Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0823U101119

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 03-11-2023

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:

II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Кваченюк Дмитро Андрійович
2. Dmytro A. Kvachenyuk

Кваліфікація: 14.01.14

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-4670-2716

Вид дисертації: доктор філософії

Аспірантура/Докторантура: так

Шифр наукової спеціальності: 222

Назва наукової спеціальності: Медицина

Галузь / галузі знань: охорона здоров'я

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: Ендокрнологія

Дата захисту: 21-12-2023

Спеціальність за освітою: педіатрія

Місце роботи здобувача: Державна установа "Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка Національної академії медичних наук України"

Код за ЄДРПОУ: 02012013

Місцезнаходження: вул. Вишгородська, буд. 69, Київ, 04114, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Національна академія медичних наук України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

III. Відомості про організацію, де відбувся захист

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): 2872

Повне найменування юридичної особи: Державна установа "Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка Національної академії медичних наук України"

Код за ЄДРПОУ: 02012013

Місцезнаходження: вул. Вишгородська, буд. 69, Київ, 04114, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Національна академія медичних наук України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

IV. Відомості про підприємство, установу, організацію, в якій було виконано дисертацію

Повне найменування юридичної особи: Державна установа "Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка Національної академії медичних наук України"

Код за ЄДРПОУ: 02012013

Місцезнаходження: вул. Вишгородська, буд. 69, Київ, 04114, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Національна академія медичних наук України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації: Українська

Коди тематичних рубрик: 76.29.37

Тема дисертації:

1. Соматотропна недостатність: вплив вітаміну D на систему гормон росту/ростові фактори у дітей та підлітків

2.
Growth hormone deficiency: effects of vitamin D on the growth hormone/growth factor system in children and adolescen

Реферат:

1. Мета дисертаційної роботи - підвищення ефективності лікування дітей з соматотропною недостатністю (СН) на підставі вивчення взаємозв'язку системи ГР/ростові фактори, рівню вітаміну D та поліморфізмів гена рецептора вітаміну D. Для досягнення мети та вирішення завдань дослідження у відділі дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» нами було проведено обстеження 226 дітей з низькорослістю. При проведенні дослідження використовувалися загальноклінічні; гормональні та біохімічні обстеження: визначення тиреотропного гормону (ТТГ), вільного тироксину (вілТ4), інсуліноподібного чинника росту-1 (ІПЧР-1), фонового та стимульованого рівнів ГР, вмісту віт D, греліну (Ghr), паратгормону (ПТГ), вітамін D-зв'язуючого глобуліну (BD-ЗГ); молекулярно-генетичні

методи; інструментальні та статистичні методи дослідження. У пацієнтів з СН виявлена позитивна кореляція між вмістом 25(OH)D та рівнем ІПЧР-1, встановлений зворотній зв'язок віт D з КВ, а також прямі кореляційні відношення між рівнем ІПЧР-1, стимульованим рівнем ГР, рівнем паратгормону та КВ. Рівень Ghr має зворотню кореляцію з BD-ЗГ і прямо корелює з фоновим і стимульованим рівнями ГР та рівнем ІПЧР-1. З'ясовано, що найчастіше у більшості пацієнтів із СН при поліморфізмі BsmI гена рецептора віт D (VDR) та при поліморфізмі гена COLIA1 зустрічається алель G. При поліморфізмі BsmI гена VDR носіями генотипу GA були 53,57% обстежених, а генотипу GG - 25%; при поліморфізмі гена COLIA1- носіями генотипу GG були 53,57%, генотипу GT - 39,29% осіб. При поліморфізмі ApaI гена VDR домінував генотип AC. Встановлено зв'язок середньої сили генотипу TC TaqI VDR з низьким рівнем 25(OH)D в плазмі крові. Наявність генотипу AC ApaI VDR у 8,43 раз підвищує шанси наявності гіповітамінозу D. Визначено, що поліморфізми BsmI та ApaI гена VDR є значущими клініко-діагностичними факторами для оцінки ризику розвитку СН. Наявність алеля G BsmI та алеля A ApaI вірогідно асоціюється з високим ризиком розвитку СН, 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 СН. Встановлено, що додавання препаратів віт D призводить до підвищення ефективності лікування препаратами рГР. Додавання в схему лікування віт D гальмує зниження швидкості росту, яке відбувається після першого року монотерапії рГР, і в подальшому швидкість росту залишається стабільною та прийнятною для досягнення задовільних показників росту. Наукова новизна дослідження полягає в тому, що вперше проведено комплексне дослідження особливостей стану системи ГР/ІПЧР-1 у дітей препубертатного віку із СН в умовах різного забезпечення організму віт D. Вивчені показники ростового фактора греліну у дітей препубертатного віку з СН. Вперше в Україні проведено дослідження генотипових особливостей дітей з СН, а саме вивчення розподілу частот алелів та генотипів BsmI, TaqI, ApaI гена VDR та поліморфізм гена COLIA1 у пацієнтів із СН. Наявність алеля G BsmI та алеля A ApaI вірогідно асоціюється з високим ризиком розвитку СН, 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 розвитку СН. 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 прибавки в рості. Практичне значення отриманих результатів полягає в наступному: Встановлено суттєвий дисбаланс віт D у більшості дітей із СН, незалежно від форми захворювання, 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. Встановлено, що за наявності зниження ефективності терапії препаратами рГР після перших років лікування рекомендовано застосування комбінованої терапії дітей із СН препаратами рГР та віт D. Встановлено, що носійство алеля G BsmI VDR, та носійство алеля A ApaI VDR вірогідно асоціюється з ризиком розвитку СН, що може бути додатковим діагностичним тестом. Ключові слова: вітамін D, поліморфізм гена рецептора вітаміну D, гормон росту, інсуліноподібний чинник росту-1, грелін, паратгормон, вітамін D-зв'язуючий глобулін, соматотропна недостатність, рекомбінантний людський гормон росту, діти, підлітки, лікування.

2. The goal of study is to increase the treatment efficacy in children with growth hormone deficiency based on the study of the relationship between the GH /growth factors axis, vitamin D level and the vitamin D receptor gene polymorphisms. Clinical evaluation was performed in the Department of Pediatric Endocrine Pathology VP Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism; 226 children with short stature were enrolled in the study. When conducting the research, general clinical, hormonal and biochemical methods were used: determination of thyroid-stimulating hormone TSH, free thyroxine, insulin-like growth factor-1 (IGF-1), basal and stimulated GH levels, vit D content, ghrelin (Ghr), parathyroid hormone, vitamin D-binding protein (VD-BP), biochemical blood analysis; molecular genetics methods; instrumental; statistical research methods. In patients with GHD, a positive correlation between the 25(OH)D plasma levels and IGF-1 level was shown, an inverse relationship between vit D and BA was established, as well as direct correlations between IGF-1 level, stimulated GH level, PTH level and BA. It was established that reduced IGF-1 levels, basal and stimulated GH levels and

hypovitaminosis D associated with normal levels of Ghr, PTH and increased indicators of VD-BP in the majority of patients with GHD. Ghr level has an inverse correlation with VD-BP and directly correlates with the basal and stimulated levels of GH and IGF-1 level. It was found that most GHD patients with the BsmI polymorphism and COLIA1 have the G allele. With the BsmI polymorphism, 53,57% of the examinees were carriers of the GA genotype, and 25% of the GG genotype; with COLIA1 - carriers of the GG genotype were 53,57%, GT genotype – 39,29% of individuals. The ApaI polymorphism was dominated by the AC genotype. Medium strength between TS TaqI genotype and the low plasma level of 25(OH)D was established. The presence of the AC ApaI genotype increases the chances of hypovitaminosis D by 8,43 times. It was determined that BsmI and ApaI polymorphisms of the VDR gene are significant clinical and diagnostic factors for risk assessing of developing GHD. Presence of G allele BsmI and allele A ApaI is reliably associated with a high risk of developing GH deficiency, both with homo- and heterozygous genotypes. The presence of homozygous genotype AA BsmI VDR and homozygous genotype CC ApaI VDR can be considered as protective polymorphisms for GHD. It has been established that the vit D supplementation leads to an increase in the effectiveness of treatment with rhGH. Vit D supplementation to the treatment regimen inhibits the growth rate decrease that occurs after the first year of monotherapy with rhGH, and thereafter the growth velocity remains stable and acceptable for achieving satisfactory growth rates. The scientific novelty of the study is that, for the first time, a comprehensive study of the GH/IGF-1 axis status was conducted in prepubertal GHD children in conditions of different supply of vit D. The indicators of the growth factor - ghrelin - in prepubertal GHD children were studied. For the first time in Ukraine, a study of the genotypic characteristics of GHD children was conducted, namely the study of the distribution of allele frequencies and genotypes of the polymorphic loci BsmI, TaqI, ApaI of the vit D receptor gene and polymorphism of the type 1 collagen gene COLIA1. Presence of G BsmI and allele A ApaI is reliably associated with a high risk of developing GHD, both with homo- and heterozygous genotypes. The presence of homozygous genotype AA BsmI VDR and homozygous genotype CC ApaI VDR can be considered as protective polymorphisms for the development GHD. For the first time in Ukraine, the advisability and effectiveness of vit D supplementation in complex therapy with rhGH was determined. The inclusion of vit D in the complex therapy of such patients leads to a reliably increase in growth velocity. The practical significance of the obtained results is as follows: A significant vit D imbalance has been established in the majority of GHD children, regardless of the form of the disease, which implies a mandatory study of the vit D content before and during the use of rhGH in children with this pathology, as well as the normalization of its level before the start of rhGH therapy. It has established that due to the obvious decrease in the efficacy of rhGH therapy after the first years of treatment, it is recommended to use combined therapy of GHD children with rhGH and vit D. It was established that the carrier of the allele G BsmI VDR, and the carrier of the allele A ApaI VDR is reliably associated with the risk of GH development, which can be an additional diagnostic test. Keywords: vitamin D, vitamin D receptor gene polymorphism, growth hormone, insulin-like growth factor-1, ghrelin, parathyroid hormone, vitamin D-binding protein, growth hormone deficiency, recombinant human growth hormone children, adolescents, treatment.

Державний реєстраційний номер ДіР:

Пріоритетний напрям розвитку науки і техніки: Науки про життя, нові технології профілактики та лікування найпоширеніших захворювань

Стратегічний пріоритетний напрям інноваційної діяльності: Впровадження нових технологій та обладнання для якісного медичного обслуговування, лікування, фармацевтики

Підсумки дослідження: Теоретичне узагальнення і вирішення важливої наукової проблеми

Публікації:

- Bolshova OV, Ryznychuk MA, Kvachenyuk DA. Analysis of the vitamin D receptor BsmI gene polymorphism in children with growth hormone deficiency. WiadLek. 2021□74(3p.I):498-503, DOI: 10.36740/WLek202103121.

- Большова О. В., Спринчук Н. А.,Кваченюк Д. А., Музь Н. М., Ризничук М. О., Лукашук І. В., Маліновська Т. М., Самсон О. Я., Вишневська О. А., Пахомова ВГ. Взаємозв'язок системи гормон росту/інсуліноподібний чинник росту1 та вітаміну D у дітей із низькорослістю. Репродуктивна ендокринологія. 2022;12(6364):3438. DOI: http://dx.doi.org/10.18370/2309 4117.2022.63.3438.
- Ryznychuk M, Bolshova O, Kvachenyuk D, Sprinchuk N, Malinovska T. Genetic features of children with idiopathic short stature. Wiad Lek. 2023□76(02):320325. DOI: 10.36740/WLek202302111.
- Большова О. В., Ризничук М. О., Кваченюк Д. А., Спринчук Н. А., Лукашук І. В., Пахомова В. Г., Маліновська Т. М., Вишневська О. А., Самсон О. Я. 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):1622. DOI: 10.15574/SP.2023.129.16.
- Большова О. В., Ризничук М. О., Кваченюк Д. А. Участь гена рецептора вітаміну D в ідіопатичній низькорослості. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2023; 19(1):2126. DOI: https://doi.org/10.22141/2224 0721.19.1.2023.1236.
- Большова О. В., Кваченюк Д. А., Ризничук М. О. Система гормон росту/ інсуліноподібний чинник росту1 та вміст вітаміну D у дітей із соматотропною недостатністю. Ендокринологія. 2023□28(1):6774. DOI: 10.31793/16801466.2023.281.67.
- Кваченюк Д. А., Большова О. В. Оцінка ефектривності комбінованої терапії препаратами рекомбінантного гормону росту та вітаміну D дітей препубертатного віку із соматотропною недостатністю. Сучасна педіатрія. Україна. 2023□3(131): 3136. doi 10.15574/SP.2023.131.31
- Bolshova O, Ryznychuk M, & Kvachenyuk D. Поліморфізм TaqI гена рецептора вітаміну D у дітей із соматотропною недостатністю. Міжнародний ендокринологічний журнал Mižnarodnij endokrinologìčnij žurnal, 2023□ 19(4), 249–253. https://doi.org/10.22141/22240721.19.4.2023.1280
- Большова О. В., Ризничук М. О., Кваченюк Д. А. Метаболізм вітаміну D у дітей із затримкою зросту. Сучасна педіатрія. 2019; 7(103): 5057. DOI: 10.15574/SP.2019.103.50.
- Большова О. В., Музь Н. М., Кваченюк Д. А., Ризничук М. О. Рівень вітаміну D у дітей з затримкою внутрішньоутробного розвитку на тлі нормосоматотропінемії. Міжнародний ендокринологічний журнал 2020□ 2(16): 3036, DOI: 10.22141/22240721.16.2.2020.201294
- Большова О. В., Музь Н. М., Кваченюк Д. А., Ризничук М. О. Взаємозв'язок стану системи гормон росту/ростові фактори, рівнів вітаміну D та показників зросту в дітей із затримкою внутрішньоутробного розвитку. Ендокринологія. 2021□26(1):2130. DOI: 10.31793/16801466.2021.261.2
- Большова О. В., Музь Н. М., Кваченюк Д. А., Ризничук М. О. Патент. Большова О.В., Музь Н.М., Кваченюк Д.А., Ризничук М.О. 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

Наукова (науково-технічна) продукція:

Соціально-економічна спрямованість: поліпшення якості життя та здоров'я населення, ефективності діагностики та лікування хворих

Охоронні документи на ОПІВ:

Впровадження результатів дисертації: Впроваджено

Зв'язок з науковими темами: 0118U002162; 0122U000420

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Большова Олена Василівна

2. Olena V. Bolshova

Кваліфікація: д. мед. н., професор, 14.01.14

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0003-1999-6031

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Державна установа "Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка Національної академії медичних наук України"

Код за ЄДРПОУ: 02012013

Місцезнаходження: вул. Вишгородська, буд. 69, Київ, 04114, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Національна академія медичних наук України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

Офіційні опоненти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Гончарова Ольга Аркадіївна

2. Ольга А. Гончарова

Кваліфікація: д.мед.н., професор, 14.01.14

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0001-5864-5686

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Харківська медична академія післядипломної освіти

Код за ЄДРПОУ: 01896872

Місцезнаходження: вул. Амосова, буд. 58, Харків, Харківський р-н., 61176, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров`я України

Ідентифікатор ROR:

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Марушко Юрій Володимирович

2. Юрій В. Марушко

Кваліфікація: д.мед.н., професор, 14.01.10

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0001-8066-9369

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

Код за ЄДРПОУ: 02010787

Місцезнаходження: бульвар Тараса Шевченка, буд. 13, Київ, 01601, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров`я України

Ідентифікатор ROR:

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Урбанович Аліна Мечиславівна
2. Alina M. Urbanovich

Кваліфікація: д. мед. н., професор, 14.01.14

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0003-3676-7345

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Код за ЄДРПОУ: 02010793

Місцезнаходження: вул. Пекарська, буд. 69, Львів, 79010, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров`я України

Ідентифікатор ROR:

Рецензенти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Булдигіна Юлія Валеріївна
2. Yuliya V. Buldygina

Кваліфікація: д. мед. н., с.д., 14.01.14

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0003-1999-6031

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Державна установа "Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка Національної академії медичних наук України"

Код за ЄДРПОУ: 02012013

Місцезнаходження: вул. Вишгородська, буд. 69, Київ, 04114, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Національна академія медичних наук України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

VIII. Заключні відомості

Власне Прізвище Ім'я По-батькові голови ради	Соколова Любов Костянтинівна
Власне Прізвище Ім'я По-батькові головуючого на засіданні	Соколова Любов Костянтинівна
Відповідальний за підготовку облікових документів	Гончар Ірина Володимирівна
Реєстратор	УкрІНТЕІ
Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є відповідальним за реєстрацію наукової діяльності	Юрченко Тетяна Анатоліївна