

Відгук

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

Соколової Любові Костянтинівни

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

Актуальність теми дисертації Щубелки Христини Михайлівни полягає в тому, що обидві коморбідні патології, опрацьовані в дисертації, а саме цукровий діабет та остеопороз є без перебільшення неінфекційними епідеміями сучасності. Цукровий діабет 2 типу охоплює близько 90% всіх випадків діабету в світі. Останні прогнози свідчать, що до 2030 року кількість хворих на цукровий діабет збільшиться до 552 мільйонів осіб, а до 2035 – до 592 млн (10,1% населення світу). Крім того, за даними Міжнародної федерації діабету, у світі налічується до 183 млн. осіб із недиагностованим цукровим діабетом. Підсумовуючи кількість пацієнтів з цією патологією і порушенням толерантності до глюкози, можна з впевненістю сказати, що практично у кожного з 10 жителів планети відзначають порушення функції підшлункової залози.

Останні епідеміологічні дані засвідчують, що в Україні поширеність цукрового діабету щорічно зростає на 5-7%, і станом на 2019 рік таких пацієнтів в нашій державі налічувалося близько 1,5 мільйона. Цукровий діабет є потенційно смертельною і надзвичайно інвалідизуючою патологією, яка призводить до важких ускладнень, в основному через ураження периферичної нервової системи та судинного русла. Щодо остеопорозу, то його поширеність є теж надзвичайно

високою: за підрахунками, в світі понад 200 мільйонів людей страждають на остеопороз. Згідно з нещодавніми статистичними даними Міжнародної фундації остеопорозу, у всьому світі кожна третя жінка та кожен п'ятий чоловік у віці старше 50 років зазнають остеопоротичних переломів.

У зв'язку з різним патогенезом цукрового діабету 1-го та 2-го типу не існує єдиної концепції захворювання "діабетичної кістки". Робота є надзвичайно актуальною оскільки саме звертає увагу на взаємовплив цукрового діабету та остеопорозу, а також такого важливого прогормону як вітамін D та генетичних детермінант, які можуть визначати таку взаємодію.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Аспірантка виконувала дисертаційне дослідження відповідно до плану науково-дослідних робіт кафедри факультетської терапії ДВНЗ «Ужгородський національний університет». Тема дисертації є фрагментом комплексної наукової теми «Поєднана патологія і корекція порушень гомеостазу жителів Карпатського регіону з врахуванням дії несприятливих етіологічних чинників» (номер державної реєстрації 0116U005250). Також, п'ятий розділ дисертації є фрагментом результатів міжнародної співпраці ДВНЗ «Ужгородський національний університет» та Пекінського геномного інституту в рамках проєкту «Геномне різноманіття населення України».

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

Правильно обраний дизайн дослідження, методологічний підхід до збору даних та адекватні статистичні методи аналізу даних дали змогу аспірантці Щубелці Х.М. отримати достовірні результати. Мета дослідження сформульована лаконічно та чітко, узагальнено відображає всі етапи дослідження. Дослідження проводилося на 3 послідовних етапах.

На першому етапі було визначено поширеність остеопорозу серед госпіталізованих пацієнтів з цукровим діабетом, ретроспективним методом загалом було опрацьовано дані 136 осіб, з них особи з цукровим діабетом 1-го типу (n=53) особи та цукровим діабетом 2-го типу (n=83). Отримані дані порівняні з результатами контрольної групи практично здорових осіб (n=32).

Другий етап був присвячений епідеміологічному дослідженню осіб, які проходили обстеження на рівень метаболіту 25(OH)D в сироватці крові у приватних лабораторіях Закарпатської області протягом 2019 року. За цими даними було вивчено поширеність дефіциту вітаміну D у великій когорті на території Закарпаття.

Третій етап охопив аналіз геномних даних 97 українців з метою вивчення частоти тих мутацій, які були асоційовані з розвитком остеопорозу та недостатності вітаміну D в ході міжнародного проекту “Геномне різноманіття населення України”.

В ході статистичної обробки даних було використано регресійний, кореляційний та аналіз ANOVA та Т-тест Стюдента, що відповідає природі опрацьовуваних даних. Для цих методів аналізу використано сучасну комп'ютерну програму Statistica 10, загалом статистичні тести та методи аналізу були вибрані вірно.

Наведені аргументи дають змогу вважати наукові положення дисертації, її висновки та практичні рекомендації достовірними та науково обґрунтованими.

Наукова новизна дослідження та отриманих результатів

Базуючись на отриманих даних, Щубелка Христина Михайлівна вперше проаналізувала поширеність остеопенії та остеопорозу серед пацієнтів з цукровим діабетом 1-го та 2-го типу, в основному серед пацієнтів, які не досягли цільового рівня компенсації цукрового діабету, встановлено ступінь впливу біохімічних та гормональних факторів, які потенціюють патологічні зміни в скелеті за даними рентгенівської денситометрії.

Дисертаційне дослідження поглиблює наукові знання про ступінь ураження скелету за даними рентгенівської денситометрії у пацієнтів з обома типами цукрового діабету на стаціонарному лікуванні, а також наявність впливу клінічних та гормональних факторів цієї когорті пацієнтів та їх асоціацію з відносними показниками мінеральної щільності кісткової тканини.

Вперше в Закарпатській області вивчено поширеність дефіциту вітаміну D беручи до уваги норму показника 25(OH)D за рекомендаціями Медичної академії та Ендокринного товариства США, включаючи осіб з підвищеним та

нормальним рівнем глікозильованого гемоглобіну, а також проаналізовано взаємозв'язок дефіциту вітаміну D з іншими гормональними та біохімічними показниками. Варто зазначити, що аспірантка Щубелка Х.М. визначила варіативність показника вітаміну D в різні пори року в Закарпатському регіоні, оскільки різниця в ступені інсоляції різних географічних локацій може впливати на рівні циркулюючого вітаміну D. Нещодавно було опубліковане безпрецедентне в Україні дослідження, результати якого увійшли до п'ятого розділу даної дисертації, де здобувачка виявила десять однонуклеотидних поліморфізмів, частоти яких достовірно відрізняються в популяції українців порівняно з популяцією CEU (збірна когорта європейців) і описані як такі, що впливають на концентрацію циркулюючого рівня 25(OH)D та розвиток остеопорозу. Дослідження такого роду проведено в Україні вперше і має велике значення для подальших клінічних досліджень.

Практичне значення отриманих результатів

Згідно актів впровадження результатів дисертаційного дослідження в практику визначена доцільність застосування в практиці роботи ендокринологічних стаціонарів діагностичного алгоритму ранньої детекції ознак остеопенії та остеопорозу в пацієнтів з цукровим діабетом 1-го та 2-го типу методом щорічного денситометричного обстеження скелету методом DEXA-SCAN. Даний протокол впроваджений в ендокринологічному відділенні Закарпатської обласної лікарні ім. А. Новака. Також, згідно результатів дисертації, в даній когорті пацієнтів запроваджене регулярне щорічне визначення рівня 25(OH)D для ранньої діагностики дефіциту вітаміну D.

Результати роботи аспірантки становлять перший крок для подальшої розробки персоніфікованого підходу до корекції дефіциту вітаміну D згідно генетичного профілю пацієнтів.

Оцінка структури, змісту та форми дисертації

Дисертаційна робота Щубелки Христини Михайлівни структурована згідно вимог наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 "Про затвердження вимог до оформлення дисертації". Дисертація написана державною мовою, виклад цікавий та логічний. Дисертаційна робота написана на 167 сторінках машинописного

тексту, з яких обсяг основного тексту складає 136 сторінок. Додатки складають 5 сторінок і містять список публікацій, відомості про апробацію результатів дослідження, акти впровадження та договір про співпрацю з Пекінським геномним інститутом.

Назва дисертації вдало узагальнює основний зміст роботи.

Вступ присвячений обґрунтуванню актуальності обраної теми дослідження, в ньому чітко сформульовані його мета і завдання. Також коротко описані наукова новизна, практичне значення результатів та особистий внесок у роботу над дослідженням.

Перший розділ дисертації включає ретельний огляд літературних джерел, більшість з яких є закордонними дослідженнями в фахових наукових виданнях. В даному розділі проаналізований коморбідний перебіг цукрового діабету 1-го і 2-го типу та остеопорозу, а також недостатності вітаміну D. Аспірантка додатково опрацювала епідеміологічні відомості про поширеність дефіциту вітаміну D та геномні дані про генетичні фактори впливу та розвиток остеопорозу та рівень циркулюючого вітаміну D.

Другий розділ присвячений описанню методики дослідження, методам формування вибірки на кожному етапі проекту, в ньому чітко описані критерії включення пацієнтів та методи статистичного аналізу отриманих результатів. Використана методологія відповідає поставленій меті та завданням дослідження, а статистичні методи забезпечують точні та достовірні результати.

У третьому розділі представлені результати дослідження когорти пацієнтів ендокринологічного відділення ЗОКЛ ім. Андрія Новака методом ретроспективного аналізу медичної документації. Описано стан центрального та периферичного скелету за рентгенівськими денситометричними показниками у пацієнтів з цукровим діабетом 1-го та 2-го типу, а також проведено порівняння зі здоровим контролем.

У четвертому розділі представлено результати популяційного ретроспективного аналізу поширеності дефіциту вітаміну D в Закарпатській області серед осіб, які проходили обстеження в мережі місцевих лабораторій в 2019 році. Аспіранткою показано, що приблизно половини досліджуваних

закарпатців перебувають у стані недостатності D у зимовий період. Додатково оцінена поширеність дефіциту вітаміну D у різних групах населення (за статтю та віком, а також наявності підвищеного глікозильованого гемоглобіну).

П'ятий розділ присвячений вивченню поширеності генетичних варіантів, асоційованих з циркулюючим рівнем вітаміну D у когорті 97 українців завдяки повногеномному секвенуванню ДНК. Визначено, що 10 мутацій зустрічаються в українців з статистично відмінною частотою у порівнянні з європейцями.

Наступним в змісті дисертації є аналіз результатів та узагальнення проведеного дослідження, який має чіткий опис основних результатів, а також їх детальне порівняння з іншими дослідженнями схожої тематики.

Виходячи з отриманих результатів, авторка Щубелка Х.М. сформулювала чіткі висновки, викладені у п'яти пунктах та три практичні рекомендації, які мають конкретне застосування у повсякденній медичній практиці.

Робота відповідає профілю спеціалізованої вченої ради за спеціальністю 222 «Медицина» в галузі знань 22 «Охорона здоров'я».

Зауваження та недоліки дисертації

1. Доцільним було б використання алгоритму FRAX для визначення категорій пацієнтів, які потребують призначення специфічної терапії остеопорозу.
2. Показники 25 (ОН) вітаміну D наведені в різних метрологічних одиницях вимірювання (нг/дл, нмоль/л), що ускладнює сприйняття інформації
3. Наявні граматичні та стилістичні помилки

Зауваження не мають принципового характеру і не знижують наукову і практичну цінність дисертаційної роботи

У плані наукової дискусії прошу відповісти на наступні запитання:

1. Відомо, що розвиток остеопорозу більш тісно пов'язаний з ЦД 1-го типу, ніж з ЦД 2-го типу. На Вашу думку, які патогенетичні механізми можуть бути причиною такого взаємозв'язку? Чи пов'язано це з геномними особливостями, які Ви вивчали?

2. Згідно Ваших даних (Розділ 4, таблиця 4.1.1.), жителі Закарпатського регіону протягом всього року перебувають в стані дефіциту або недостатності вітаміну Д, найвищий показник забезпеченості вітаміном Д складає 26,9 нг/дл у вересні. На Вашу думку, чи доцільним є використання препаратів вітаміну Д протягом всього року для зниження ризику розвитку остеопорозу серед населення Закарпатської області?

3. На Вашу думку, чи потребують пацієнти з цукровим діабетом обов'язкового генетичного дослідження для визначення особливостей перебігу остеопорозу з високим ризиком остеопоротичних переломів з метою планування спеціальних профілактичних і/або лікувальних заходів?

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

Дисертація пройшла ретельний аналіз і в ній не було виявлено жодних ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації чи фальсифікації. Подані до захисту наукові результати є власним напрацюванням аспірантки, текст дисертації є оригінальним і перевірений за допомогою комп'ютерних програм та онлайн ресурсів для детекції плагіату, які не виявили суттєвих текстових запозичень. Поодинокі текстові співпадіння не мають ознак плагіату.

Цитування мають посилання на першоджерела і вказані у списку літературних джерел.

Повнота викладу основних положень, висновків і рекомендацій дисертаційної роботи

Основні результати дослідження повноцінно висвітлені у 8 публікаціях, з них 2 статті у міжнародних виданнях та 4 статті в українських фахових наукових виданнях. 3 статті з даного переліку опубліковані у виданнях, внесених до наукометричної бази даних SCOPUS. Одна стаття в журналі 1-го квартилю. Також наявні 2 публікації у матеріалах міжнародних конференцій. Опубліковані

праці стверджують повноту викладу основних положень, висновків і рекомендацій дисертаційної роботи та достатній рівень їх оприлюднення.

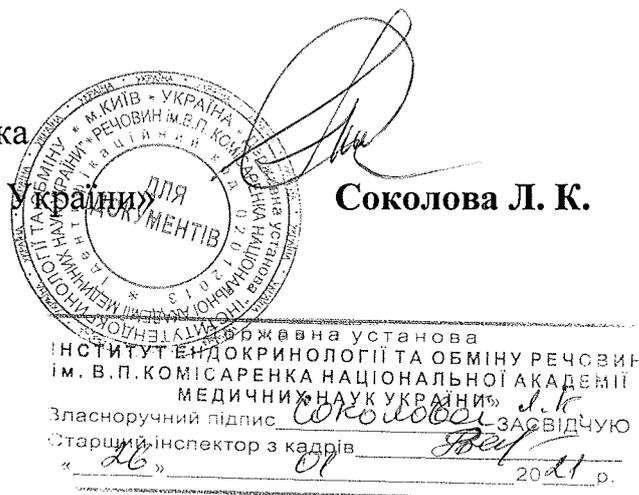
Відповідність дисертації вимогам, які пред'являються до наукового ступеня доктора філософії

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 самостійною та завершеною науковою працею, яка вирішує важливі медичні питання про важливість профілактичної діагностики остеопорозу та дефіциту вітаміну D у хворих на цукровий діабет, з метою раннього призначення замісної терапії. Дисертація повністю 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».

Доктор медичних наук,
Старший науковий співробітник,
Завідуюча відділом діабетології
Державної установи
«Інститут ендокринології
та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка
Національної академії медичних наук України»

Соколова Л. К.

26.01.2021



Підпис Соколової Любові Костянтинівни засвідчую