

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА
професора кафедри терапії, кардіології та сімейної медицини
факультету післядипломної освіти Дніпровського державного медичного
університету, доктора медичних наук, професора
КУЗЬМІНОЇ ГАННИ ПЕТРІВНИ
на дисертаційну роботу Денової Лідії Данилівни
«Уромодуліновий профіль: клініко-лабораторна оцінка,
значення в ранній діагностиці та оптимізації лікування хворих на
хронічну хворобу нирок 1-3 стадії» на здобуття ступеня доктора філософії в
галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

Актуальність теми дисертаційної роботи

Хронічна хвороба нирок (ХХН) виступає обтяжуючим фактором громадського здоров'я населення та важливим предиктором ризику термінальної стадії ниркової недостатності, серцево-судинних захворювань та смертності. Завдяки розвитку та стандартизації діагностичних методів і протоколів у всьому світі стало можливим моніторинг захворюваності та смертності від ХХН на глобальному рівні. Згідно з опублікованими даними, загальна кількість пацієнтів із ХХН у світі, включаючи всі стадії, перевищує 846 млн. Одним із потенційних біомаркерів для оцінки функції нирок при ХХН є уромодулін, який відіграє роль у протизапальному захисті та володіє імуномодулюючою дією. За останніми даними літератури, описаний вище біомаркер оцінюється досить перспективно в контексті прогнозування раннього ураження нирок, коли всі інші ниркові маркери не змінюють своїх значень. У зв'язку із невідпинним зростанням числа хворих на ХХН, пошук нових стратегій ранньої діагностики та лікувальних методів впливу на процеси прогресування ураження нирок представляє неабиякий інтерес для медичної спільноти.

У зв'язку з усім вище зазначеним обрана тема дисертаційного дослідження є актуальною та повністю обґрунтованою.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Представлена робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри нефрології та нирковозамісної терапії Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика «Організація та надання нефрологічної допомоги в умовах обмежених ресурсів та військового стану» (державний реєстраційний номер 0123U101260, 2023-2024 рр.) та ініціативно-пошукової науково-дослідної роботи «Вивчення впливу гіпоурикемічної терапії у пацієнтів з ХХН та обґрунтування оптимальної терапії» (державний реєстраційний номер 0119U101718, 2019-2025 рр.).

Ступінь обґрунтованості отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, які сформульовані у дисертації

Дисертаційна робота є завершеною науковою працею. Дизайн дослідження побудовано методологічно правильно. Отримані результати базуються на достатньому клінічному матеріалі (91 пацієнт з ХХН 1-3 стадії, розділених на три групи, а також контрольна група – 32 пацієнти). На основі чітко сформульованої мети автором були поставлені 6 завдань для проведення дослідження, які реалізовано в повному обсязі. Дисертаційна робота містить великий обсяг результатів клінічних досліджень, що проводились використовуючи інформативні, сучасні та адекватні методи дослідження, а саме біохімічні, імунологічні та інструментальні, які відповідають поставленій меті та завданням роботи.

На підставі аналізу отриманих результатів досліджень були сформульовані основні наукові положення, рекомендації та висновки, які є науково обґрунтованими та достовірними, як в теоретичному, так і в практичному аспекті, з використанням сучасних та відповідних статистичних методів.

Наукова новизна результатів дисертаційного дослідження

Наукова новизна дисертаційної роботи Денової Л.Д. безсумнівна. Дисертанткою на основі даних власних досліджень та проведеного аналізу наукової літератури вперше здійснено комплексну оцінку уромодулінового профілю, яка включає як абсолютні показники, так і похідні індекси у

взаємозв'язку з клініко-біохімічними, функціональними та поведінковими характеристиками пацієнтів з ХХН 1-3 стадії.

Вперше підтверджено специфічний нефропротекторний вплив глутатіону, який сприяв зниженню патологічного співвідношення альбумін сечі/уромодулін сечі, тоді як убіхінон забезпечив стійке підвищення сироваткового уромодуліну, покращення фракційної екскреції уромодуліну та співвідношення сироватковий уромодулін/сироватковий креатинін.

Обґрунтовано використання індексу уромодулін сечі/сироватковий уромодулін як чутливого функціонального предиктора стану нефрону, з високою діагностичною точністю ($AUC > 0,98$) щодо прогнозування ренального результату.

Вперше встановлено незалежний прогностичний потенціал індексів сироватковий уромодулін/сироватковий креатинін, фракційна екскреція уромодуліну та фракційна рекреція уромодуліну у багатофакторних моделях, що дозволяє використовувати їх у персоналізованих алгоритмах ведення пацієнтів із ХХН.

Практичне значення одержаних результатів

Практичне значення одержаних дисертанткою результатів полягає у розробці та впровадженні методу оцінки ризику прогресування ХХН, заснованого на розрахунку похідних індексів уромодулінового профілю (патент України на корисну модель № 155375 від 21.02.2024, бюл. № 8).

Створено клінічний цифровий інструмент «Uromodulin Pro» для розрахунку лікарем амбулаторної нефрологічної практики індексів уромодулінового профілю, інтерпретації їхньої динаміки та прогнозування ризику погіршення функції нирок.

Встановлено, що у пацієнтів з ХХН 1-3 стадії варто проводити оцінку уромодулінового профілю до і після лікування, з інтервалом 3-6 місяців, особливо при застосуванні антиоксидантної терапії (глутатіон, убіхінон) з метою оцінки динаміки відповіді на терапію та прогнозування перебігу ХХН.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях

Основні наукові положення та висновки в повній мірі відображено у 18 публікаціях, з яких 11 статей у наукових фахових виданнях України (3 – у виданнях, що індексуються у бібліометричній базі даних Scopus), 1 патент на корисну модель. Наукові праці апробаційного характеру представлено 6 тезами у збірниках матеріалів вітчизняних та міжнародних наукових конференцій та конгресів. Зміст опублікованих робіт повністю відображає основні положення та висновки дисертації.

Структура, зміст та форми дисертаційної роботи

Оформлення дисертаційної роботи класичне, відповідає сучасним вимогам. Дисертація викладена на 268 сторінках друкованого тексту, складається з анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів, результатів досліджень, їх обговорення, узагальнення, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних літературних джерел, що включає 105 посилань. Робота містить 93 рисунки та 52 таблиці.

Анотація написана двома мовами (українською та англійською), в стислій формі відображає основні положення та результати досліджень дисертаційної роботи.

У *вступі* чітко обґрунтовано актуальність теми дисертаційного дослідження, сформульовано мету і завдання, визначено об'єкт та предмет роботи, вказано методи досліджень. Чітко сформульовані наукова новизна та практична значущість, зазначено особистий внесок дисертантки у виконанні дослідження, зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами, наведено дані про апробацію результатів, перелік публікацій за темою, обсяг і структура дисертації.

Перший розділ являє собою огляд літератури, в якому проведений аналіз основних та сучасних наукових публікацій за темою дисертаційної роботи.

Автор чітко окреслює коло невирішених і дискусійних запитань, які варто детально і всебічно дослідити.

У другому розділі «Матеріали та методи дослідження» описано дизайн роботи, подано детальну характеристику пацієнтів, критерії включення та невключення, лабораторні, інструментальні та статистичні методи, які використовувались у дисертації. Вказано, що усі дослідження проводилися з дотриманням норм біоетики. Слід зазначити, що всі застосовані методи дослідження підібрані відповідно до поставленої мети та завдань дослідження, є інформативними та сучасними. Розділ написаний чітко та логічно.

Третій розділ присвячений результатам власних досліджень, які продемонстрували, що абсолютні показники уромодулінового профілю не асоціюються з демографічними або клінічними характеристиками, що відображає їхню відносну незалежність від індивідуальних змінних. Похідні індекси виявили статистично значущі зв'язки з ключовими маркерами функції нирок. Зв'язки похідних індексів уромодулінового профілю з УЗ-параметрами нирок підтверджують важливу роль тубулоінтерстиційного сегмента в ранньому ремоделюванні ниркової тканини.

У четвертому розділі наведено дані власних досліджень, охарактеризовано високу аналітичну та прогностичну цінність індексу уромодулін сечі/сироватковий уромодулін, значущу кореляцію з клінічними параметрами. Результати дослідження підтверджують, що поєднання індексів уромодулінового профілю з метаболічними та поведінковими параметрами дозволяє створювати ефективні багатофакторні моделі для стратифікації ризику.

Кожен розділ власних досліджень закінчується формулюванням проміжних висновків, які додатково підкреслюють важливість отриманих результатів, а також перелік публікацій, в яких висвітлено результати дослідження відповідного розділу.

У п'ятому розділі представлені результати впливу антиоксидантної терапії на уромодуліновий профіль пацієнтів з ХХН 1-3 стадії. Глутатіон забезпечував стабільне зростання уромодуліну сечі незалежно від рівня прихильності, тоді як

убіхінон асоціювався з більш вираженим приростом сироваткового уромодуліну переважно у пацієнтів із високим комплаєнсом. Найбільш інформативними біомаркерами ефективності антиоксидантної терапії виявилися динамічні зміни індексів сироватковий уромодулін/креатинін сироватки та уромодулін сечі/рШКФ, що демонстрували високу прогностичну цінність у дельта-аналізі та моделі Кокса.

У шостому розділі оцінено показники якості життя пацієнтів з ХХН 1-3 стадії на початку дослідження, які були достовірно нижчими порівняно з контрольною групою. Після 6 місяців лікування в усіх групах спостерігалось статистично значуще покращення основних показників якості життя. В даному розділі досліджено питання ризику прогресування ХХН у пацієнтів з 1-3 стадією захворювання. Встановлено, що співвідношення уромодулін сечі/креатинін сечі, індекс сироватковий уромодулін/сироватковий креатинін є найбільш інформативними біомаркерами, здатними прогнозувати погіршення функції нирок у короткостроковій перспективі.

У сьомому розділі «Аналіз та узагальнення одержаних результатів» чітко проведено наукове обґрунтування основних результатів дослідження.

На основі проведених досліджень сформульовано 10 висновків, які у повній відповідності до мети та завдань дослідження відображають основні результати роботи.

Практичні рекомендації чітко викладені і підкреслюють практичну спрямованість дисертаційної роботи.

Список літератури містить 105 джерел та відповідає вимогам оформлення дисертації. Переважають літературні джерела за останні 5 років.

Роботу завершують додатки, які містять таблиці та рисунки до відповідних розділів дисертації, скан-копії актів впровадження результатів роботи.

Особистий внесок здобувача

Здобувачка опрацювала фахову літературу, вивчила актуальний стан проблеми, здійснила патентний пошук. Особисто відбирала пацієнтів, робила

обстеження та здійснила статистичну обробку отриманих результатів, написала усі розділи роботи. Висновки та практичні рекомендації сформульовані разом з науковим керівником. Здобувачем забезпечено впровадження результатів у практику лікувальних закладів та висвітлено основні результати досліджень на конференціях відповідного профілю.

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності

За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації не було виявлено ознак академічного плагіату, фабрикації та фальсифікації. Цитати належним чином позначені та відображені у списку використаної літератури. Дисертаційна робота є самостійною оригінальною працею та не містить порушень академічної доброчесності.

Зауваження до дисертації щодо її змісту та оформлення

В цілому, робота написана й оформлена на високому науково-методичному рівні. Разом з тим, трапляються незначні орфографічні, стилістичні та друкарські помилки, які не зменшують наукову значимість дисертації. Зауважень принципового характеру щодо представленої роботи немає. Тому вважаю, що дана дисертаційна робота цілком відповідає вимогам до дисертаційних робіт на здобуття ступеня доктора філософії.

У якості наукової дискусії хотілося б отримати відповіді на такі запитання:

1. Чи розглядаєте Ви уромодулін як відображення виключно морфологічних змін, чи також як функціональний маркер нефронової активності?
2. Чи враховували Ви у дослідженні можливий вплив коморбідних станів (цукрового діабету, серцево-судинних захворювань, ожиріння) на рівень уромодуліну, зважаючи на його мультифакторну регуляцію?
3. У чому, на Ваш погляд, полягає наукова новизна Вашого підходу до вивчення уромодулінового профілю при ХХН порівняно з вже наявними клінічними або лабораторними інструментами прогнозування?

Інформація про реальний чи потенційний конфлікт інтересів

Конфлікту інтересів не маю.

Висновок про відповідність дисертаційної роботи встановленим вимогам

Дисертаційна робота 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» подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», є завершеною самостійною кваліфікаційною науковою працею, яка виконана дисертанткою особисто.

Дисертаційна робота за актуальністю теми, науково-теоретичним рівнем, новизною і практичним значенням цілком відповідає вимогам Постанови Кабінету Міністрів України «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії» від 12 січня 2022 р. №44, а авторка Денова Лідія Данилівна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я», за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:

професор кафедри терапії, кардіології

та сімейної медицини ФПО

Дніпровського державного

медичного університету,

Заслужений лікар України,

доктор медичних наук, професор

Ганна КУЗЬМІНА

