

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора медичних наук, професора-нефролога

Дудар Ірини Олексіївни,

професора кафедри нефрології та урології

Інституту післядипломної освіти

Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

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»*,

представлену на здобуття наукового ступеня доктора філософії
в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

Актуальність теми дисертаційної роботи

Хронічна хвороба нирок (ХХН) є однією з провідних причин інвалідизації та передчасної смертності населення в усьому світі. Вона визнана глобальною проблемою громадського здоров'я, що тісно пов'язана з поширенням цукрового діабету, артеріальної гіпертензії, ожиріння та старінням популяції. Особливе занепокоєння викликає те, що ХХН на ранніх стадіях часто перебігає безсимптомно, а традиційні маркери ниркової функції (рівні креатиніну, сечовини) можуть залишатися в межах норми. Це обумовлює необхідність пошуку нових, більш чутливих біомаркерів, які б дозволяли своєчасно і точно оцінювати функціональний стан нефронів.

Уромодулін, як найбільш поширений білок сечі, останніми роками активно вивчається в контексті діагностики і моніторингу захворювань нирок. Його біологічні функції охоплюють протизапальну дію, захист від урогенітальних інфекцій та участь у контролі гомеостазу натрію. Утім, питання практичного використання похідних індексів уромодулінового профілю для оцінки ризику прогресування ХХН, особливо на доклінічному етапі, досі залишалося недостатньо розробленим.

Дисертаційна робота Денової Лідії Данилівни присвячена комплексному аналізу уромодулінового профілю з позицій сучасної нефрології, включаючи співвідношення абсолютних і похідних показників уромодуліну з основними клінічними, біохімічними, функціональними і поведінковими параметрами. Авторка обґрунтовано включає до дослідження індекси, що дозволяють оцінити каналцеву функцію, тубулоінтерстиціальне ураження, фракційну екскрецію уромодуліну — аспекти, що традиційно залишалися поза увагою рутинної практики.

Значущим також є фокус роботи на клінічній апробації терапевтичного впливу антиоксидантів — глутатіону і коензиму Q10 — на динаміку уромодулінових індексів. Таке поєднання патофізіологічного аналізу та прикладної терапії формує міждисциплінарну цінність дослідження і наближає його до практичної реалізації. Додатковим внеском у клінічну нефрологію є створення цифрового інструменту «Uromodulin Pro» — калькулятора для оцінки відповідних індексів, що може бути використаний у повсякденній роботі лікаря.

Таким чином, обрана тематика дисертації є актуальною, сучасною та соціально значущою. Вона відповідає не лише загальнонаціональним і глобальним пріоритетам у сфері охорони здоров'я, а й конкретним потребам амбулаторної та спеціалізованої нефрологічної практики.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота Денової Л.Д. тісно пов'язана з виконанням науково-дослідної тематики, затвердженої на кафедрі нефрології та нирковозамісної терапії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика. Зокрема, вона є частиною виконання державної НДР «Організація та надання нефрологічної допомоги в умовах обмежених ресурсів та військового стану» (державний реєстраційний номер 0123U101260, 2023–2024 рр.), а також ініціативного дослідження «Вивчення впливу гіпоурикемічної терапії у пацієнтів з ХХН та обґрунтування оптимальної терапії» (державний реєстраційний номер 0119U101718, 2019–2025 рр.).

Обидва зазначені напрями досліджень мають не лише теоретичне, а й прикладне значення, оскільки спрямовані на оптимізацію сучасних підходів до раннього виявлення, стратифікації ризиків і терапевтичного ведення пацієнтів з хронічною хворобою нирок. У контексті війни та обмеженого доступу до складних діагностичних технологій особливої ваги набувають прості, неінвазивні, відтворювані методи функціональної оцінки нефрону, до яких належить і досліджений авторкою уромодуліновий профіль.

Таким чином, наукові результати, отримані у процесі виконання дисертації, повністю відповідають пріоритетам затверджених наукових програм, розширюють їхню доказову базу та можуть бути використані для формування рекомендацій з надання нефрологічної допомоги в реальних умовах.

Наукова новизна результатів дослідження

Дисертаційна робота Денової Лідії Данилівни має наукову новизну, оскільки вперше у вітчизняній нефрологічній практиці здійснено комплексне дослідження уромодулінового профілю з позицій не лише лабораторної, а й

клініко-функціональної та прогностичної значущості. Авторка запропонувала системний підхід до оцінки уромодуліну шляхом аналізу не лише абсолютних значень у сироватці та сечі, але й похідних індексів, зокрема співвідношення сечовий/сироватковий уромодулін, фракційна екскреція, співвідношення з азотемічними та ультразвуковими показниками, що раніше не застосовувалися як уніфікована діагностична модель.

Вперше у клінічних умовах охарактеризовано вплив антиоксидантної терапії — глутатіону і коензиму Q10 — на динаміку уромодулінових показників. Доведено, що ці речовини мають диференційований нефропротекторний ефект: глутатіон переважно нормалізує показники канальцевої екскреції уромодуліну, тоді як убіхінон стабілізує його сироваткову концентрацію. Це відкриває нові можливості для персоналізованого підходу до лікування пацієнтів з ХХН на ранніх стадіях.

Окремої уваги заслуговує впровадження авторкою поняття функціонального предиктора стану нефрону на основі індексу співвідношення уромодулін сечі/сироватковий уромодулін, діагностична точність якого перевищувала 98% у ROC-аналізі. Також підтверджено незалежну прогностичну цінність індексів фракційної екскреції уромодуліну, що може бути використано в багатofакторному моделюванні перебігу ХХН.

Загалом, наукова новизна дисертаційної роботи полягає у формуванні нового аналітичного інструментарію для оцінки функції нефрону, що має потенціал до широкого клінічного впровадження як в амбулаторній, так і в госпітальній нефрологічній практиці.

Практичне значення одержаних результатів

Практична цінність дисертаційного дослідження полягає у запропонованій авторкою концепції оцінки функціонального стану нефрону на основі уромодулінового профілю, що включає низку інформативних індексів. Визначення співвідношення уромодулін сечі/сироватковий уромодулін, фракційної секреції та екскреції уромодуліну дає змогу проводити ранню діагностику порушень канальцевої функції, ще до появи змін традиційних маркерів ниркової недостатності.

Дисертанткою запропоновано і клінічно апробовано алгоритм стратифікації ризику прогресування ХХН із використанням розрахованих індексів у динаміці. Визначено частоту їх змін на фоні антиоксидантної терапії, що дозволяє обґрунтовано оцінювати ефективність лікування. Практичне значення полягає в тому, що динаміка уромодулінових показників дозволяє адаптувати тактику ведення пацієнтів з урахуванням їх комплаєнсу, супутніх захворювань та

етіології ХХН.

Значним досягненням є розробка і впровадження авторкою цифрового інструменту — калькулятора **Uromodulin Pro**, що забезпечує зручний клінічний інтерфейс для розрахунку основних індексів уромодулінового профілю, з подальшим прогнозуванням ризику погіршення функції нирок. Такий підхід сприяє стандартизації оцінки даних, полегшує клінічні рішення в умовах обмежених ресурсів і високого навантаження на первинну ланку медичної допомоги.

Загалом, одержані результати мають значний потенціал до впровадження в практику не лише в рамках спеціалізованої нефрологічної допомоги, а й у закладах загальної медичної мережі, особливо за наявності ресурсних обмежень.

Ступінь обґрунтованості отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій

Дисертаційне дослідження Денової Л.Д. є методологічно послідовною, логічно структурованою та науково обґрунтованою роботою. Дизайн дослідження відповідає меті та завданням, чітко сформульованим на етапі постановки проблеми. Обсяг клінічного матеріалу є достатнім (123 пацієнти), з урахуванням чітких критеріїв включення, стратифікації за клінічними групами та підгрупами відповідно до коморбідного статусу. Такий підхід забезпечив достовірність висновків та дозволив виявити закономірності, які мають реальне клінічне значення.

У роботі використано сучасні, інформативні методи біохімічного, імунологічного, інструментального та психометричного дослідження, які доповнюють один одного і дозволяють оцінити функціональний стан нирок і поведінкові аспекти пацієнтів із ХХН. Застосовано коректні статистичні методи аналізу, зокрема ROC-аналіз, регресійне моделювання, кореляційний аналіз, які дозволили кількісно підтвердити прогностичну цінність визначених показників.

Отримані наукові положення побудовані на ретельно проаналізованих результатах і повною мірою підтверджують висунуті гіпотези.

Висновки дисертації логічно випливають із отриманих даних і не містять суперечностей або необґрунтованих тверджень. Практичні рекомендації є релевантними, конкретними, відображають впроваджуваний інструментарій та дають змогу використовувати його в реальній клінічній практиці.

Таким чином, ступінь обґрунтованості результатів дослідження є високим, а наукові положення та практичні висновки дисертації можна вважати такими, що

мають повну доказову силу та практичну придатність для подальшого використання.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях

Основні наукові результати, висновки та положення дисертаційної роботи Денової Л.Д. у повному обсязі відображено в опублікованих авторкою працях. Загалом до наукового доробку здобувачки належать 18 публікацій, з яких 11 статей — у фахових виданнях, що відповідають вимогам МОН України, включаючи 3 статті у виданнях, індексованих у міжнародній базі Scopus. Це свідчить про високий рівень апробації отриманих результатів і визнання їх на міжнародному науковому рівні.

Крім того, положення дисертації були представлені на вітчизняних і міжнародних наукових конференціях у формі тез, що дозволило авторці отримати фахове обговорення результатів серед широкого кола експертів. Особливо важливою є наявність патенту України на корисну модель, що підтверджує прикладну цінність розробленого підходу до оцінки уромодулінового профілю.

В опублікованих роботах послідовно відображено всі ключові розділи дисертації: від обґрунтування актуальності та методики дослідження до опису результатів, моделювання прогнозу та аналізу ефективності лікувальних тактик. Такий підхід забезпечує прозорість і верифікованість отриманих результатів.

Таким чином, повнота і якість наукових публікацій, підготовлених за матеріалами дисертаційної роботи, є достатніми для підтвердження науковго значення дослідження та його відповідності вимогам до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії.

Структура, зміст та оформлення дисертаційної роботи

Дисертаційна робота Лідії Данилівни Денової викладена на 268 сторінках друкованого тексту та відповідає встановленим вимогам до кваліфікаційних наукових праць. Структурно вона складається з анотації, вступу, шести основних розділів (огляд літератури, матеріали і методи, результати досліджень, їх обговорення, узагальнення, висновки та практичні рекомендації), списку використаних джерел та додатків.

Зміст дисертації подано логічно, послідовно, із дотриманням принципів наукової аргументації. В огляді літератури наведено актуальний аналіз сучасних уявлень про ХХН, біомаркери ниркової функції, у тому числі уромодулін, а також проблематику прогностичних інструментів у нефрології. Огляд написано з урахуванням останніх міжнародних досліджень, у тому числі з баз Scopus та

PubMed.

Розділ «Матеріали і методи» поданий чітко, з описом дослідницького дизайну, етапів стратифікації пацієнтів, критеріїв включення і виключення, методів лабораторного, функціонального та статистичного аналізу. Усі застосовані методики є обґрунтованими та релевантними меті дослідження. Особливу увагу приділено дотриманню принципів біоетики, що підтверджено наявністю відповідних документів.

Результати дисертації висвітлені у вигляді таблиць, графіків і рисунків (усього 93 рисунки та 52 таблиці), що полегшує їх інтерпретацію. Кожен підрозділ завершено проміжними висновками, які логічно підводять до узагальнюючих положень. Мова викладу науково грамотна, стиль — академічно витриманий, текст ілюстрований належною кількістю джерел (усього 105 найменувань), більшість з яких — сучасні англомовні публікації останніх п'яти років.

У цілому оформлення, структура та зміст дисертації відповідають усім вимогам, що висуваються до дисертаційних робіт на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

Особистий внесок здобувача

Дисертаційна робота є результатом самостійної наукової діяльності Денової Лідії Данилівни. Авторка провела повний цикл дослідницької роботи: від формулювання мети та завдань, опрацювання сучасної наукової літератури, розробки дизайну дослідження — до проведення клінічних та лабораторних досліджень, аналізу отриманих результатів, статистичної обробки даних, підготовки висновків і практичних рекомендацій.

Здобувачка особисто здійснювала відбір пацієнтів відповідно до чітко визначених критеріїв включення та виключення, проводила клінічне обстеження, збір анамнезу, заповнення опитувальників, інтерпретацію біохімічних, імунологічних, ультразвукових показників. Самостійно розраховувала індекси уромодулінового профілю, розробляла мультифакторні прогностичні моделі, а також брала участь у розробці програмного забезпечення «Uromodulin Pro».

Особливу увагу варто звернути на патентно-пошукову та впроваджувальну роботу, яку дисертантка провела для перевірки оригінальності власних ідей і подальшого практичного втілення отриманих результатів. Результати дослідження впроваджені в клінічну практику низки лікувальних закладів, а також використані в навчальному процесі профільної кафедри.

Таким чином, рівень особистої участі Денової Л.Д. у виконанні всіх етапів

дисертаційного дослідження є високим, а робота має ознаки самостійного авторського дослідження, що повністю відповідає вимогам до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії.

Дотримання академічної доброчесності

У процесі ознайомлення з дисертаційною роботою не виявлено фактів порушення принципів академічної доброчесності. Усі джерела, використані при написанні теоретичної частини, належним чином оформлені та наведені в списку використаної літератури. Цитування є коректним, самостійність викладу дотримана, посилання на результати інших авторів — повні та прозорі.

За результатами перевірки дисертації з використанням сучасних інструментів контролю академічного плагіату не зафіксовано ознак недоброчесного запозичення, фальсифікації чи фабрикації даних. Отримані результати ґрунтуються на реальному клінічному матеріалі, дослідження проводилися з дотриманням принципів біоетики, що підтверджено відповідною документацією.

Особливістю роботи є також те, що практичні результати дослідження були не лише апробовані в межах експерименту, а й впроваджені у закладах охорони здоров'я, що додатково підтверджує достовірність отриманих даних та їх прикладний характер.

Таким чином, дисертаційна робота Л.Д. Денової є самостійним, оригінальним науковим дослідженням, виконаним з дотриманням принципів академічної доброчесності.

Зауваження до дисертаційної роботи щодо її змісту та оформлення

Дисертаційна робота виконана на високому науковому рівні, однак, як і більшість масштабних досліджень, не позбавлена недоліків, що мають суто технічний або редакційний характер.

Під час ознайомлення з текстом дисертації були виявлені окремі стилістичні повтори, орфографічні та пунктуаційні неточності, які не впливають на змістовне наповнення роботи, але можуть бути усунуті при остаточному редагуванні. У частині рисунків та таблиць варто було б дотримуватись єдиного стилю оформлення — у деяких випадках підписи не уніфіковані за шрифтом чи скороченнями.

Доцільним також є більш чітке відокремлення результатів у підрозділах 4.2 та 5.3, оскільки певні ділянки інтерпретації частково дублюють інформацію попередніх розділів. У розділі, присвяченому якості життя, варто конкретизувати рівень клінічної значущості змін за шкалами MMAS-8, SF-36, DEBQ та STAI-Y для покращення інтегрального розуміння впливу терапії.

У структурі списку літератури спостерігається переважання джерел останніх п'яти років, однак трапляються посилання, оформлені з невеликими відхиленнями від вимог стандарту. Це також підлягає технічному доопрацюванню, але не впливає на наукову якість роботи.

Зазначені зауваження мають несуттєвий характер, не знижують наукової цінності дисертації й не впливають на загальну позитивну оцінку представленої наукової праці.

Запитання для наукової дискусії

1. Чи можна використовувати рівень уромодуліну сечі як заміну традиційним показникам функції нирок, наприклад, ШКФ або альбумінурії?
2. У яких клінічних ситуаціях показники уромодулінового профілю можуть бути хибно зниженими або підвищеними?
3. Які переваги має уромодулін як біомаркер порівняно з креатиніном або сечовиною при ранньому виявленні ХХН?

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»*, представлена на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина», є завершеним самостійним науковим дослідженням, що відзначається високим рівнем актуальності, наукової новизни, обґрунтованості результатів та практичної цінності.

За своїм змістом, структурою, методологією та оформленням дисертація повністю відповідає вимогам, визначеним Постановою Кабінету Міністрів України №44 від 12.01.2022 року *«Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради про присудження ступеня доктора філософії»*.

Здобувачка продемонструвала глибоке володіння матеріалом, наукову самостійність, аналітичне мислення та готовність до проведення подальших досліджень у галузі клінічної нефрології. Отримані результати мають прикладний характер і вже впроваджені в клінічну практику.

Вважаю, що дисертаційна робота Лідії Данилівни Денової заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:

доктор медичних наук, професор-нефролог,

професор кафедри нефрології та урології

Інституту післядипломної освіти

Національного медичного університету

імені О.О. Богомольця **Дудар Ірина Олексіївна**

Підпис _____

Дата « ____ » _____ 2025 р.