

РЕЦЕНЗІЯ

кандидата медичних наук, доцента кафедри нефрології та НЗТ НУОЗ України
імені П.Л. Шупика **Ротової Світлани Олексіївни** на дисертаційну роботу
Денової Лідії Данилівни

на тему: **«Уромодуліновий профіль: клініко-лабораторна оцінка, значення в
ранній діагностиці та оптимізації лікування хворих на хронічну хворобу
нирок 1-3 стадії»**, надану до фахового семінару для попередньої експертизи
дисертації на здобуття наукового ступеня доктор філософії в галузі знань 22
«Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» (наукова спеціальність
14.01.37 «Нефрологія»).

Науковий керівник: Кушніренко Стелла Вікторівна, доктор медичних наук,
професор кафедри нефрології та НЗТ Національного університету охорони
здоров'я України імені П.Л. Шупика.

Ступінь актуальності обраної теми.

Хронічна хвороба нирок (ХХН) є глобальним медико-соціальним викликом,
що характеризується поступовою втратою функції нирок, високим ризиком
інвалідизації, серцево-судинних ускладнень і передчасної смерті. За даними
світових епідеміологічних досліджень, поширеність ХХН невпинно зростає,
охоплюючи понад 10% дорослого населення, а у багатьох пацієнтів патологія
залишається недіагностованою до розвитку пізніх стадій. Особливої уваги
потребує популяція з ХХН 1–3 стадії, для якої актуальною є розробка методів
раннього виявлення тубулоінтерстиціальних порушень, що часто залишаються
поза межами традиційної діагностики.

Сучасні біомаркери ниркової функції, зокрема рівень креатиніну та
розрахована швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ), мають обмежену
чутливість до субклінічних змін у дистальному нефроні та є запізнілими
індикаторами ураження. У цьому контексті особливу увагу привертає
уромодулін — білок, який синтезується виключно в клітинах товстого
висхідного відділу петлі Генле (TAL) та дистального звивистого каналця, і не
продукується в інших тканинах. Його визначення у сечі та плазмі відкриває

перспективи неінвазивного оцінювання інтактності та функціонального резерву дистального нефрону. В останнє десятиріччя уромодулін все частіше розглядається як нефроспецифічний маркер, чутливий до ішемічного, токсичного, запального та метаболічного ураження тубулоінтерстиціального апарату.

Незважаючи на це, клінічна інформативність уромодуліну у пацієнтів з ХХН на ранніх стадіях вивчена недостатньо. Обмеженість досліджень у цій царині зумовлена не лише відсутністю стандартизованих підходів до інтерпретації концентрацій уромодуліну, але й недостатньою увагою до похідних індексів, що враховують функціональні зв'язки з рівнем креатиніну, сечової кислоти, сечовини, добового діурезу та клубочкової фільтрації. Саме ці індекси дозволяють вивести уромодуліновий профіль у межі кількісної функціональної системи, релевантної для персоналізованого підходу до моніторингу ХХН.

Ще одним актуальним вектором є пошук нефропротекторних стратегій з доведеною дією на тубулярний апарат. Антиоксидантна терапія, представлена зокрема глутатіоном та убіхіноном (CoQ10), демонструє перспективність у контексті зниження оксидативного стресу, активації мікромітохондріальної функції та стабілізації метаболічного навантаження в каналцях. Проте дані щодо впливу цих сполук на динаміку уромодулінового профілю залишаються фрагментарними. Таким чином, вивчення ефективності антиоксидантної терапії через призму тубулоінтерстиціальних біомаркерів відкриває нові горизонти доказової фармакотерапії ХХН.

Таким чином, актуальність теми дослідження зумовлена високою поширеністю ХХН, обмеженою інформативністю традиційних маркерів функції нирок, недостатньою вивченістю уромодулінового профілю як динамічного біомаркерного інструменту, а також необхідністю науково обґрунтованого підходу до застосування антиоксидантної терапії в системі персоналізованої нефропротекції.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дослідження за темою “Уромодуліновий профіль: клініко-лабораторна оцінка, значення в ранній діагностиці та оптимізації лікування хворих на хронічну хворобу нирок 1-3 стадії” зроблено в рамках НДР кафедри, що фінансується за рахунок коштів державного бюджету «Організація та надання нефрологічної допомоги в умовах обмежених ресурсів та військового стану» (державний реєстраційний номер 0123U101260, 2023-2024 рр.) та ініціативно-пошукової НДР “Вивчення впливу гіпоурикемічної терапії у пацієнтів з ХХН та обґрунтування оптимальної терапії” (державний реєстраційний номер 0119U101718, 2019-2025 рр.).

Наукова новизна дослідження та одержаних результатів.

На підставі проведених досліджень одержано нові наукові дані для розв’язання проблеми. Запропоновано та верифіковано низку похідних індексів уромодуліну як прогностично інформативних біомаркерів, що мають переваги над традиційними параметрами (сироватковий креатинін, рШКФ, QxMD) у короткостроковому прогнозуванні функціонального зниження нирок. Уперше проведено комплексну оцінку уромодулінового профілю у пацієнтів з хронічною хворобою нирок (ХХН) 1–3 стадії з урахуванням як абсолютних показників (sUmod, uUmod, uUmod24), так і похідних індексів (FeUmod, FsUmod, uUmod/uCrea, sUmod/sCrea, Δ -показники), що дозволило кількісно охарактеризувати функціональний стан дистального тубулярного сегмента нефрона. Комплексна оцінка Umod профілю забезпечує нові можливості для стратифікації пацієнтів з ХХН на ранніх стадіях, дозволяє конкретизувати функціональний стан нефрону до появи клінічно значущих змін клубочкової фільтрації, а також надає можливості до персоналізованого підходу до терапії.

Уперше доведено, що додавання біологічно-дієтичних добавок, що мають антиоксидантні властивості чинять модифікувальний вплив на уромодуліновий профіль.

Практичне значення дисертаційної роботи

Авторкою обґрунтовано, апробовано та запропоновано для практичного використання показники уромодулінового профілю як ранніх біомаркерів ризику прогресування ХХН

На основі проведеного аналізу рекомендовано включення індексів Umod профілю до клінічної оцінки функції нирок у пацієнтів із ХХН 1–3 стадії. Зокрема, доцільно використовувати індекси FsUmod і FeUmod як ранні індикатори порушення функції дистального відділу нефрона, особливо при нормальних показниках рШКФ і відсутності альбумінурії. Для моніторингу ефективності терапії патологічного процесу в нирках перспективними є uUmod/pШКФ і sUmod/sCrea, які демонструють високу прогностичну значущість у коротко- і середньостроковому горизонті спостереження.

Ефективність додавання антиоксидантів (глутатіон та убіхінон) до традиційної терапії у пацієнтів із ХХН 1–3 стадії з обґрунтовує можливість їх використання як доповнення до базового лікування.

Отримані дані можуть бути застосовані у практиці сімейного лікаря, терапевта та нефролога для своєчасного виявлення пацієнтів на ранньому етапі ХХН.

Накопичені матеріали доцільно використовувати у процесі навчання лікарів у закладах післядипломної освіти для підготовки фахівців у сфері нефрології. Впровадження результатів дослідження вже здійснено у практику медичних установ.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації

Наукові положення, висновки та практичні рекомендації, сформульовані в дисертаційній роботі, базуються на власному оригінальному дослідженні, яке охопило 91 пацієнта із хронічною хворобою нирок (ХХН) 1–3 стадії та 32 особи у контрольній групі. Дизайн дослідження включав рандомізований розподіл на чотири групи, стандартизовану оцінку на трьох часових етапах (T0, T1, T2), що забезпечило високу внутрішню достовірність результатів.

Для забезпечення об'єктивності та достовірності отриманих результатів було застосовано стандартизовані клініко-лабораторні методи: визначення сироваткового і сечового уромодуліну, розрахунок похідних індексів (FeUmod, FsUmod, Δ uUmod24, sUmod/sCrea тощо), біохімічний, ліпідний профілі, а також

загальноклінічні показники. Для оцінки прихильності до терапії та психосоціального статусу використовувалися валідовані опитувальники: MMAS-8, SF-36, DEBQ, анкети Вейна і Чернової.

Обробка результатів здійснювалась із використанням статистичних методів, адекватних типу даних і поставленим завданням, зокрема: непараметричних тестів (Манна–Вітні, Вілкоксона), кореляційного аналізу (Spearman, Pearson), ROC-аналізу, моделі Кокса для аналізу ризику прогресування, а також крос-аналізу ефективності терапії залежно від поведінкових факторів. Усі обчислення проводились із контролем на значущість ($p < 0,05$), а критичні показники (AUC, HR) супроводжувались відповідними інтервалами довіри.

Наукові положення та висновки підкріплені статистично достовірними результатами, підтверджені порівнянням між групами, динамічними змінами в межах груп, а також верифікацією через багаторівневий аналіз. Практичні рекомендації розроблені на основі встановлених клінічних закономірностей і відображають можливість їх впровадження в реальну клінічну практику для нефрологів, терапевтів та лікарів первинної ланки.

Дослідження проведено за схваленням Комісії з етики та академічної доброчесності НУОЗ України імені П. Л. Шупика дизайном та протоколом із дотриманням всіх необхідних етичних норм.

Таким чином, ступінь обґрунтованості наукових висновків є високим, завдяки ретельно спланованому дизайну дослідження, застосуванню достовірних методів вимірювання, сучасних статистичних підходів та наявності узгоджених результатів із сучасними науковими публікаціями.

Структура та зміст дисертації.

- Дисертаційна робота викладена на 399 сторінках друкованого тексту, оформлена відповідно до національних стандартів, складається з анотації, переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи дослідження», 4 розділів власних досліджень, розділу «Аналіз та узагальнення результатів дослідження», висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який включає 105

наукових праць, серед яких 105 джерел — іноземні публікації 100 джерел — англomовні, у тому числі публікації з баз даних PubMed, Scopus, Springer, Elsevier, Nature, Kidney International, Nephrology Dialysis Transplantation, American Journal of Kidney Diseases; 5 вітчизняних джерел — переважно наукові праці українських авторів, клінічні рекомендації та дисертації, та розширений додатковий матеріал, який представлений у вигляді додатків.

- Робота ілюстрована
- 52 таблицями, що систематизують клінічні, біохімічні та статистичні дані;
- 93 рисунками, що візуалізують структуру та ключові залежності;

Оформлення роботи відповідає вимогам: структурна логіка збережена, кожен розділ чітко виокремлений, таблиці мають коректні підписи, статистичні значення подані згідно з міжнародними стандартами (включно з p-value, CI, AUC, HR). Посилання на джерела у тексті узгоджені з бібліографічним списком, дотримано норм академічної доброчесності, фактичних цитувань і відсутності плагіату.

Анотація представлена державною та англійською мовами, стисло відображає основні результати дослідження із зазначенням наукової новизни та практичного значення. У вступі дисертантка обґрунтовує актуальність роботи, наукову новизну та практичне значення дослідження, формулює мету та вісім завдань роботи. У вступі відображено особистий внесок авторки.

В огляді літератури окреслені основні етапи розвитку наукової думки за проблемою, проаналізовані сучасні погляди на підставі аналітичного підсумку оглянутих у достатній кількості вітчизняних та іноземних літературних джерел. Загалом дисертанткою проведений глибокий аналіз результатів наукових досліджень та виявлено ті проблемні питання, які залишаються недостатньо висвітленими.

У розділі «Матеріали та методи дослідження» Деновою Л.Д. обґрунтовано вибір напрямку досліджень, наведені методи вирішення завдань і розроблено загальну методику проведення наукової роботи та подано загальну

характеристику обстежених хворих. Дисертанткою детально представлений дизайн дослідження та описані основні методи дослідження: анкетування, загально-клінічні, лабораторні, інструментальні, статистичні. Слід зазначити, що застосовані методи дослідження є сучасними, відповідають поставленим завданням і забезпечують досягнення мети.

У третьому розділі підтверджено зв'язок уромодулінового профілю з різними чинниками/станами, даними ультразвукового дослідження та функцією нирок.

Четвертий розділ дослідження показників ліпідного обміну та оцінка впливу ожиріння на уромодуліновий профіль, оцінка впливу гіперурикемії на уромодуліновий профіль.

П'ятий розділ стосується дослідженню ефективності додавання антиоксидантів до традиційної терапії на уромодуліновий профіль у пацієнтів з хнн 1-3 стадії.

У сьомому розділі використовуючи сучасні статистичні методи (кореляційний, багатофакторний регресійний та ROC-аналіз) авторкою визначено достовірні предиктори розвитку коморбідності, а також розроблено та апробовано модель прогнозування зазначеного стану в пацієнтів із хронічною хворобою нирок.

Дисертантка детально і послідовно аналізує отримані дані, співставляючи їх із сучасними аналогічними літературними тенденціями, для підтвердження або спростування власних результатів дослідження, що свідчить про достатньо високий науковий рівень.

Кожний розділ власних досліджень закінчується наведенням друкованих праць, в яких відображені отримані результати.

На підставі отриманих результатів чітко висвітлено 10 висновків та 7 практичні рекомендації, які містять формулювання розв'язаної наукової проблеми, обґрунтовують достовірність і вирішують мету наукової роботи.

Дисертацію Денової Л.Д. можна вважати завершеною науковою роботою, яка за оформленням та суттю у цілому відповідає існуючим вимогам.

Дисертаційна робота є самостійним завершеним науковим дослідженням, що відповідає встановленим вимогам до дисертацій на здобуття наукового ступеня. Робота виконана за сучасною науковою структурою, включає повний цикл дослідницької діяльності — від обґрунтування актуальності проблеми до формулювання висновків і практичних рекомендацій.

Таким чином, дисертаційна робота за своїм змістом, обсягом, якістю оформлення та науковим рівнем повністю відповідає вимогам до наукових кваліфікаційних праць і може бути допущена до публічного захисту.

Повнота викладених матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті

За матеріалами дисертації опубліковано 18 праць, з них: 3 – статей в науковому виданні, що входить до міжнародної наукометричної бази Scopus, 15 – статей в наукових виданнях, що входять до категорії Б, 1 патент України на корисну модель.

Апробація результатів дисертації

Основні положення та результати дисертаційної роботи оприлюднено на: науково-практичній конференції з міжнародною участю: "Актуальні питання нефрології, діалізу та трансплантації — День нирки в Україні 2022" (квітень 1–2, 2022, Київ, Україна); науково-практичній конференції з міжнародною участю: "Young science 4.0" (травень 30, 2022, Київ, Україна); науково-практичній конференції з міжнародною участю: "Актуальні питання нефрології, діалізу та трансплантації — День нирки в Україні 2023" (березень 24–25, 2023, Київ, Україна); науково-практичній конференції з міжнародною участю: "Актуальні питання нефрології, діалізу та трансплантації — День нирки в Україні 2024" (березень 14–15, 2024, Київ, Україна); науково-практичній конференції: "Військова медицина в умовах сьогодення" (липень 4–5, 2024, Київ, Україна); науково-практичній конференції з міжнародною участю: "Курсова програма “Дотримуйтесь найкращих порад для підтримки здоров’я нирок”. Безперервна гібридна медична освіта” (вересень 19–20, 2024, Київ, Україна); майстер-класі “Хвороби нирок і сечовивідних шляхів” (Жовтень 29, 2024, Київ, Україна).

Недоліки дисертації щодо її змісту та оформлення.

Необхідно відмітити актуальність і значущість дисертаційної роботи, однак є необхідність висловити деякі зауваження, яке не є принциповими та не знижують якість проведеного наукового дослідження. У розділі «Матеріали і методи дослідження» детально описані загальновідомі методики, які можна було б подати більш скорочено (наприклад, визначення індексу маси тіла, методика визначення артеріального тиску, розрахунку ШКФ, тощо). Деякі таблиці (3.1.1; 3.2.2.2; 3.2.6) перевантажені цифровим матеріалом і важко сприймаються при читанні. Доцільно було б частину цифрових коефіцієнтів представити в інший спосіб.

Запитання для дискусії

Разом з тим, в рамках наукової дискусії хотілося б почути відповіді на такі запитання:

1. На підставі яких показників Ви оцінювали наявність анемії?
2. Коротко сформулюйте патогенетичний вплив антиоксидантів на клінічний перебіг хронічної хвороби нирок?
3. На якій підставі Ви вважали, що хворі досліджуваної групи мали оксидативний стрес, та якими показниками це підтверджено?

ВИСНОВОК

Представлена дисертація на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина (наукова спеціальність «Нефрологія») здобувача кафедри нефрології та нирковозамісної терапії НУОЗ України імені П. Л. Шупика» **Денової Лідії Данилівни:** на тему “Уромодуліновий профіль: клініко-лабораторна оцінка, значення в ранній діагностиці та оптимізації лікування хворих на хронічну хворобу нирок 1-3 стадії” за своєю актуальністю, обсягом дослідження, ґрунтовністю наукових положень, науковою новизною, практичним значенням та висновкам 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 КМУ від 12.01.2022 №44 та Наказу МОН України від 12.01.2017 р. № 40 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» може бути рекомендована до офіційного захисту на разовій спеціалізованій вченій раді.

Рецензент

доцент кафедри нефрології та НЗТ
НУОЗ України імені П. Л. Шупика
кандидат медичних наук, доцент



Світлана ПОТОВА