



ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

**професора кафедри урології і нефрології, доктора медичних наук, Борисова
Олександра Валентиновича на дисертаційну роботу Білая Сергія Івановича
«Удосконалення діагностики та лікування уратного нефролітіазу,
коморбідного з метаболічним синдромом», подану до захисту в
спеціалізовану вчену раду ДФ 17.600.060 Запорізького державного медико-
фармацевтичного університету МОЗ України, що створена відповідно до
наказу в.о. ректора Запорізького державного медико-фармацевтичного
університету МОЗ України від 27.06.2023 р. № 240 на здобуття ступеня
доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222
«Медицина»**

Актуальність теми дисертації

Дисертаційна робота Білая С.І. присвячена актуальній проблемі сучасної урології – удосконаленню діагностики та лікування уратного нефролітіазу, коморбідного з метаболічним синдромом.

Уратний нефролітіаз – вид сечокам'яної хвороби, який характеризується каменями у нирках, що складаються із сечової кислоти та її солей. Гіперурикемія спостерігається у хворих із ожирінням, порушеннями толерантності до глюкози, цукровим діабетом. Метаболічний синдром супроводжується суттєвими розладами метаболізму літогенних речовин та інгібіторів кристалізації, що ведуть до гіперурикурії та гіперурикозурії. Дослідження вмісту сечової кислоти у сироватці крові здорових осіб виявляють кореляцію із показниками маси тіла. Водночас у хворих на уратний нефролітіаз гіперурикемія зустрічалася у 71% осіб. Вміст сечової кислоти у крові і сечі змінюється з віком, статтю, типом харчування. Підвищення рівня сечової кислоти залежить від тривалості перебігу уратного нефролітіазу, а також від статі та віку хворого.

Серед показників пуринового обміну ксантинооксидаза є ключовим молібденвмісним ферментом, який каталізує окиснення гіпоксантину в ксантин та ксантину у сечову кислоту. Водночас лимонна кислота є основним енергетичним

субстратом циклу трикарбонних кислот та забезпечує виражений вплив на обмін пуринів. За такої умови лимонна кислота, беручи участь у реакціях циклу Кребса, безпосередньо пов'язана через свої метаболіти з синтезом глютаміну та пуринових основ. Одним з таких метаболітів є α -кетоглутарова кислота, а продуктом катаболізму пуринових основ в організмі є сечова кислота.

У дисертаційній роботі наведено науково-теоретичне узагальнення та вирішення актуального науково-прикладного завдання урології – встановлення ролі та діагностичного значення порушень циклу трикарбонних кислот, амінокислотного та пуринового обміну в патогенезі формування уратних каменів. За цих обставин розроблено диференційований підхід до вирішення завдання комплексного лікування хворих на уратний нефролітіаз, коморбідного з метаболічним синдромом традиційною терапією, урикозостатичними та уриколітичними препаратами та загальноприйнятими засобами, які корегують метаболічні процеси. Водночас розроблено спосіб лікування біофлавоноїдом кверцетином уратного нефролітіазу та метаболічного синдрому, що дозволяє поліпшити ефективність комплексної терапії.

З огляду на останнє, представлена дисертаційна робота Білая С.І. безумовно є актуальною, сучасною та доцільною, що має велике наукове та практичне значення.

Метою роботи стало удосконалення діагностики та комплексного лікування хворих на уратний нефролітіаз, коморбідного з метаболічним синдромом шляхом визначення особистостей порушення пуринового обміну та розробки методу медикаментозного лікування.

Зв'язок теми дисертації з державними і галузевими науковими програмами

Дисертаційна робота виконана в рамках науково-дослідної роботи кафедри урології Запорізького державного медичного університету «Діагностичне та прогностичне значення лабораторних методів дослідження біологічних середовищ при травматичних пошкодженнях нирки і пошкоджень внаслідок

обструкції верхніх сечових шляхів та їх лікування» (№ державної реєстрації 0118U007137). Здобувач Білай С.І. є співвиконавцем вказаної науково-дослідної роботи.

Наукова новизна результатів досліджень та їх обґрунтованість

В роботі обґрунтовані особливості порушення обміну у хворих на уратний нефролітіаз, коморбідного з метаболічним синдромом на основі дослідження змін активності ксантиноксидази, порушень циклу трикарбонових кислот (лимонна кислота крові) та амінокислотного обміну (глутамін крові) як прекурсорів утворення сечової кислоти і визначено їх взаємозв'язок із порушенням пуринового обміну та рівнем кислотності сечі. Доведено, що у хворих на уратний нефролітіаз, коморбідного з метаболічним синдромом протягом лікування кверцетином виникає зменшення екскреції каменеутворюючих сполук, які є факторами прогнозування та рецидиву каменів сечових шляхів. Визначено, що застосування кверцетину у хворих на уратний нефролітіаз, коморбідного з метаболічним синдромом, порівняно з традиційною терапією, підвищує рівень інгібіторів кристалізації, що покращує ефективність лікування та зменшує частоту рецидивів каменеутворення. Встановлено, що для літолізу каменів із сечової кислоти та зменшення частоти їх рецидивування доцільно призначати диференційовану уриколітичну та урикостатичну терапію у хворих на уратний нефролітіаз, коморбідного з метаболічним синдромом з призначенням біофлавоноїду кверцетину, що корегує метаболічні порушення та покращує стан пуринового обміну та інгібіторів кристалізації сечі.

Наведені дані переконливо свідчать про новизну проведеного наукового дослідження.

Теоретичне значення результатів дослідження

Теоретичне значення роботи полягає в науковому обґрунтуванні сучасного підходу до вирішення актуальної проблеми урології – удосконалення діагностики та комплексного лікування хворих на уратний нефролітіаз, коморбідного з метаболічним синдромом шляхом визначення особливостей порушення

пуринового обміну та розробки методу медикаментозного лікування. Отримані нові наукові положення важливі для сучасної урології, дозволили достовірно підвищити ефективність лікування та діагностики цих хворих, що є актуальним на сьогодні.

Практичне значення отриманих результатів

Дисертаційна робота має обґрунтоване та вагоме практичне значення. Для практичного використання дисертантом обґрунтовано доцільність застосування біофлавоноїду кверцетину, який інгібує ксантинооксидазу, покращує мікроциркуляцію за рахунок попередження мікротромбозів, володіє антиоксидантними, нефропротекторними, гіполіпідемічними, гіпоглікемічними, антигіпертензивними ефектами, нормалізує функціональний стан нирок, зменшує екскрецію каменеутворюючих сполук, частоту рецидивів каменеутворювання та збільшуючий рівень інгібіторів кристалізації у хворих на уратний нефролітіаз, коморбідного з метаболічним синдромом. Білай С.І. розроблено метод лікування та обґрунтовано показання до призначеної терапії. По результатах роботи розроблено комплексне медикаментозне лікування хворих на уратний нефролітіаз, коморбідного з метаболічними порушеннями в залежності від рівня сечової кислоти у крові та сечі, рівня лимонної кислоти та глютаміну, активності ксантинооксидази, екскреції каменеутворюючих сполук та інгібіторів кристалізації.

Практична цінність роботи полягає у розробці та впровадженні результатів дослідження в практичну діяльність урологічного відділення №1 КНП Харківської обласної ради «Обласний медичний клінічний центр урології і нефрології ім. В.І. Шаповала», м. Харків, Клінічного високоспеціалізованого урологічного центру КНП «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова», м. Вінниця, урологічного відділення ТОВ «Вітацентр», м. Запоріжжя, урологічного відділення КНП «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР, м. Запоріжжя, урологічного відділення ТОВ «Клініка Мотор Січ», м. Запоріжжя, у навчальний процес на кафедрі урології та нейрохірургії Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, курсу урології Вінницького

національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, кафедри урології з судовою медициною Полтавського державного університету, м. Полтава, кафедри хірургії № 1 з урологією та малоінвазивною хірургією ім. Л.Я. Ковальчука Тернопільського національного медичного університету м. Тернопіль, кафедри урології Дніпровського державного медичного університету м. Дніпро, кафедри урології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», м. Запоріжжя, кафедри загальної практики – сімейної медицини, дерматовенерології з курсом психіатрії ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», м. Запоріжжя, кафедри сімейної медицини, терапії, кардіології та неврології Запорізького державного медичного університету, м. Запоріжжя.

Оцінка науково-методичного рівня проведеного дослідження

Наукові положення дисертації, висновки і практичні рекомендації, які отримані у ході роботи, мають високий науково-методичний рівень, що базується на достатньому аналізі наукових джерел з обраної тематики. Дисертантом чітко сформульовано мету, для вирішення якої визначено 5 завдань, що надало можливість встановити роль та діагностичне значення порушень циклу трикарбонових кислот та пуринового обміну в патогенезі формування уратних каменів, розробити метод лікування та диференційований підхід до вирішення завдання комплексного лікування уратного нефролітіазу, коморбідного з метаболічним синдромом. Використання автором сучасних методів діагностики, статистичної обробки отриманих результатів доводить достовірність отриманих даних, висновків та практичних рекомендацій.

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків, рекомендацій, які сформульовані у дисертації

Дисертаційна робота виконана на сучасному науково-методичному рівні й ґрунтується на достатньому обсягу наукових даних та клінічному матеріалі (183 хворих на уратний нефролітіаз та уратний нефролітіаз, коморбідний з

метаболічним синдромом та 41 здорових осіб). Дизайн дослідження – рандомізоване контрольоване проспективне. Методи дослідження, застосовані в роботі є сучасними, інформативними і адекватними поставленим завданням та меті роботи. Аналіз результатів дослідження з використанням сучасних статистичних методів свідчить про обґрунтованість та достовірність. Проведене дослідження у повній мірі відповідає поставленим меті та завданням.

Повнота викладу наукових положень, висновків та рекомендацій у працях, опублікованих автором

За матеріалами дисертації опубліковано 29 наукових праць, із них: 6 статей у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 4 статті в журналах країн Євросоюзу (Австрія, Словенія, Польща), 1 стаття у нефарховому журналі, 18 публікацій у матеріалах всеукраїнських науково-практичних конференцій з міжнародною участю. Результати дисертаційної роботи Білая С.І. доповідалися на 9 науково-практичних конференціях.

Оцінка змісту та побудови дисертації

Дисертація написана державною мовою, добре сприймається, побудована за структурою відповідно до вимог до оформлення дисертацій Міністерства освіти і науки України. Дисертаційна робота містить: 2 анотації українською та англійською мовами, вступ, огляд літератури, 3 розділи власних досліджень, аналіз та обговорення результатів, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел, додатки.

Робота викладена на 196 сторінках. Матеріал дисертації ілюстровано 2 рисунками, 49 таблицями. Список використаних джерел включає 198 найменувань, із них 59 кирилицею та 139 латиницею. Назва дисертації відповідає поставленій меті та суті.

У вступі зазначена актуальність дисертаційної роботи, мета та завдання дослідження, наукова новизна, практичне значення, впровадження та апробація отриманих результатів, особистий внесок дисертанта, публікації, об'єм та структура дисертації.

У розділі 1 «Огляд літератури» висвітлено питання вибраних напрямків дослідження та обґрунтована доцільність їх використання для поставленої мети. Так, у цьому розділі розглянуто: 1) етіопатогенез сечокам'яної хвороби; 2) особливості уратного нефролітіазу; 3) діагностика та лікування сечокам'яної хвороби; 4) коморбідність уратного нефролітіазу з метаболічним синдромом, особливості діагностики і лікування та застосування біофлавоноїдів.

Розділ 2 «Матеріали та методи дослідження» включає: 1) характеристика обстежених пацієнтів; 2) методи дослідження; 3) методи статистичного аналізу.

У розділі 3 «Стан нирок і показників метаболічних порушень у хворих на уратний нефролітіаз та уратний нефролітіаз, коморбідний з метаболічним синдромом протягом традиційної терапії» відображено отримані дані про функціональний стан, показники пуринового, ліпідного та вуглеводного обміну, стан перекисного окиснення ліпідів та окисної модифікації білків, показники екскреції каменеутворюючих сполук та інгібіторів кристалізації у хворих на уратний нефролітіаз та уратний нефролітіаз, коморбідного з метаболічним синдромом. На основі результатів даного розділу дисертантом зроблено висновок №1.

У розділі 4 «Дослідження ефективності кверцетину у хворих на уратний нефролітіаз, коморбідного з метаболічним синдромом» дисертантом вивчено у хворих на уратний нефролітіаз, коморбідного з метаболічним синдромом в процесі застосування кверцетину: 1) функціональний стан нирок та їх гемодинаміку; 2) стан пуринового обміну; 3) показники ліпідного та вуглеводного обміну; 4) показники процесів перекисного окиснення ліпідів і білків та антиоксидантної системи; 5) показники екскреції каменеутворюючих сполук та інгібіторів кристалізації. За результатами розділу 4 автором зроблено висновки № 2 та №3.

На підставі результатів, отриманих у розділах 3 та 4, дисертантом дана характеристика стану хворих контрольної групи протягом традиційної терапії, групи порівняння, яким призначалася традиційна терапія та загальноприйняті

лікарські засоби, що корегують метаболічні процеси та основної групи, яким призначався кверцетин та базисна терапія.

У розділі 5 «Порівняльна оцінка ефективності та принципи диференційованого застосування комплексної терапії у хворих на уратний нефролітіаз, коморбідний з метаболічним синдромом» представлено: 1) динаміку показників функціонального стану, гемодинаміки нирок, метаболічних процесів, перекисного окиснення ліпідів та окисної модифікації білків, екскреції каменеутворюючих сполук та інгібіторів кристалізації у хворих основної групи, групи порівняння та контрольної групи; 2) оцінку показників якості життя; 3) особливості перебігу та метод лікування хворих кверцетином. Результати даного розділу дозволили зробити висновки №4 та №5, які містять наукову новизну, мають теоретичне та практичне значення.

У розділі «Аналіз та узагальнення отриманих результатів» надані підсумки дисертаційної роботи, які обґрунтовано зіставлені з отриманими результатами інших дослідників.

Завершують дисертаційну роботу 5 висновків, які відповідають поставленим задачам та містять наукову новизну. Практичні рекомендації мають конкретне застосування у практичній діяльності урологічних відділень і навчальному процесі закладів вищої освіти України.

Перелік використаних джерел оформлений відповідно до встановлених вимог. Кількість джерел є достатньою і вказує на те, що зміст дисертації базується на ґрунтовному інформаційному пошукові.

Дисертація достатньо ілюстрована інформативними таблицями та рисунками, що сприяє легкому сприйняттю представленого матеріалу.

Представлена кваліфікаційна робота подана до офіційного захисту вперше.

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності

Дисертація Білая С.І. не містить ознак порушень академічної доброчесності. Дисертація містить першоджерела цитованої інформації.

Зауваження щодо змісту дисертації

Принципових зауважень до дисертаційної роботи немає, що дозволяє дати позитивну оцінку дисертаційній роботі. Зустрічаються поодинокі граматичні помилки.

У рамках наукової дискусії хотілося б отримати відповіді на наступні запитання:

1. Чому у дисертаційному дослідженні вивчали рівень якості життя хворих за допомогою опитувальника WISQOL?
2. Чи були виявлені побічні ефекти при тривалому застосуванні – протягом 3-6 місяців кверцетину та базисної терапії?

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Білая Сергія Івановича «Удосконалення діагностики та лікування уратного нефролітіазу, коморбідного з метаболічним синдромом», яка виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора Довбиша Михайла Афанасійовича в Запорізькому державному медико-фармацевтичному університеті МОЗ України, є завершеним кваліфікаційним науковим дослідженням, в якому вирішене актуальне науково-практичне завдання, що полягає у встановленні ролі та діагностичного значення порушень циклу трикарбонових кислот та пуринового обміну в патогенезі формування уратних каменів, розробці диференційованого підходу до комплексного лікування уратного нефролітіазу, коморбідного з метаболічним синдромом, розробці методу лікування уратного нефролітіазу, що дозволило поліпшити ефективність лікування. За актуальністю, науковою новизною, теоретичним та практичним значенням, достовірністю положень та повнотою їх висвітлення, дисертація відповідає повністю всім вимогам до оформлення дисертацій, затверджених наказом Міністерства освіти та науки № 40 від 12.01.2017 р. та 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 Кабінету

Міністрів України від 12 січня 2022 р. №44, а її автор Білай Сергій Іванович заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:

професор кафедри урології і нефрології,

доктор медичних наук, професор

Борисов

Олександр Валентинович

На електронний документ накладено: 2 (Два) підписи чи печатки:
На момент друку копії, підписи чи печатки перевірено:
Програмний комплекс: eSign v. 2.3.0;
Засіб кваліфікованого електронного підпису чи печатки: ПТ Користувач ЦСК-1
Експертний висновок: №05/02/02-1424 від 05.04.2016;
Цілісність даних: не порушена;



Підпис № 1 (реквізити підписувача та дані сертифіката)
Підписувач: Борисов Олександр Валентинович 2014201618;
Належність до Юридічної особи: ;
Код юридичної особи в ЄДР: 2014201618;
Серійний номер кваліфікованого сертифіката: 382367105294AF9704000007CC1AD00E40F4D01;
Видавець кваліфікованого сертифіката: "Дія". Кваліфікований надавач електронних довірчих послуг;
Тип носія особистого ключа: Захищений;
Тип підпису: Кваліфікований;
Сертифікат: Кваліфікований;
Час та дата підпису: 10:44 09.08.2023;
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для даних від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)

Підпис № 2 (реквізити підписувача та дані сертифіката)
Підписувач: Борисов Олександр Валентинович 2014201618;
Належність до Юридічної особи: ;
Код юридичної особи в ЄДР: 2014201618;
Серійний номер кваліфікованого сертифіката: 382367105294AF9704000007CC1AD00E40F4D01;
Видавець кваліфікованого сертифіката: "Дія". Кваліфікований надавач електронних довірчих послуг;
Тип носія особистого ключа: Захищений;
Тип підпису: Кваліфікований;
Сертифікат: Кваліфікований;
Час та дата підпису: 12:16 09.08.2023;
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для даних від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)