

**ВІДГУК**  
**офіційного опонента,**  
**завідувачки кафедри ендокринології Івано-Франківського**  
**національного медичного університету МОЗ України,**  
**Заслуженого лікаря України, доктора медичних наук, професора**  
**СКРИПНИК НАДІЇ ВАСИЛІВНИ**  
**на дисертаційну роботу**  
**БІЛЯЄВОЇ КАТЕРИНИ СЕРГІЇВНИ**  
**на тему «Вплив вітаміну D на перебіг цукрового діабету 1 типу у**  
**підлітків», представлену до захисту у спеціалізовану Вчену раду**  
**ДФ05.600.073, 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»**

**Ступінь актуальності обраної теми.**

Кількість дітей та підлітків, які хворіють на цукровий діабет 1 типу у світі, та в Україні зокрема, невпинно зростає. Одним із пріоритетних завдань ведення даної категорії пацієнтів є вирішення питання щодо досягнення компенсації вуглеводного обміну. Виняткова важливість оптимізації глікемічного контролю полягає в тому, що саме компенсація хвороби призведе в майбутньому до зменшення розвитку мікро- та макросудинних діабетичних ускладнень, а також смертності серед пацієнтів, які хворіють на цукровий діабет.

Окрім питання компенсації цукрового діабету, значне занепокоєння у науковців викликає також стан кісткової системи у пацієнтів з порушенням вуглеводного обміну, адже відомо, що хронічна гіперглікемія чинить негативний вплив на стан кісткової тканини. Дане питання є особливо актуальним у підлітковому віці, адже саме в цей віковий період кісткова тканина зазнає найбільш інтенсивного ремоделювання за рахунок активних процесів набору піку кісткової маси.

Необхідно відмітити, що маніфестація цукрового діабету в дитячому віці впливає на порушення формування піку кісткової маси у дітей, а в подальшому

житті на низку кісткових ускладнень, в тому числі, остеопорозу, що може викликати інвалідизацію та значне погіршення якості життя пацієнта з діабетом.

Враховуючи новітні дані щодо перебігу молекулярних механізмів за участю вітаміну D у процесах росту і розвитку організму, наявність рецепторів вітаміну D у багатьох тканинах організму, включаючи  $\beta$ -клітини підшлункової залози, залучення вітаміну D в імунну відповідь організму, надзвичайно актуальним є вивчення впливу рівня вітаміну D на перебіг цукрового діабету 1 типу, особливо в підлітковому віці під час піку ростового фактору. Традиційна характеристика вітаміну D3 як гормона-регулятора мінерального обміну доповнилась новими даними про вплив на вуглеводний, ліпідний обмін і імунний статус. Це дозволило принципово змінити погляд на фізіологічну роль вітаміну D3. Вивчення взаємозв'язку адекватного забезпечення вітаміном D з компенсацією глікемічного контролю у підлітків з цукровим діабетом 1 типу є своєчасним та необхідним з метою забезпечення профілактики розвитку ускладнень захворювання.

Все вищезгадане вказує на своєчасність та достатній ступінь актуальності теми дисертаційної роботи Біляєвої К.С.

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

Дисертаційна робота Біляєвої Катерини Сергіївни виконана на високому науковому рівні. Дисертанткою доведена актуальність обраної теми досліджень, здійснено ґрунтовний розгляд та аналіз даних вітчизняних та закордонних дослідників у напрямку тематики наукової роботи. Проведена достатня кількість клінічних досліджень та отримані результати, які дозволили встановити клінічні особливості перебігу цукрового діабету 1 типу в поєднанні з дефіцитом та недостатністю вітаміну D, оцінити показники компенсації вуглеводного обміну та стану кісткової системи у обстежених підлітків. Основні положення та висновки дисертації, так само, як і надані практичні рекомендації, належним чином обґрунтовані, апробовані на

вагомих фахових наукових форумах та чітко відповідають отриманим результатам.

Наукові праці, які були опубліковані за результатами дисертаційного дослідження відповідають існуючим вимогам до публікацій на здобуття ступеня доктора філософії, пройшли відповідну експертну оцінку та опубліковані у фахових наукових виданнях належного рівня: 5 статей (3 статті опубліковані в наукових фахових виданнях України, 2 статті в журналах, що включено до міжнародної наукомертичної бази Scopus, включаючи закордонний науковий журнал - Польща), 11 тез опубліковано у матеріалах науково-практичних конференцій.

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

Наукова новизна результатів дисертаційної роботи Біляєвої К.С. полягає у встановленні особливостей перебігу цукрового діабету 1 типу у підлітковому віці залежно від ступеня забезпеченості вітаміном D, а також його впливу на структурно-функціональний стан кісткової системи та стан компенсації захворювання у підлітків з цукровим діабетом 1 типу.

Вперше встановлено вплив віку маніфестації цукрового діабету 1 типу на ступінь забезпеченості вітаміном D серед обстежуваних осіб. Дисертанткою вперше проаналізовано прогнозування ризику розвитку діабетичних ускладнень залежно від рівня вітаміну D в сироватці крові. Так, проведений кореляційний аналіз засвідчив сильний зв'язок між дефіцитом вітаміну D та розвитком діабетичної нефропатії серед підлітків, які хворіють на цукровий діабет 1 типу.

Дисертанткою отримані нові дані щодо ефективності застосування препаратів холекальциферолу у комплексному лікуванні хворих на ЦД 1 типу. Доведено, що проведена корекція дефіциту вітаміну D сприяла покращенню стану компенсації вуглеводного обміну у підлітків.

Усі отримані результати наукового дослідження були детально та цілісно описані здобувачем в опублікованих наукових статтях та тезах.

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

Основні положення, висновки та практичні рекомендації дисертації Біляєвої К. С. є науково обґрунтованими та викладені на підставі результатів власних обстежень 91 підлітка, які хворіють на цукровий діабет 1 типу.

Обґрунтованість наукових положень і висновків обумовлена значною кількістю вивчених наукових джерел, критичною їх оцінкою та інтерпретацією, правильною методологічною побудовою та оформленням роботи. Дане дисертаційне дослідження виконане з дотриманням вимог, морально-етичних норм та основних положень з питань біоетики. Застосування інформативних клінічних, біохімічних, імуноферментних методів дослідження з використанням сучасних статистичних методів аналізу, визначають достовірність та високий рівень обґрунтованості наведених дисертантом даних, сформульованих основних положень, висновків та практичних рекомендацій.

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

У процесі підготовки до виконання та під час безпосереднього виконання дисертаційного дослідження дисертантка показала високий рівень володіння методологією наукової діяльності – самостійно проаналізувала наукову літературу, здійснила інформаційно-патентний пошук за темою дисертаційної роботи. Разом із науковим керівником доктором медичних наук, професором Власенко Мариною Володимирівною сформульовані мета та завдання дослідження, детально обговорені отримані результати наукового дослідження.

Вважаю, що дисертантом повністю та на належному високому рівні виконане поставлене наукове завдання дисертаційного дослідження.

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

Результати дисертаційного дослідження значно розширюють існуючі знання та надають нових вагомих відомостей щодо поширеності дефіциту вітаміну D серед пілітків, які хворіють на цукровий діабет 1 типу. В дисертаційній роботі обґрунтована необхідність здійснювати фармакотерапевтичну корекцію статусу вітаміну D підліткам з цукровим діабетом 1 типу шляхом включенням у схему лікування препаратів холекальциферолу у вікових дозуваннях, як додаткового фактору щодо оптимізації глікемічного контролю.

Результати проведеного дослідження впроваджені в навчальний процес та лекційні курси кафедр педіатрії № 2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова та кафедри ендокринології Київського національного медичного університету ім. О.О. Богомольця та в практичну діяльність лікарів дитячих ендокринологів відділення дитячої ендокринної патології Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України, та лікарів-ендокринологів Комунального некомерційного підприємства «Вінницький обласний високоспеціалізований ендокринологічний центр Вінницької обласної ради».

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

Дисертація оформлена відповідно до наказу МОН України №40 від 12.01.2017 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації».

Дисертаційна робота містить в своєму складі вступ, огляд літератури, розділ «Загальна методика і основні методи дослідження», 4 розділи власних досліджень, розділ «Аналіз та узагальнення результатів досліджень», висновки та практичні рекомендації, список використаних джерел літератури, що включає 208 бібліографічних описів, з яких 14 – кирилицею, 194 –

латиницею, а також трьох додатків. Дисертація ілюстрована 22 рисунками та 33 таблицями.

*Анотація* викладена українською та англійською мовами та у стислій формі відображає основні тези дисертаційного дослідження, містить перелік публікацій, в яких викладені основні результати представленої наукової роботи.

У *вступі* дисертації здобувач доводить актуальність теми, завдання роботи та її зв'язок з науковими програмами, дає характеристику об'єкту та предмету дослідження, зазначаються особисті внески дисертантки та надається інформація про апробацію дисертації на профільних заходах.

У *розділі 1 «Особливості перебігу цукрового діабету в підлітковому віці (огляд літератури)»* авторка аргументовано обґрунтовує актуальність та перспективність подальших досліджень обраної проблеми впливу дефіциту вітаміну D на перебіг цукрового діабету 1 типу у підлітків. Огляд літератури складається з чотирьох підрозділів, має логічну структуру, змістовний, містить огляди останніх досліджень в області даної тематики та свідчить про глибоке знання дисертанткою своєї наукової області.

*Другий розділ «Загальна методика і основні методи дослідження»* написаний із визначенням основних етапів виконання наукової роботи. Наведено етапи та методи дослідження, представлена клінічна характеристика обстежених пацієнтів. Розділ відображає умови та хід клінічних і лабораторних досліджень. Використані в роботі методики описані детально. Статистичні методи обробки даних представлені обґрунтовано та відповідають стандартам сучасної доказової медицини. У даному розділі засвідчена відповідність проведеного дослідження основним біоетичним та морально-правовим нормам згідно чинних нормативних документів та законам України. Комітетом з біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова встановлено, що проведені дослідження не суперечать основним біоетичним нормам Гельсінської декларації, Конвенції

Ради Європи про права людини та біомедицину (1997 р.), відповідним положенням ВООЗ та законам України.

У третьому розділі *“Поширеність дефіциту та недостатності вітаміну D у підлітків хворих на цукровий діабет 1 типу”* чітко встановлено розподіл підлітків за ступенем забезпеченості вітаміном D. Оцінено зв'язок рівня вітаміну D в залежності від гендерної приналежності підлітків з цукровим діабетом 1 типу. Показано, що у хлопців хворих на цукровий діабет 1 типу, вміст 25(OH)D в 1,3 рази нижчий, ніж серед дівчат основної групи. Встановлено, що у підлітків, які мешкають у місті, дефіцит вітаміну D зустрічався достовірно частіше, ніж у жителів села незалежно від групи дослідження. Проведений порівняльний аналіз щодо впливу сезонності забору крові на ступінь забезпеченості вітаміном D серед підлітків з ЦД 1 типу засвідчив, що частота дефіциту, недостатності та нормального вмісту вітаміну D не мала достовірної відмінності між весняно-літнім та осінньо-зимовим періодами серед обстежених.

У розділі 4 *“Роль недостатності та дефіциту вітаміну D у підлітків з цукровим діабетом 1 типу”* відображено стан компенсації цукрового діабету серед обстежених підлітків Вінницького регіону згідно ключовим параметрам вуглеводного обміну, оцінено добову дозу інсуліну залежно як від періоду пубертату, статі підлітків, так і від стадії компенсації хвороби, а також представлені дані статусу вітаміну D залежно від глікемічного контролю. Проаналізовано залежність статусу вітаміну D від віку маніфестації та тривалості захворювання.

Розроблена прогностична модель діагностичної цінності методу визначення сироваткового 25(OH)D у підлітків з цукровим діабетом 1 типу продемонструвала, що рівень вітаміну D в сироватці крові менший, ніж 14,28 нг/мл передбачає розвиток субкомпенсації цукрового діабету 1 типу з чутливістю 78,6 %, специфічністю 92,3 %, що відповідає критеріям прогностичної здатності. По мірі зростання тривалості захворювання, збільшувалася кількість дітей хворих на цукрового діабету 1 типу із дефіцитом

вітаміну D, що підкреслило вплив порушеного вуглеводного обміну на ступінь забезпеченості даним вітаміном. Серед дітей із тривалістю захворювання 5 та більше років кількість підлітків із дефіцитом 25-гідроксихолекальциферолу становила 72,92 %. Проаналізовано наявність діабетичних ускладнень та їх зв'язок з ступенем забезпеченості 25-гідроксихолекальциферолом. Встановлено, що підлітки із ЦД 1 типу та дефіцитом вітаміну D мають ризик формування діабетичної нейропатії у 2,9 рази вище, ніж пацієнти з ЦД 1 типу без дефіциту вітаміну D, а діабетичної нефропатії у 2,5 рази вище, ніж хворі на ЦД 1 типу без дефіциту даного вітаміну.

В розділі 5 *“Аналіз особливостей стану кісткової системи та корелятивних зв'язків з клініко-лабораторними показниками у пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу”* дисертанткою відображається, що показник зниження кісткової маси (значення Z-score) у підлітків із цукровим діабетом 1 типу вірогідно нижчий показника групи контролю, а рівень глікованого гемоглобіну має негативний кореляційний зв'язок із критерієм Z-score. Дисертанткою відмічається, що зниження мінеральної щільності кісткової тканини серед підлітків із цукровим діабетом 1 типу асоціюється із тривалістю захворювання 5 та більше років. Автором оцінено, що переважна більшість підлітків (82,35 %) мали статус дефіциту вітаміну D із найнижчим рівнем мінеральної щільності кісткової тканини. Здобувачем виявлена вірогідна відмінність рівня  $\text{Ca}^{++}$  у сироватці крові дітей хворих на цукровий діабет 1 типу та проаналізовано, що рівень  $\text{Ca}^{++}$  у сироватці крові вірогідно знижувався зі збільшенням тривалості хвороби у підлітків із зниженою мінеральною щільністю кісткової тканини.

В розділі 6 *“Вплив нормалізації вмісту вітаміну D на компенсацію вуглеводного обміну у підлітків хворих на цукровий діабет 1 типу”* автором оцінюється ефективність застосування препаратів вітаміну D у комплексному лікуванні підлітків хворих на цукровий діабет 1 типу. Встановлено, що в підгрупі пацієнтів, які додатково до стандартної базисно-болюсної інсулінотерапії отримували препарати холекальциферолу у 2,7 разів



зменшилася кількість хворих із декомпенсацією захворювання, у 1,75 разів збільшилась кількість хворих із субкомпенсацією хвороби та у 5 разів із компенсацією цукрового діабету 1 типу. Дисертанткою доведено, що саме в групі декомпенсації хвороби при додаванні до лікування препаратів холекальциферолу встановлені статистично значимі відмінності між показником рівня глікованого гемоглобіну до та після проведеного лікування.

У розділі *«Аналіз і узагальнення результатів досліджень»*, автор надає аналітичне узагальнення попередніх розділів і систематизацію отриманих результатів. *Висновки і практичні рекомендації* відповідають сформульованій меті та завданням дослідження, а також повністю підтверджують результати проведеної роботи.

Дисертацію в цілому слід вважати повністю завершеною науковою працею.

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

Результати дисертаційного дослідження можуть слугувати базою для розробки нових підходів щодо тактики ведення підлітків з цукровим діабетом 1 типу в момент активного ростового скачка та пубертатної перебудови організму, а також сприяти покращенню глікемічного контролю серед даної групи хворих. Отримані в результаті дисертаційного дослідження дані рекомендуються для урахування в діяльності фахівців практичної медицини та в науковій діяльності кафедр вищих медичних навчальних закладів.

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

Автор не порушував принципи академічної доброчесності при виконанні дисертаційного дослідження та написання роботи. Рукопис дисертації Біляєвої К.С. на тему: «Вплив вітаміну D на перебіг цукрового діабету 1 типу у підлітків» обсягом 180 сторінок друкованого тексту було перевірено на плагіат програмним засобом «UNICHECK». Рівень

оригінальності становить 97%. За перевіркою посилань комп'ютерною програмою визначено, що наявні окремі співпадіння з власними публікаціями, термінологією, посиланнями на літературу та загальноживаними фразами.

**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 виникли наступні зауваження які не мають суттєвого значення та не зменшують її цінності, зокрема:

1. Незначна кількість літературних джерел була опублікована більше, ніж 10 років тому, але вони є важливими з точки зору розуміння можливих шляхів вирішення поставленої дисертантом задачі.
2. У роботі наявні окремі фразеологічні та стилістичні неточності, але вони не впливають на сутність отриманих результатів та текстовий виклад дослідницьких матеріалів за темою.

Дисертація відповідає всім вимогам до такого виду робіт, написана грамотно. Зауваження, які виникли в процесі ознайомлення з роботою не стосуються її змісту та наповнення, мають рекомендаційний характер та ні в якому разі не знижують наукової та практичної цінності представленого дослідження.

У порядку наукової дискусії хотілося б почути відповідь на такі **запитання:**

1. Цукровий діабет 1 типу у підлітків, як правило, асоціюється з більш високим рівнем глікованого гемоглобіну, підвищеною потребою в добовій дозі інсуліну за рахунок фізіологічних механізмів даного вікового періоду, а також схильністю до більшого набору ваги внаслідок зростаючої інсулінорезистентності в період пубертату. Який вплив вітаміну D, на вашу думку, на інсулінорезистентність у підлітків з цукровим діабетом 1 типу?

2. Останнім часом метаболітом, що викликає значну зацікавленість є 24,25-ОН2D – головний продукт катаболізму 25-ОНD. Чи розраховували ви коефіцієнт співвідношення між 24,25-ОН2D та 25-ОНD сироватки (вітамін D метаболічний коефіцієнт (VMR)), що могло покращити оцінку забезпеченості вітаміном D?
3. Дискутабельним питанням є аналіз впливу сезонності на ступінь забезпеченості вітаміном D. В той час, як одні автори вказують на найкращу забезпеченість вітаміном D саме восени, інші демонструють відсутність впливу сезону року на ступінь забезпеченості 25(ОН)D. Вами було виявлено найнижчий рівень вітаміну D при його дефіциті у сироватці крові серед підлітків основної групи у весняно-літній період. Тоді, як у дітей контрольної групи оптимальний рівень вітаміну D у весняно-літній період дослідження був вірогідно вищим за такий у осінньо-зимовий період. Як ви можете пояснити отримані вами результати?
4. Вами встановлено, що підлітки з цукровим діабетом 1 типу та дефіцитом вітаміну D мають ризик формування діабетичної нефропатії у 2,5 рази вище, ніж хворі на цукровий діабет 1 типу без дефіциту вітаміну D. Який взаємозв'язок між вітаміном D та прогресуванням діабетичної хвороби нирок?

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

Дисертація Біляєвої Катерини Сергіївни «Вплив вітаміну D на перебіг цукрового діабету 1 типу у підлітків» виконана у Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова МОЗ України є завершеною науковою роботою, яка містить нові результати, що мають теоретичне та практичне значення для медицини і в сукупності вирішують важливе наукове завдання. Наукові положення та висновки, викладені в дисертації, є новими і достовірними.

За актуальністю обраної теми дослідження, поставленими завданнями, репрезентативністю матеріалу, способом вирішення поставлених завдань, вірогідністю висновків дисертаційна робота відповідає вимогам до дисертації доктора філософії, які зазначені у 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 вимогам до оформлення дисертації відповідно до наказу МОН України №40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації». Вважаю, що **Біляєва Катерина Сергіївна** заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

**Офіційний опонент:**

завідувачка кафедри ендокринології  
Івано-Франківського національного  
медичного університету МОЗ  
України, Заслужений лікар України,  
доктор медичних наук, професор

**Надія СКРИПНИК**