



РЕЦЕНЗІЯ

доцента кафедри урології

Запорізького державного медико-фармацевтичного університету МОЗ України,

кандидата медичних наук, доцента **Губаря Андрія Олександровича**

на дисертаційну роботу **Білая Сергія Івановича**

«Удосконалення діагностики та лікування уратного нефролітіазу,

коморбідного з метаболічним синдромом»,

подану до спеціалізованої вченої ради 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 дослідження

Дисертаційна робота Білая С.І. присвячена актуальній темі – удосконаленню діагностики та комплексного лікування хворих на уратний нефролітіаз, коморбідного з метаболічним синдромом шляхом визначення особливостей порушення пуринового обміну та розробки методу медикаментозного лікування.

Як свідчать дані літературних джерел, уратні камені становлять 10-20% усіх сечових каменів. Пік виявлення припадає на вік 60-65 років. Факторами ризику уратного нефролітіазу є гіперурикемія, гіперурикозурія, малий об'єм і рН сечі. Уратний нефролітаз – поліетіологічне захворювання, спричинене взаємодією ендогенних та екзогенних факторів, генотипу. У більшості випадків виникнення уратного нефролітіазу залежить від розладів пуринового обміну. Основні напрями утворення сечової кислоти, основного метаболіту пуринового обміну, – пурини, що містяться в їжі, а також пурини, що утворюються при тканинному розладі та синтезі. Порушення пуринового обміну може призвести до виникнення уратного нефролітіазу у разі нормального вмісту сечової кислоти у

сироватці крові при підвищеній її продукції в печінці внаслідок посиленого виведення нирками, а також гіперурикемії; якщо підвищена продукція сечової кислоти в печінці та спостерігається суттєва її екскреція ниркам.

Найчастіше захворювання, що посилює ризик уратного нефролітазу, – метаболічний синдром. Водночас між метаболічним синдромом і уратним нефролітазом спостерігається очевидний патогенетичний зв'язок. На метаболічний синдром зараз хворіють до 15-30% населення планети. Зазначимо, що хворі з метаболічним синдромом мають підвищений ризик розвитку ниркових конкрементів. Чим більше компонентів метаболічного синдрому (абдомінальне ожиріння, гіпертонічна хвороба, гіперліпідемія, порушення толерантності до глюкози), тим частіше виникають уратні камені. Виявлено також зв'язок між частотою виникнення уратного нефролітазу та ожиріння. У осіб менше, ніж 60 років, частота уратного нефролітазу більше пов'язана з індексом маси тіла, а у пацієнтів старшого віку ризик виникнення уратних каменів збільшується прямо пропорційно віку.

Незважаючи на успіхи в діагностиці та лікуванні уратного нефролітазу, асоційованого з метаболічним синдромом, ще не достатньо вивчені особливості пуринового метаболізму, неясна роль інгібіторів кристалоутворення та екскреції каменеутворюючих сполук сечової кислоти. Водночас ще недостатньо розроблені схеми лікування сечокам'яної хвороби та метаболічного синдрому, диференційованого застосування урикоостатичної та уриколітичної терапії, лікарських засобів, які корегують метаболічні процеси.

Вищезазначене обґрунтовує актуальність обраного дисертантом напрямку дослідження, його теоретичного і практичного значення. Актуальність теми дисертації є важливим аспектом сучасної урологічної практики.

Зв'язок теми дисертації з державними і галузевими науковими програмами

Дисертаційна робота є фрагментом 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). Білай С.І. є співвиконавцем зазначеної НДР.

Новизна одержаних результатів та наукова обґрунтованість

В роботі обґрунтовані особливості порушення пуринового обміну у хворих на уратний нефролітаз, коморбідного з метаболічним синдромом на основі змін розладів циклу трикарбонних кислот (рівень лимонної кислоти), амінокислотного обміну (рівень глютаміну), активності ключового ферменту пуринового метаболізму ксантинооксидази у поєднанні з рівнем рН сечі. Визначена роль активації вільнорадикального окиснення ліпідів та білків та значення корекції їх в лікуванні пацієнтів на уратний нефролітаз, асоційованого з метаболічним синдромом.

Розроблено метод лікування кверцетином, який є перспективним лікарським засобом щодо вивчення можливостей оптимізації медикаментозної терапії при нирковій патології. Доведено, що кверцетин викликав гіпоазотемічну та нефропротекторну дію, покращував функціональний стан нирок, сприятливо впливав на пуриновий обмін – знижував рівень сечової кислоти у крові при гіперурикемії та вміст сечової кислоти у сечі при гіперурикурії, пригнічував активність ксантинооксидази, знижував вміст лимонної кислоти та глютаміну. Вперше ці основні діагностичні параметри пуринового обміну дали основу стверджувати про нормалізацію кверцетином пуринового метаболізму. Важливими ефектами кверцетину щодо лікування уратного нефролітазу були зменшення екскреції каменеутворюючих сполук – нормалізація рівня кальцію іонізованого, фосфору неорганічного, калію та натрію у крові та сечі, а також підвищення рівня інгібіторів кристалізації – збільшення вмісту магнію у крові та сечі. Встановлено, що для літолізу каменів із сечової кислоти та зменшення їх рецидивування доцільно призначати диференційовану урикогнатику та уриколітичну терапію у хворих на уратний нефролітаз, коморбідного з метаболічним синдромом з одночасним призначенням кверцетину, який корегує

метаболічні порушення, покращує стан пуринового обміну, показників екскреції каменеутворюючих сполук та інгібіторів кристалізації сечі.

Наведені дані переконливо свідчать про новизну проведеного наукового дослідження.

Теоретичне значення результатів дослідження

Здобувачем проведено поглиблене вивчення шляхів удосконалення діагностики визначенням особливостей порушення пуринового обміну та лікування хворих кверцетином на уратний нефролітіаз, коморбідного з метаболічним синдромом. Отримані результати дозволили достовірно підвищити ефективність диференційованого застосування урикозостатичної та уриколітичної терапії, лікарських засобів, які корегують метаболічні порушення, що є актуальним.

Практичне значення одержаних результатів

Дисертація має обґрунтоване та вагоме практичне значення. Практична цінність роботи полягає у розробці та впровадженні методів діагностики та корекції функціонального стану нирок, порушень пуринового, ліпідного, вуглеводного обміну, показників екскреції каменеутворюючих сполук та інгібіторів кристалізації, процесів перекисного окиснення ліпідів та окисної модифікації білків у хворих на уратний нефролітіаз, коморбідного з метаболічним синдромом. Отримані результати важливі для урологів, сімейних лікарів та нефрологів. Результати дослідження впровадженні в практичну діяльність урологічного відділення №1 КНП Харківської обласної ради «Обласний медичний клінічний центр урології і нефрології ім. В.І. Шаповалова», 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, на курсі урології Вінницького

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

Результати оцінки наукового рівня дисертації та публікацій

Дисертація написана державною мовою, добре сприймається, побудована за загально визнаною структурою відповідно до наказу Міністерства освіти і науки України № 40 від 12 січня 2017 р. Структурний склад дисертації пропорційний та складається із двох анотацій українською та англійською мовами, вступу, огляду літератури, трьох розділів власних досліджень, аналізу та обговоренню результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків. Усі розділи викладено конкретно, послідовно та відповідно до поставлених завдань.

Робота викладена на 196 сторінках. Матеріал дисертації ілюстровано рисунками (2) і таблицями (49). Список використаних джерел включає 198 найменувань - 59 кирилицею та 139 латиницею.

Вступ викладено послідовно та аргументовано. Обґрунтовано доцільність проведення дослідження, сформульовано мету і завдання, доведені наукова новизна та практичне значення отриманих результатів роботи, дані апробації отриманих результатів.

Огляд літератури дозволяє отримати чітку уяву про невирішені та суперечливі питання щодо особливостей етіології та патогенезу, діагностики та лікування уратного нефролітіазу, коморбідного з метаболічним синдромом.

Результатом даного розділу є обґрунтування дисертантом доцільності напрямку дисертаційного дослідження.

У **розділі 2** представлена клінічна характеристика хворих, дизайн дослідження, детально описано методи дослідження і лікування пацієнтів, включених у дослідження, описано статистичні методи обробки даних. Обсяг клінічного матеріалу достатній для отримання достовірних даних.

За результатами **розділу 3** Білай С.І. встановлено особливості функціонального стану нирок і показників метаболічних порушень у хворих на уратний нефролітіаз та уратний нефролітіаз, коморбідний з метаболічним синдромом протягом традиційної терапії та зроблено висновок 1 дисертаційного дослідження.

У **розділі 4** автором представлені дані дослідження ефективності кверцетину у хворих на уратний нефролітіаз, коморбідного з метаболічним синдромом. За результатами цього розділу зроблено 2 висновки 2 та 3 роботи.

У **розділі 5** дисертантом детально обґрунтована порівняльна оцінка ефективності та принципи диференційованого застосування комплексної терапії у хворих на уратний нефролітіаз, коморбідного з метаболічним синдромом, що має наукову новизну та практичне значення. Висновки 4 і 5 логічно відповідають цьому розділу.

Розділ «Аналіз та обговорення отриманих результатів» послідовно і логічно завершує дисертацію. Автором проведено підсумки проведеної дисертаційної роботи, які обґрунтовано зіставлені з отриманими результатами інших дослідників.

Висновки дисертації логічно витікають із результатів дослідження, конкретні, обґрунтовані, містять наукову новизну та практичне значення.

Практичні рекомендації змістовні, мають конкретне застосування у практичній діяльності урологічних відділень і навчальному процесі вищих навчальних медичних закладів України.

Перелік використаних джерел оформлений відповідно до вимог наказу Міністерства освіти і науки України № 40 від 12 січня 2017 р. Кількість джерел

є достатньою і вказує на те, що зміст дисертації базується на ґрунтовному інформаційному пошукові у ракурсі визначеної проблеми.

В **додатках** представлено: копії актів впровадження за результатами дослідження, список опублікованих праць за темою дисертації, відомості про апробацію результатів дисертації.

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

Представлена кваліфікаційна наукова робота подана до офіційного захисту вперше. Після кожного розділу власних спостережень надано список друкованих праць, що вказує на достатній науковий рівень дисертації та публікацій.

Повнота викладу наукових положень, висновків та рекомендацій в наукових публікаціях, зарахованих за темою дисертації

За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 29 наукових праць із них: 6 статей у фахових виданнях, рекомендованих МОЗ України, 4 закордоні статті, 1 стаття у нефаховому виданні України, 18 тез доповідей. Результати дисертації доповідалися на 9 науково-практичних конференціях.

Оцінка рівня поставленого наукового завдання та рівня оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності

Дисертаційна робота виконана на сучасному науково-методичному рівні й ґрунтується на достатньому обсягу наукових даних та клінічному матеріалі (183 хворих на уратний нефролітіаз, коморбідного з метаболічним синдромом, 41 здорових осіб). Дизайн дослідження – рандомізоване контрольоване проспективне. Методи дослідження є сучасними, інформативними і адекватними поставленим завданням та меті роботи. Аналіз результатів дослідження з використанням адекватних статистичних методів свідчить про обґрунтованість та достовірність. Проведене дослідження у повній мірі відповідає поставленим меті та завданням.

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності

Порушень академічної доброчесності у дисертаційній роботі не виявлено.

Недоліки дисертації щодо її змісту і оформлення

У процесі рецензування матеріалів дисертаційної роботи принципових зауважень не виявлено. Виявлені окремі стилістичні та орфографічні помилки не впливають на загальну позитивну оцінку дисертації, не зменшують її науково-практичну цінність.

У ході рецензування роботи виникли наступні питання:

1. Яка роль глутаміну в пуриновому обміні?
2. Як пов'язані лимонна кислота і глутамін? Чому вивчалися ці показники у вашому дослідженні?

Вказані питання не впливають на цінність отриманих результатів та висновків, що дозволяє дати позитивну оцінку дисертаційній роботі.

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Білая С.І. «Удосконалення діагностики та лікування уратного нефролітіазу, коморбідного з метаболічним синдромом» (науковий керівник – професор Довбиш М.А.), є завершеною науково-дослідною працею, яка містить рішення актуальної для урології задачі – удосконалення діагностики та комплексного лікування хворих на уратних нефролітіаз, коморбідний з метаболічним синдромом шляхом визначення особливостей порушення пуринового обміну та розробки методу медикаментозного лікування.

Отримані результати дисертації мають суттєве науково-практичне значення. Висновки і практичні рекомендації науково обґрунтовані. Достовірність отриманих результатів не викликає сумніву. Основні результати апробовані на 9 науково-практичних конференціях та відображені у 11 статтях, кількість яких відповідає вимогам до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії.

За своєю актуальністю, науковою новизною, обсягом виконаного дослідження і практичною значимістю дисертаційна робота Білая С.І. повністю відповідає вимогам до оформлення дисертацій, затверджених наказом Міністерства освіти та науки №40 від 12.01.2017 року 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 здобувач Білай С.І. заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Рецензент:

Доцент кафедри урології
Запорізького державного
медико-фармацевтичного
університету МОЗ України,
кандидат медичних наук, доцент

Андрій ГУБАРЬ

На електронний документ накладено: 1 (Один) 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: ГУБАРЬ АНДРІЙ ОЛЕКСАНДРОВИЧ 2786412857;
Належність до Юридічної особи: ФІЗИЧНА ОСОБА;
Код юридичної особи в ЄДР: 2786412857;
Серійний номер кваліфікованого сертифіката: 248197DDFAB977E50400000041571401C95A5004;
Видавець кваліфікованого сертифіката: АЦСК АТ КБ «ПРИВАТБАНК»;
Тип носія особистого ключа: Незахищений;
Тип підпису: Удосконалений;
Сертифікат: Кваліфікований;
Час та дата підпису: 07:16 10.08.2023;
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для підпису від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)