

Відгук

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри ендокринології національного медичного університету імені О.О. Богомольця Комісаренко Юлії Ігорівни про дисертаційну роботу Щубелки Христини Михайлівни на тему «Взаємозв'язок цукрового діабету, остеопорозу та вітаміну D в клінічному, епідеміологічному та генетичному аспекті» подану на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань

22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина

Актуальність теми дисертації

Цукровий діабет є найпоширенішою ендокринною патологією в світі, в зв'язку з чим Всесвітня Організація Охорони Здоров'я проголосила його неінфекційною пандемією сучасності. На жаль, тенденція до його поширеності невпинно зростає і Україна не є виключенням: більше півтора мільйона осіб мають діагноз цукровий діабет в нашій державі станом на 2017 рік. Цукровий діабет супроводжує та ускладнює багато інших захворювань, оскільки патофізіологічний вплив високого рівня глюкози в крові залучає в патологічний процес практично всі органи і системи. Опорно-руховий апарат також значно страждає при цукровому діабеті, підтвердженням чому є підвищений ризик патологічних переломів більше ніж в 1,5 разів та велика кількість ампутацій серед осіб з цукровим діабетом. Оскільки інсулін має метаболічний і мітотичний ефект на остеобласти, не дивно, що при цукровому діабеті 1-го типу та на пізніх стадіях цукрового діабету 2-го типу інсулінова недостатність може спричинити остеопоротичні зміни в скелеті. Недостатність вітаміну D в пацієнтів з цукровим діабетом теж є визначальним фактором втрати міцності кісткової тканини, оскільки цей вітамін має як класичний, добре вивчений мінералізуючий ефект на кісткову тканину, так і нещодавно відкритий вплив на оксидативний стрес, проліферацію та диференціацію клітин, що також може модифікувати метаболічні процеси в кістковій тканині.

Надзвичайно важливим та унікальним аспектом даної дисертації є погляд на проблему з генетичної точки зору, оскільки як цукровий діабет, так і рівень вітаміну D та розвиток остеопорозу мають часткову генетичну детермінацію і

наявно багато даних про те, що певні генетичні фактори пов'язують ці патології.

Проект, з якого були отримані геномні дані показує, що в українців є значне і раніше невідоме генетичне різноманіття. Вивчаючи зразки ДНК, група вчених, до якої входила аспірантка Щубелка Христина показала, що українці мають 13 мільйонів генетичних варіативних ділянок, майже 500 000 з яких раніше були незадокументовані. Серед таких геномних варіантів, які кількісно відрізняються за частотою в українців порівняно з європейцями є ті, які асоційовані з рівнем вітаміну D та кістковим метаболізмом.

Враховуючи вищевикладене, слід вважати, що тема дисертації Щубелки Христини Михайлівни на тему «Взаємозв'язок цукрового діабету, остеопорозу та вітаміну D в клінічному, епідеміологічному та генетичному аспекті» на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина є вельми актуальною, а проведене дослідження є значущим з теоретичної і практичної точки зору.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота виконана відповідно з планом науково-дослідних робіт ДВНЗ «Ужгородський національний університет» і є фрагментом комплексної наукової теми кафедри факультетської терапії медичного факультету «Поєднана патологія і корекція порушень гомеостазу жителів Карпатського регіону з врахуванням дії несприятливих етіологічних чинників» (номер державної реєстрації 0116U005250). Здобувачка є виконавицею фрагменту наведеної теми. Крім того, окремий розділ дисертації є фрагментом результатів міжнародної співпраці ДВНЗ «Ужгородський національний університет» та Пекінського геномного інституту в рамках проекту «Геномне різноманіття населення України».

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків, рекомендацій сформульованих у дисертації та їх достовірність

Достовірність отриманих в ході дослідження даних забезпечується правильним та послідовним методологічним підходами. Мета сформульована

чітко і використані вірні шляхи її досягнення. Дисертаційне дослідження виконано в 3 незалежні етапи.

На першому етапі вивчення поширеності остеопорозу серед пацієнтів з цукровим діабетом на госпітальному етапі було опрацьовано дані 136 осіб, з них зі встановленим діагнозом цукровий діабет 1-го типу 53 особи та цукровий діабет 2-го типу - 83. Також сформовано контрольну групу з 32-ох практично здорових осіб.

На другому етапі проведено епідеміологічне дослідження когорти 1824 осіб, які проходили обстеження на рівень 25(OH)D в сироватці крові у мережі приватних лабораторій на території Закарпаття з січня по грудень 2019 року.

На третьому етапі проаналізовані геномні дані 97 українців, отримані в ході міжнародного проекту "Геномне різноманіття населення України".

Аспірантка використовувала клінічні, лабораторні та генетичні результати, отримані на сучасному, відповідному стандартам обладнанні, яке підсилює впевненість в точності отриманих даних. Можливі похибки також вказані, що є добрим знаком добросовісності науковця.

Статистична обробка проводилася за допомогою сучасних комп'ютерних програм, статистичні тести та методи аналізу були вибрані вірно згідно дизайну дослідження та когорти.

Всі вищеперераховані фактори дають змогу вважати наукові положення дисертації, її висновки та практичні рекомендації науково обґрунтованими та достовірними.

Наукова новизна дослідження та отриманих результатів

На основі результатів дослідження здобувачкою вперше отримано інформацію про поширеність остеопорозу та остеопенії серед пацієнтів з цукровим діабетом 1-го та 2-го типу переважно в декомпенсації, встановлено ступінь впливу гормональних та біохімічних факторів, які асоційовані з погіршенням стану скелету за даними рентгенівської денситометрії в цих пацієнтів.

Також вперше вивчено поширеність дефіциту вітаміну D серед жителів Закарпатської області, зокрема проведено порівняння рівня 25(OH)D у чоловіків та жінок, а також різних вікових групах. Проаналізовано зв'язок дефіциту вітаміну D з гормональними та біохімічними показниками. Важливо зауважити, що аспірантка Щубелка Х.М. визначила помісячну сезонну варіативність показника 25(OH)D в Закарпатті, оскільки кожна географічна місцевість має різне розташування і ступінь сонячної активності, що може відображатися на рівні циркулюючого вітаміну D. Крім того, дисертанткою виявлено десять однонуклеотидних поліморфізмів, частоти яких достовірно відрізняються в популяції українців у порівнянні з популяцією європейців і описані як такі, що впливають на концентрацію циркулюючого рівня 25(OH)D. Таке генетичне дослідження було проведено в Україні вперше.

Практичне значення отриманих результатів

На підставі отриманих даних авторкою визначена доцільність впровадження в практику роботи ендокринологічних стаціонарів діагностичного алгоритму виявлення ранніх ознак остеопорозу та остеопенії в пацієнтів з цукровим діабетом як 1-го, так і 2-го типу, а саме проведення рутинного рентгенівського денситометричного обстеження скелету (DEXA-SCAN). Також, на основі результатів дисертації в даній когорті пацієнтів впроваджене щорічне визначення рівня 25(OH)D з метою ранньої діагностики дефіциту вітаміну D.

Виявлений список мутацій, які відрізняються за частотою в українців порівняно з сусідніми популяціями, що дасть змогу багатьом вітчизняним та світовим науковцям проводити власні генетичні порівняльні дослідження на основі опублікованої бази даних.

Оцінка структури, змісту та форми дисертації

Дисертаційна робота Щубелки Христини Михайлівни має структуру відповідну вимогам наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 "Про затвердження вимог до оформлення дисертації". Дисертація написана

українською мовою, виклад зручний і зрозумілий. Обсяг роботи складає 167 сторінок машинописного тексту, з яких обсяг основного тексту - 136 сторінок. Назва дисертації є лаконічною і в узагальненій формі відповідає змісту роботи.

У вступі авторка доказово обґрунтовує актуальність обраної теми дослідження, чітко формулює його мету і завдання. Вона також коротко описує наукову новизну, практичне значення результатів та особистий внесок у роботу над дослідженням.

У Розділі 1, що присвячений огляду літературних джерел, всебічно проаналізований коморбідний перебіг цукрового діабету 1-го і 2-го типу та остеопорозу, а також дефіциту вітаміну D. Також в цьому розділі описані епідеміологічні дані щодо поширеності дефіциту вітаміну D та геномні дані про частоту мутацій, які можуть впливати на його рівень серед українців.

Розділ 2 містить інформацію про дизайн дослідження, використані матеріали і методи на кожному етапі проекту, чітко описані критерії включення учасників та статистичні методи аналізу отриманих даних. Вся використана методологія відповідає поставленим завданням, а статистичні методи дають достовірні результати.

У розділі 3 представлені результати ретроспективного дослідження госпіталізованих пацієнтів ендокринологічного відділення ЗОКЛ ім. Андрія Новака. На основі проаналізованої медичної документації описано стан центрального та периферичного скелету (на рівні поперекового відділу хребта та кульшових суглобів відповідно) за денситометричними показниками у пацієнтів з цукровим діабетом 1-го та 2-го типу, а також проведено порівняння зі здоровим контролем. Додатково, оцінено рівень метаболіту 25(OH)D в пацієнтів з цукровим діабетом 1-го та 2-го типу, проведено його корелятивний аналіз з показником ПТГ, кальцію іонізованого та магнію в сироватці крові.

У четвертому розділі описано результати масштабного популяційного ретроспективного аналізу поширеності дефіциту вітаміну D серед жителів Закарпатської області, які проходили обстеження на рівень метаболіту 25(OH)D в приватній лабораторії протягом 2019 року. Виявлено, що близько половини

обстежених закарпатців перебувають у стані гіповітамінозу D у зимові місяці. Також оцінена поширеність дефіциту вітаміну D у різних групах населення (за статтю та віком, а також у групах різних за рівнем глікованого гемоглобіну).

П'ятий розділ містить інформацію про поширеність ряду генетичних варіантів, що були асоційовані з рівнем вітаміну D у когорті 97 українців, яким було проведено повногеномне секвенування ДНК. Деякі мутації зустрічаються в українців частіше, в той час як інші - рідше, у порівнянні з європейцями. Ці дані є дуже важливими для проведення подальших досліджень з метою вивчення фенотипу рівня вітаміну D в Україні.

Наступним в дисертації наводиться аналіз результатів та узагальнення проведеного дослідження, який має чіткий розділовий опис основних знахідок, а також порівняння з іншими дослідженнями подібної тематики. Авторка має сформовану власну точку зору і доказово апелює і обговорює власні результати, не забуваючи вказати про можливі недоліки суджень.

Виходячи з отриманих результатів, авторка сформулювала лаконічні висновки, викладені у п'яти пунктах та три практичні рекомендації, які мають реалістичне і конкретне застосування у повсякденній медичній практиці як ендокринологів, так і сімейних лікарів.

Робота відповідає профілю спеціалізованої вченої ради за спеціальністю 222 Медицина.

Зауваження та недоліки дисертації :

Суттєвих зауважень до виконаної дисертації немає. Однак після ознайомлення з дисертаційною роботою Щубелки Х.М. виявлені окремі недоліки:

- у дисертації трапляються деякі мовні й технічні невірності: непослідовне дотримання чергування у/в, з/зі/із, інші лексичні помилки; деякі стилістичні та пунктуаційні огріхи;
- деякі великі за об'ємом таблиці доцільно було б зменшити, або привести результати в тексті;

- розділи власних досліджень повинні завершуватись більш чітким узагальненням, яке вирізняє новизну даного та перспективи подальших досліджень.

Проте висловлені зауваження та побажання не є концептуальними і не знижують загальної високої оцінки рецензованого дослідження.

У плані наукової дискусії прошу відповісти на наступні запитання:

1. Поясніть, будь-ласка, детально, чому, отримані Вами дані по поширеності вітамін D –дефіциту у населення Закарпатської області, так суттєво відрізняються від даних описаних для України професором Поворознюком В.В., 2011?
2. Відповідно до отриманих Вами результатів, чому в розділі «Практичні рекомендації» Ви рекомендуєте вимірювати рівень 25(OH)D з подальшим призначенням замісної терапії виключно тільки дітям з синдромом інсулінорезистентності?
3. Згідно результатів Вашої роботи, чи можна стверджувати, що в геномі українців існують особливості, які б вказували на схильність до глибокого дефіциту вітаміну D?

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності (академічного плагіату, самоплагіату, фальсифікації та фабрикації)

Після ретельної перевірки та аналізу матеріалів дисертації не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації. У роботі відсутні маніпуляції з алфавітом, зміни букв, прихований текст. Подані до захисту наукові результати є особистим напрацюванням аспірантки, текст дисертації є оригінальним. Текст дисертації перевірений за допомогою комп'ютерних програм BibMe та Grammarly, які не виявили суттєвих текстових співпадінь. Поодинокі текстові запозичення не мають ознак плагіату.

Цитування мають посилання на першоджерела і зазначені у списку використаної літератури.

**Повнота викладу основних положень, висновків і
рекомендацій дисертаційної роботи**

Основні результати дослідження висвітлені у восьми публікаціях, з них 4 статті у вітчизняних фахових наукових виданнях, 2 статті у міжнародних виданнях. Три статті з даного переліку опубліковані у журналах, внесених до наукометричної бази даних SCOPUS. Також наявні 2 публікації у матеріалах міжнародних конференцій. Опубліковані праці засвідчують повноту викладу основних положень, висновків і рекомендацій дисертаційної роботи та достатній рівень їх публічності.

**Відповідність дисертації вимогам, які пред'являються до
наукового ступеня доктора філософії**

Дисертація аспірантки Щубелки Христини Михайлівни на тему «Взаємозв'язок цукрового діабету, остеопорозу та вітаміну D в клінічному, епідеміологічному та генетичному аспекті» на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина є завершеною, самостійною науковою працею, яка вирішує важливі медичні питання, а саме важливість ранньої діагностики остеопорозу та дефіциту вітаміну D як у пацієнтів з цукровим діабетом, так і здорових осіб з метою профілактичної замісної терапії для запобігання небажаних наслідків для здоров'я. Результати генетичної частини дисертації є абсолютно новим кроком для початку впровадження персоналізованого підходу до пацієнтів в Україні. Дисертація повною мірою відповідає вимогам п. 10 Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою КМУ від 06.03.2019 №167 та Вимогам до оформлення дисертації, затвердженим наказом МОН України від 12.01.2017 №40, її авторка заслуговує присвоєння ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 Медицина.

Офіційний опонент

завідувач кафедри ендокринології
Національного медичного університету
ім. О.О. Богомольця
доктор медичних наук, професор

26.01.2021 р.



ЗАСВІДЧУЮ
ВІСНИЙ СЕКРЕТАР УНІВЕРСИТЕТУ
Г. Машивера
26.01.2021

Ю.І. Комісаренко