотропна недостатність: вплив вітаміну D на систему гормон росту/ростові фактори у дітей та підлітків» набрані із дотриманням етичних принципів при проведенні наукових досліджень.

Дослідження Кваченюка Д.А. вважати такими, що не суперечать основним біоетичним нормам Гельсінської декларації, прийнятою Генеральною Асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977 р), відповідним положенням ВООЗ, Міжнародної Ради медичних наукових товариств, Міжнародному кодексу медичної етики (1983 р) та законам України.

#### **14. Результати метрологічної експертизи**

Була проведена метрологічна експертиза засобів виміру що використовувалися при виконанні дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії на тему «Соматотропна недостатність: вплив вітаміну D на систему гормон росту/ростові фактори у дітей та підлітків».

Дисертація виконувалася на повіреному обладнанні, яке знаходиться в робочому стані. Повірка проводиться згідно графіка. Проводила перевірку інженер з метрології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренко НАМН України» Гришаківа Т.П.

#### **15. Оцінка мови та стилю дисертації**

Мова та стиль роботи відповідають загальним вимогам написання дисертаційних робіт.

#### **16. Перевірка на антиплагіат**

За результатами перевірки матеріалів дисертації аспіранта відділу дитячої ендокринної патології Кваченюка Д.А. на тему: «Соматотропна недостатність: вплив вітаміну D на систему гормон росту/ростові фактори у дітей та підлітків» за спеціальністю 222 Медицина (ендокринологія) на засіданні комісії від 08.09.2023 року постановили: текст представлених матеріалів дисертаційної роботи є оригінальним: всі текстові співпадіння мають відповідні посилання на першоджерело, що міститься в списку використаних джерел; робота не містить ніяких маніпуляцій з алфавітом, зміни букв, прихованого тексту тощо.

**17. Відповідність дисертації вимогам, які пред'являються до наукового ступеня доктора філософії вимогам пп. 6, 7, 8 Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановами Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 р. № 44 та Наказу МОН України від 19.08.2015 р. № 40 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» і може бути представлена до офіційного захисту у разовій спеціалізованій вченій раді.**

Робота відповідає даним вимогам.

### **ПОСТАНОВИЛИ:**

Рекомендувати дисертацію Кваченюка Дмитра Андрійовича на тему «Соматотропна недостатність: вплив вітаміну D на систему гормон росту/ростові фактори у дітей та підлітків» до офіційного захисту на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я», за спеціальністю 222 «Медицина» у разовій спеціалізованій вченій раді.

Результати голосування:

«За» - 15,

«Проти» - 0,

«Утримались» - 0.

### **Головуючий на засіданні**

фахового семінару,

*д.мед.н., зав. науково-консультивного відділу амбулаторно-профілактичної допомоги хворим з ендокринною патологією, зам. директора Інституту з наукової роботи клініки*



**Валерія ОРЛЕНКО**

### **Рецензент,**

*д.мед.н., зав. відділу діабетології, голова Комісії з питань біоетики*



**Любов СОКОЛОВА**

### **Рецензент,**

*д.мед.н., пров.н.с., відділу загальної ендокринної патології*



**Юлія БУЛДИГІНА**

### **Секретар фахового семінару,**

*к.мед.н., провідний науковий співробітник відділу дитячої ендокринної патології*



**Тетяна МАЛІНОВСЬКА**

16.10.2023