

## **ВІДГУК**

**офіційного опонента, доктора медичних наук,  
старшого наукового співробітника, завідувачки відділу діабетології  
Державної установи “Інститут ендокринології та обміну речовин  
ім. В. П. Комісаренка Національної академії медичних наук України”**

**Соколової Любов Костянтинівни,**

**на дисертаційну роботу Біляєвої Катерини Сергіївни «Вплив  
вітаміну D на перебіг цукрового діабету 1 типу у підлітків», подану до  
захисту у створену для разового захисту спеціалізовану Вчену раду  
ДФ 05.600.073, що утворена згідно наказу в.о. ректора ЗВО Вінницького  
національного медичного університету ім. М. І. Пирогова № 65 від 28  
квітня 2023 року на підставі рішення Вченої ради ВНМУ  
ім. М. І. Пирогова № 7 від 27 квітня 2023 року з правом прийняття до  
розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня  
доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я»  
за спеціальністю 222 «Медицина»**

### **1. Ступінь актуальності обраної теми.**

Проблема дефіциту та недостатності вітаміну D серед населення усього світу, зокрема і серед населення України, на сьогоднішній день має характер пандемії. Встановлено, що більше 1 млрд. осіб у світі мають дефіцит або недостатність вітаміну D. Враховуючи масштаб проблеми, в багатьох країнах світу проводиться низка досліджень для подальшого вивчення дефіциту вітаміну D серед населення різних вікових груп та залежно від наявності коморбідних патологій.

Проведені дослідження в Україні встановили, що кількість осіб з нормальним показником рівня вітаміну D в крові є критично низькою і складає менше 5% серед дорослого населення. Вивчення статусу вітаміну D серед дитячого населення України також є доволі актуальним питанням, викликає

значний інтерес у науковців, проте на сьогоднішній день є недостатньо вивченим.

Відомо, що вітамін D володіє багатовекторними біологічними ефектами за рахунок дії на специфічні рецептори, які розташовані в органах-мішенях та бере участь в широкому спектрі фізіологічних процесів, особливо в підлітковий період, коли відбувається становлення гормонального статусу та набір піку кісткової маси.

Кількість дітей та підлітків, які хворіють на цукровий діабет 1 типу у світі, та в Україні зокрема, невпинно зростає. Проте, незважаючи на стрімкий розвиток діабетичних технологій, питання компенсації цукрового діабету 1 типу в підлітковому віці є не вирішеними та такими, що потребують пошуку додаткових шляхів покращення глікемічного контролю.

Тому, дисертаційна робота Біляєвої Катерини Сергіївни на тему: «Вплив вітаміну D на перебіг цукрового діабету 1 типу у підлітків» є своєчасною та актуальною, оскільки спрямована на вирішення актуальної задачі сучасної медицини – покращити стан компенсації цукрового діабету 1 типу на основі вивчення механізмів впливу ступеня забезпеченості вітаміном D на стан глікемічного контролю та структурно-функціональний стан кісткової системи у підлітків.

## **2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.**

Дисертація запланована та виконана належним чином у Вінницькому національному медичному університеті ім. М. І. Пирогова в рамках науково-дослідної роботи кафедри ендокринології з курсом післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова "Взаємозв'язок між вуглеводним обміном, вітаміном D<sub>3</sub>, інсулінорезистентністю та станом серцево-судинної системи в осіб з різними фенотипами ожиріння: генез, діагностика, профілактика" (№ держреєстрації 0120U101209).

Дисертаційна робота виконана на високому науковому рівні – обрані актуальна мета дослідження та завдання необхідні й достатні для її виконання; застосовані загальноновизнані методи досліджень; отримані результати піддані належній статистичній обробці, належно обгрунтована необхідність визначення рівня 25-гідроксихолекальциферолу в сироватці крові у підлітків, які хворіють на цукровий діабет 1 типу в пубертатному віці під час набору піку кісткової маси.

На високому науковому рівні виконані узагальнення та аналіз отриманих результатів, що стало основою для формулювання висновків дисертації та практичних рекомендацій. На належному науковому рівні виконані й оформлені й публікації здобувача, які пройшли усі етапи перевірки та експертної оцінки провідними фахівцями з напрямку дослідження та опубліковані у фахових наукових журналах України, у тому числі в журналах, що індексуються в наукометричній базі Scopus та в закордонному виданні.

**3. Новизна представлених теоретичних та/або експериментальних результатів проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях.**

Результати виконаної дисертаційної роботи мають вагомий науковий новизну для сучасної ендокринології. Здобувачем оновлено та поповнено дані щодо стану компенсації цукрового діабету 1 типу за основними показниками вуглеводного обміну серед дітей підліткового віку Вінницького регіону. Шляхом вивчення поширеності дефіциту вітаміну D серед підлітків, які хворіють на цукровий діабет 1 типу, авторкою вперше акцентована роль пізнього пубертату в перебігу даного захворювання, як одного з критичних періодів розвитку дитячого організму. Необхідно відмітити, що вперше встановлено і гендерну відмінність рівнів вітаміну D серед пацієнтів підліткового віку, які хворіють на цукровий діабет.

Дисертанткою відображені корелятивні зв'язки між рівнем гліколізованого гемоглобіну та рівнем вітаміну D в сироватці крові у підлітків з порушенням вуглеводного обміну. Вперше у групі підлітків із цукровим

діабетом 1 типу отримані дані щодо стану кісткової тканини та встановлено зниження мінеральної щільності кісткової тканини майже у 90 % обстежених.

Згідно результатів дослідження дисертанткою доведено та обґрунтовано доцільність прийому препаратів холекальциферолу у підлітків, які хворіють на цукровий діабет 1 типу, особливо в стані декомпенсації вуглеводного обміну.

У наукових публікаціях авторки представлені всі основні напрямки досліджень, проведено їх узагальнення та аналіз з наданням ґрунтовних висновків проведеної роботи.

#### **4. Наукова обґрунтованість отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.**

Детальне вивчення матеріалів дисертаційної роботи Біляєвої К.С., поданої на захист, дає підстави стверджувати, що основні положення, висновки та практичні рекомендації дисертації науково обґрунтовані і викладені на підставі результатів власних обстежень (91 підліток основної групи, 33 – практично здорових підлітки) віком від 10 до 18 років. У всіх хворих вивчений анамнез та клінічні особливості перебігу захворювання, також проведена оцінка додаткових методів дослідження. Отримані результати дослідження проаналізовані на персональному комп'ютері з використанням сучасних методів статистичної обробки та дали можливість дисертанту чітко та обґрунтовано сформулювати власні наукові положення, висновки та практичні рекомендації.

#### **5. Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності.**

Оцінюючи виконання поставленого перед науковою роботою завдання, слід зазначити, що здобувачем було належним чином обрано методологію дослідження, здійснено обстеження достатньої кількості пацієнтів, в достатньому обсязі проведено огляд наукової літератури та сформульовано висновки. Для реалізації поставленої мети необхідним було виконання 4 завдань, які були сформовані чітко та конкретно. Використані у дисертаційній

роботі методи обстеження, лікування та обробки отриманих результатів співвідносяться з поставленим завданням дисертаційної роботи.

Детальний аналіз результатів дослідження засвідчив їх повну відповідність меті та завданням, інформативність, доступність та обґрунтованість використання у практичній діяльності.

## **6. Теоретичне і практичне значення отриманих результатів дослідження.**

Отримані дисертанткою результати наукового дослідження дали змогу встановити особливості перебігу та стану компенсації цукрового діабету 1 типу серед дітей підліткового віку, оцінити поширеність дефіциту вітаміну D серед хворих на цукровий діабет 1 типу в залежності від віку, статі, місця проживання підлітків, віку маніфестації і тривалості захворювання, стану глікемічного контролю та наявності діабетичних ускладнень.

Отримані авторкою нові дані щодо показників компенсації цукрового діабету 1 типу у підлітків після нормалізації вмісту вітаміну D в організмі дають змогу широко застосовувати препарати вітаміну D в практичній діяльності лікарів загальної практики, педіатрів, дитячих ендокринологів при спостереженні дітей хворих на цукровий діабет 1 типу, особливо пубертатного віку.

Отримані дані щодо стану кісткової системи серед підлітків, які хворіють на цукровий діабет, спонукають практичних лікарів до проведення рентгенологічної денситометрії підліткам, які мають порушення вуглеводного обміну, особливо зі стажем захворювання більше 5 років, з метою своєчасного виявлення остеопенічних змін кісткової тканини.

Основні положення дисертаційної роботи впроваджено в практику наукових досліджень та навчальний процес на кафедрах двох медичних університетів України.

## **7. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому.**

Дисертація оформлена відповідно до наказу МОН України №40 від 21.01.2017 року «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації»,

викладена державною мовою на 180 сторінках друкованого тексту. Робота складається з традиційних розділів: анотації, переліку умовних позначень, символів, одиниць і термінів, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів дисертаційної роботи, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел і трьох додатків.

Анотація дисертаційної роботи написана згідно вимог та відповідає матеріалу дисертації, конкретно відображає основні результати, містить положення наукової новизни та практичної цінності роботи.

У «Вступі» дисертації автор переконливо доводить актуальність теми, завдання роботи та її зв'язок з науковими програмами. Дисертанткою визначені конкретні задачі дослідження, дана характеристика об'єкту та предмету дослідження. Представлені відомості про наукову новизну роботи, практичне значення, апробацію матеріалів дисертації на наукових та науково-практичних конференціях, впровадження їх в практику закладів охорони здоров'я тощо.

Перший розділ дисертації містить 4 підрозділи, у яких дисертант проводить глибокий аналіз актуальних літературних джерел, присвячених проблематиці дисертаційної роботи. Автор наводить сучасні літературні дані, посилаючись на публікації у вітчизняних та закордонних виданнях. В цілому розділ написаний інформативно та відображає стан вирішення наукової проблеми в Україні та світі та визначає основні напрямки досліджень, представлених у дисертації.

У 2 розділі «Загальна методика і основні методи дослідження» автор повноцінно описує дизайн дослідження, наводить клінічну характеристику обстежених осіб, надає детальний опис обстежених за віком, статтю, періодом пубертату, станом компенсації цукрового діабету та посилається на затверджені нормативно-правові документи, що регламентують обстеження тематичних хворих. Підсумовує розділ повноцінно викладений опис

статистичного опрацювання отриманих результатів, що дозволяє вважати надалі викладені дані як валідні та обґрунтовані.

У розділі 3 «Поширеність дефіциту та недостатності вітаміну D у підлітків хворих на цукровий діабет 1 типу» автором описані дані щодо ступеня забезпеченості вітаміном D підлітків хворих на цукровий діабет 1 типу залежно від статі, віку, місця проживання, сезонності обстеження та порівняно із контрольною групою практично здорових підлітків.

Показано, що переважна більшість підлітків з цукровим діабетом 1 типу (93,41 %), мала недостатнє забезпечення вітаміном D, який був нижчим за 30 нг/мл. Аналізуючи показники розповсюдженості недостатнього забезпечення вітаміном D обстежених, встановлено, що переважна більшість підлітків хворих на цукровий діабет 1 типу (70,33 %) має дефіцит вітаміну D, що у 2,6 рази перевищує частоту недостатності вітаміну D (23,08%). Оптимальний рівень забезпеченості вітаміном D був виявлений лише 6,59 % обстежених з ЦД 1 типу. Також автором детально проаналізовано статус вітаміну D залежно від стадії пубертату (ранній/пізній). Встановлено, що найбільший дефіцит вітаміну D мали підлітки хворі на цукровий діабет 1 типу у віці пізнього пубертату.

У розділі 4 «Роль недостатності та дефіциту вітаміну D у підлітків з цукровим діабетом 1 типу» здобувачем детально проаналізовано стан компенсації вуглеводного обміну у підлітків Вінницького регіону, які хворіють на цукровий діабет 1 типу. Встановлено, що компенсацію вуглеводного обміну мали лише 19,78 % учасників дослідження, субкомпенсацію мали 24,18 % обстежених, в той час як декомпенсація вуглеводного обміну була наявна серед 56,04 % обстежених та зустрічалась майже з однаковою частотою серед дівчат та хлопців.

Встановлено, що стан декомпенсації та субкомпенсації цукрового діабету 1 типу у обстежених найчастіше зустрічався серед хворих із дефіцитом вітаміну D незалежно від статі. Проведений кореляційний аналіз показників

рівня глікованого гемоглобіну та вітаміну D продемонстрував наявність позитивних кореляційних зв'язків у підлітків із декомпенсацією хвороби.

У 5 розділі «Аналіз особливостей стану кісткової системи та корелятивних зв'язків з клініко-лабораторними показниками у пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу» автор висвітлює особливості стану кісткової тканини підлітків з порушенням вуглеводного обміну, аналізує вплив ступеня забезпеченості вітаміном D, тривалості захворювання на стан кісткової системи, оцінює стан мінерального обміну підліткового організму. Продемонстровано, що серед підлітків із цукровим діабетом 1 типу 89,47 % обстежених мали знижену мінеральну щільність кісткової тканини. Порівнюючи отримані дані з групою контролю, автор демонструє, що показник зниження кісткової маси (значення Z-score) у підлітків із цукровим діабетом 1 типу є вірогідно нижчим показника групи контролю незалежно від статі.

У розділі 6 «Вплив нормалізації вмісту вітаміну D на компенсацію вуглеводного обміну у підлітків хворих на цукровий діабет 1 типу» автором було оцінено роль призначення препаратів холекальциферолу у вікових дозуваннях підліткам з цукровим діабетом 1 типу. Виявлена залежність стану компенсації вуглеводного обміну в групі декомпенсації цукрового діабету та встановлені статистично значимі відмінності між показником рівня глікованого гемоглобіну до та після лікування.

Наприкінці розділу автор демонструє, що застосування корегованого стандартного лікування цукрового діабету 1 типу в поєднанні з препаратами холекальциферолу є більш результативним щодо досягнення кращого глікемічного контролю серед підлітків.

У розділі «Аналіз та узагальнення отриманих результатів дослідження» здобувач проводить ретельний аналіз результатів власної роботи, порівнює власні спостереження із вже наявними та описаними в науковій періодиці та робить чіткі узагальнення.

Висновки і практичні рекомендації дисертації логічно випливають з



матеріалів наукового дослідження та адекватно відображують його результати, повною мірою відповідають меті і поставленим задачам, є науково обґрунтованими та носять чітко виражений інформативний характер, привертають до себе увагу вагомою науковою новизною та практичною значущістю для сучасної медицини.

#### **8. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.**

Результати дисертаційного дослідження та практичні рекомендації, які на них ґрунтуються можуть бути рекомендовані до використання у навчально-методичній та науковій роботі кафедр терапевтичного, педіатричного профілю вищих навчальних медичних закладів України, а також у практичній діяльності закладів охорони здоров'я первинної, вторинної ланки, третинної ланки та високоспеціалізованих медичних закладах. Отримані результати дослідження дають можливість оптимізувати глікемічний контроль серед підлітків, які хворіють на цукровий діабет 1 типу, проводити більш ретельне спостереження як за ступенем забезпеченості вітаміном D, так і за станом кісткової тканини в момент пубертатної перебудови організму.

#### **9. Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача.**

Принципових зауважень щодо оформлення і змісту дисертаційної роботи, а також щодо отриманих результатів немає. В процесі рецензування виявлені наступні зауваження щодо термінології.

1. Бажано використовувати термін хронічна хвороба нирок (ХХН) замість поняття «діабетична нефропатія»
2. Що Ви вкладаєте в поняття «субкомпенсації» ЦД 1 типу?

В порядку наукової дискусії прошу дисертантку відповісти на наступні питання:

1. На сьогодні встановлено, що вітамін D бере активну участь у модулюванні функцій імунної системи при розвитку ЦД 1 типу. Чи визначали Ви діабетасоційовані автоантитіла (до острівців Лангерганса

(insulin autoantibodies, IAA), антитіла до декарбоксилази глютамінової кислоти (Glutamic acid decarboxylase antibodies, GADA), автоантитіла до протеїну тирозинфосфатази (autoantibodies to protein tyrosine phosphatase isoforms IA-2, IA-2A) та транспортер цинку T-8 (Zinc transporter 8, ZnT8) і вплив статусу вітаміну D на їх динаміку?

2. Чим Ви керувалися, призначаючи стандартну дозу вітаміну D3 2000 МО/добу всім пацієнтам основної групи? Чому не призначали індивідуалізовану дозу вітаміну D в залежності від рівня 25 ОН вітаміну D?
3. На Ваш погляд, що є первинним – розвиток ускладнень при ЦД 1 типу (діабетична нейропатія, ХХН), при яких формується недостатність/дефіцит вітаміну D, чи первинною є недостатність вітаміну D3 з провокуванням розвитку ускладнень?

#### **10. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.**

Текст дисертації перевірено програмним засобом «UNICHECK» на плагіат. Рівень оригінальності роботи становить 97%. При перевірці посилань визначено, що наявні окремі співпадіння з власними публікаціями, термінологією, посиланнями на літературу та загальноживаними фразами. Робота та публікації за темою дисертації не містять академічного плагіату. Дисертація Біляєвої Катерини Сергіївни, що представлена до захисту виконана з дотриманням всіх вимог і основних положень з питань етики згідно із сучасними міжнародними і вітчизняними документами щодо медичних досліджень.

Матеріали дисертації є оригінальними та відповідають принципам академічної доброчесності.

#### **11. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.**

Дисертація Біляєвої Катерини Сергіївни на тему: «Вплив вітаміну D на перебіг цукрового діабету 1 типу у підлітків», що представлена на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина», є завершеною

науковою працею, в якій наведені нові науково обґрунтовані результати проведених особисто здобувачем досліджень щодо вирішення науково-практичної задачі, яка полягає у оптимізації глікемічного контролю серед підлітків, які хворіють на цукровий діабет 1 типу на основі вивчення механізмів впливу ступеня забезпеченості вітаміном D на стан компенсації захворювання та структурно-функціональний стан кісткової системи в підлітковому віці.

Одержані під час виконання дисертаційної роботи результати мають вагомe значення для сучасної медицини та підтверджуються документами, які засвідчують проведення таких досліджень. За основними змістовними ознаками, актуальністю, науковою новизною та обґрунтованістю основних положень, висновків і рекомендацій, теоретичним і практичним значенням, дисертація повною мірою відповідає вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. №44 та оформлена відповідно до наказу МОН України №40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

**Офіційний опонент:**

доктор медичних наук,  
старший науковий співробітник,  
завідувачка відділу діабетології  
Державної установи “Інститут ендокринології  
та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка  
Національної академії  
медичних наук України”

**Любов СОКОЛОВА**