

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

на дисертацію Макарова Олексія Олександровича

«Порушення мікроелементного складу крові у пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю та ендотоксикозом на фоні застосування діалітичних технологій лікування», подану до спеціалізованої вченої ради Д 26.630.01 при ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України» для захисту на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.06 – токсикологія

1. Актуальність теми.

Синдром ендогенної інтоксикації найбільш часто зустрічається у хворих із патологією метаболізуючих (печінка) чи екскреторних (нирки) органів, тобто тих органів або систем, які безпосередньо приймають участь у детоксикації організму за умов знаходження у ньому надлишкових кількостей речовин як екзо-, так і ендогенного походження. Однією з найбільш розповсюджених хвороб, в основі патогенезу якої лежить ендотоксемія, що спричиняє не тільки високу інвалідизацію хворих, але й смертність, є хронічна ниркова недостатність. У лікуванні останньої центральне місце займають методи замісної ниркової терапії, раціональне використання якої сприяє поліпшенню стану пацієнтів та покращенню якості їх життя. До програмних технологій замісної ниркової терапії відносяться, насамперед, гемодіаліз та гемодіафільтрація. Разом із тим, варто наголосити, що широке та довготривале застосування діалітичних технологій з метою усунення явищ ендотоксикозу у хворих на хронічну ниркову недостатність може призводити до виникнення дисбалансу мікроелементів в організмі, що, певна річ, потребує відповідної корекції.

З огляду на вищевикладене є всі підстави стверджувати, що проблема дослідження впливу діалітичних технологій на спектр мікроелементів та характер перебігу ендотоксикозу у хворих за умов хронічної недостатності нирок є актуальною і такою, яка потребує своєчасного вирішення, на що О.О. Макаров спрямував свої зусилля, використавши при цьому сучасний методичний підхід.

Отже, вибір теми дисертації вважаю обґрунтованим як з наукової, так і практичної точок зору. Також не викликає сумнівів актуальність проблеми, що досліджується з фундаментальних та прикладних позицій.

2. Зв'язок дисертації з державними чи галузевими науковими програмами, планами та темами.

Дисертаційна робота О.О. Макарова виконана у ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України» і є фрагментом НДР за темою «Вивчення впливу різних методів лікування ендотоксикозу на розвиток системної запальної відповіді та поліорганної недостатності» (номер державної реєстрації 0112U001133, роки виконання 2012-2015).

3. Основний зміст дисертації та його оцінка.

Дисертація викладена за традиційною схемою на 144 сторінках друкованого тексту. Робота містить вступ, огляд літератури, розділ «Матеріали і методи дослідження», 4 розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення отриманих результатів, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел літератури. Дисертація ілюстрована 20 рисунками та 38 таблицями. Отже, структура та обсяг рукопису відповідають вимогам до кандидатської дисертації.

У *вступі* дисертант обґрунтовує актуальність теми і засвідчує її зв'язок з науковим планом ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України», чітко формулює мету дисертаційного дослідження (визначити вплив діалізних технологій на характер порушень мікроелементного складу крові та параметри ендотоксемії у пацієнтів з ХНН V Д стадії). Для досягнення даної мети сформульовано 6 завдань роботи. Крім того, вступ містить об'єкт, предмет та методи дослідження, наукову новизну і практичне значення отриманих результатів, особистий внесок здобувача, публікації, апробацію, обсяг і структуру дисертації.

Розділ 1 присвячений огляду літератури, у якому розглянуто аспекти порушення гомеостазу мікроелементів за умов ендотоксикозу на тлі хронічної ниркової недостатності. Огляд складається з 5 підрозділів, у першому з яких наведено характеристику мікроелементів та їх значення у підтримці гомеостазу людини. У другому підрозділі викладено матеріал щодо порушень вмісту мікроелементів при різних захворюваннях та патологічних станах. Третій та четвертий підрозділи присвячені відповідно характеристиці ендотоксикозу та питанням патогенезу виникнення ниркової недостатності. У заключному п'ятому підрозділі огляду літератури представлена оцінка екстракорпоральних методів гемокорекції та замісної ниркової терапії у хворих з ендотоксикозом на фоні недостатності нирок.

Розділ 2 «Матеріали і методи дослідження» включає 3 підрозділи. Підрозділ 2.1 присвячено клініко-лабораторній характеристиці хворих із нирковою недостатністю та методам терапії, що застосовуються в клінічній практиці. У цьому ж підрозділі автор наводить дизайн дослідження, який складається із 4-х етапів, розподіл пацієнтів за віком і статтю, за причиною виникнення ниркової недостатності, за тривалістю застосування гемодіалізу та гемодіафільтрації. Аналогічним чином охарактеризовані і хворі дитячого віку. Підрозділ 2.2 містить опис методів клініко-лабораторних досліджень, зокрема, визначення вмісту мікроелементів, у тому числі, пробопідготовку, визначення індексів ендогенної інтоксикації (гематологічний, ядерний, лейкоцитарний), а також методів дослідження загальноклінічних показників. У даному розділі вказується, що статистичний аналіз отриманих даних проведено з використанням методів непараметричної та параметричної статистики із застосуванням пакету програм Statistica 6.0. Заключний підрозділ 2.3 включає характеристику методів екстракорпоральної детоксикаційної та замісної ниркової терапії у хворих із нирковою недостатністю.

Розділ 3 «Порушення вмісту мікроелементів у крові та параметри ендотоксемії у дорослих при ХНН V Д стадії» складається із 3-х підрозділів. У першому підрозділі автор наводить відомості про вміст есенціальних (мідь,

цинк, марганець, селен) та неесенціальних (хром, нікель, рубідій, цезій, берилій, алюміній, миш'як, стронцій, кадмій, барій, талій, свинець) мікроелементів у крові здорових дорослих осіб як у описовому, так і у табличному виглядах. При цьому автор зауважує, що навіть у здорових осіб віком старше 50 років, має місце збільшення вмісту нікелю, миш'яку, барію, свинцю. У підрозділі 3.2 представлено результати дослідження мікроелементів у крові дорослих хворих на хронічну ниркову недостатність, згідно яких відзначається вірогідне збільшення вмісту неесенціальних мікроелементів, таких як алюміній, хром, стронцій, барій, берилій, кадмій та свинець у порівнянні зі здоровими особами. У той же час, серед есенціальних мікроелементів реєструються підвищення кількості цинку. Третій підрозділ присвячено дослідженню параметрів ендогенної інтоксикації у дорослих пацієнтів, що страждають на хронічну ниркову недостатність. Представлені порівняльні дані про зміни таких показників ендотоксемії як гематологічний, ядерний та лейкоцитарний індекси інтоксикації у дорослих хворих до проведення замісної ниркової терапії та після неї. Крім того, автором досліджено у порівняльному аспекті динаміку цитолітичної активності токсин-несучих фракцій крові, розміри часток та молекул токсинів, накопичених на токсин-несучих фракціях плазми крові. При цьому робиться заключення, згідно якого хворих на ниркову недостатність під впливом замісної терапії відбувається достовірне збільшення показників лейкоцитарного та зменшення ядерного, а також гематологічного індексів інтоксикації ендогенного походження при одночасному збільшенні цитолітичної активності глобулін-асоційованих токсинів та зниженні кількості вільноциркулюючих токсинів розміром 10 нм. За результатами дослідження, що висвітлені у даному розділі опубліковано, 3 статті в журналах «Проблеми харчування», «Українському журналі нефрології та діалізу» та іноземному журналі «Central Eur. J. Urology».

Розділ 4 «Порушення вмісту мікроелементів у крові та параметри ендотоксемії у дітей при ХНН V Д стадії» містить також 3 підрозділи, перший з яких присвячено визначенню вмісту мікроелементів у здорових дітей.

Показано, що у крові дітей старше 14 років реєструвалось достовірне зменшення кількості нікелю у порівнянні з дітьми, які не досягли цього віку. Аналіз інших мікроелементів есенціального та неесенціального походження показав, що їх вміст у порівнюваних групах дітей не мав достовірних відмінностей. У другому підрозділі наведено результати визначення вмісту мікроелементів у дітей при хронічній недостатності нирок. Дисертант встановив, що у хворих дітей ідентифікується зменшення вмісту у крові есенціального мікроелементу – цинку та таких неесенціальних мікроелементів як миш'як, барій, рубідій, цезій відносно групи порівняння. Що ж стосується кількісних відмінностей інших мікроелементів в організмі пацієнтів-дітей, то вони не мають достовірної різниці. У заключному підрозділі представлені результати дослідження тяжкості ендотоксемії у дітей на хронічну ниркову недостатність. Варто зауважити, що при цьому автор використав такий же методичний підхід, як і у випадку дорослих пацієнтів із нирковою недостатністю. Встановлено, що після застосування замісної ниркової терапії у хворих дітей реєструвалось збільшення рівня лейкоцитарного та зменшення ядерного і гематологічного індексів інтоксикації, тобто як і у випадку визначення цих показників у дорослих пацієнтів. Поряд із цим, на тлі застосування замісної терапії у дітей з хворими нирками виявлено як зниження цитолітичної активності альбумін-асоційованих токсинів, так і зменшення вільноциркулюючих токсинів, які мають розмір 10-200 нм. За матеріалами, котрі містяться у даному розділі дисертації, опубліковано 2 статті у профільних журналах.

У цілому, гарне враження справляє оцінка порушень вмісту мікроелементів у крові та аналіз параметрів ендотоксемії як у дітей, так і у дорослих.

Надзвичайно важливими є результати дослідження впливу інтермітуючої гемодіафільтрації та гемодіалізу на вміст мікроелементів у пацієнтів, що страждають на ниркову недостатність, чому присвячено **розділ 5**, який складається із трьох підрозділів, де автор послідовно викладає дані щодо

безпосереднього впливу вказаних діалізних технологій, так і опосередкованого їх впливу на вміст мікроелементів у дорослих пацієнтів. Отримані при цьому результати мають переконливий характер і вказують на те, що безпосереднє застосування гемодіальфільтрації реалізується видаленням із крові барію, цезію, миш'яку, а застосування гемодіалізу – рубідію та стронцію. Важливо наголосити, що за одержаними даними застосування обох методів замісної терапії не призводить до виведення есенціальних мікроелементів. Вельми цікавими видаються відомості, згідно яких реалізація процедури гемодіалізу викликає підвищення у крові рівнів алюмінію та кадмію, свинцю та міді при одночасному зниженні вмісту селену у порівнянні зі здоровими особами. При застосуванні ж гемодіафільтрації у хворих збільшується вміст алюмінію, кадмію та свинцю.

Розділ 6 «Дослідження взаємозв'язку між порушенням вмісту мікроелементів та змінами клініко-лабораторних показників. Обґрунтування критеріїв корекції порушень вмісту мікроелементів у пацієнтів при ХНН V Д стадії» містить 4 підрозділи. Аналіз представлених у даному розділі матеріалів дозволяє автору дійти головного підсумку, а саме: встановлений позитивний кореляційний зв'язок між високим рівнем алюмінію та зниженням рівня гемоглобіну; між кількістю лейкоцитів та вмістом хрому, миш'яку, стронцію; активністю альфа-амілази та кадмію; негативний кореляційний зв'язок між вмістом загального білка в крові і рівнем барію; позитивний кореляційний зв'язок між рівнем загального білка і вмістом хрому.

У розділі 7 «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» дисертант у достатньому обсязі та досить кваліфіковано обговорює отримані результати, висвітлює їх взаємозв'язок та зіставляє з даними літератури. Автор на досить професійному рівні інтерпретує виявлені зміни якісного та кількісного складів мікроелементів у крові здорових людей та хворих на хронічну ниркову недостатність, що доводить, у порівняльному аспекті, ефективність проведення замісної ниркової терапії як шляхом застосування гемодіалізу, так і гемодіафільтрації. Позитивним видається спроба дисертанта застосувати

кореляційний аналіз, який допомагає глибше виявити взаємозв'язок між порушеннями вмісту мікроелементів та змінами окремих клініко-лабораторних показників.

Робота завершується 6-ма **висновками**, які логічно пов'язані з результатами дисертаційного дослідження, повністю віддзеркалюють фактичні дані та в цілому відповідають задачам роботи.

Практичні рекомендації включають 3 позиції, які можуть слугувати спеціалістам-клініцистам методичним підґрунтям за умов надання допомоги хворим з нирковою недостатністю із застосуванням діалітичних технологій.

Список використаних джерел наведено у алфавітному порядку. Він оформлений за чинними вимогами, містить 201 посилання, в тому числі 55 – кирилицею, 146 – латиною.

4. Новизна результатів, їх наукова та практична значимість.

Наукова новизна не підлягає сумніву. Автор уперше теоретично обґрунтував доцільність проведення комплексних досліджень впливу діалітичних технологій (гемодіалізу та гемодіафільтрації) на стан мікроелементного складу та плин ендотоксемії у хворих на хронічну ниркову недостатність, а також нові підходи до встановлення критеріїв здійснення корекції вмісту мікроелементів, що спрямовано на підвищення ефективності лікування та поліпшення якості життя даної категорії пацієнтів. Дисертантом отримані нові дані щодо особливостей спектру мікроелементів та їх концентрацій у крові як дорослих пацієнтів, так і дітей, які страждають на ниркову недостатність. З'ясовано залежність вмісту мікроелементів від тривалості проведення діалітичних технологій. Вперше показана різновекторність змін концентрацій мікроелементів, що досліджуються в крові за умов недостатності нирок. У роботі продемонстровано вплив замісної терапії із залученням діалітичних технологій на інтенсивність перебігу синдрому ендогенної інтоксикації у пацієнтів різних вікових груп з патологією нирок, що вивчається. Дисертантом вперше встановлена селективна здатність діалітичних технологій, що застосовуються, відносно 4-х есенціальних та 12-ти неесенціальних

мікроелементів. Вперше встановлені кореляційні зв'язки між концентрацією 16-ти мікроелементів та показниками клініко-лабораторних досліджень у пацієнтів з нирковою недостатністю.

Практичне значення роботи полягає у тому, що її результати можуть слугувати спеціалістам орієнтиром для призначення замісної ниркової терапії в залежності від вмісту конкретних мікроелементів у крові пацієнтів з недостатньою функцією нирок. Більш того, автор пропонує лікарям-практикам яку саме методику діалізної технології застосовувати при наявності у крові тих чи інших неесенціальних мікроелементів.

Результати дисертаційної роботи впроваджені в клінічну практику Українського дитячого центру клінічної токсикології Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» МОЗ України та «Національного інституту хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова НАМН України».

5. Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Результати, що викладені в дисертаційній роботі О.О. Макарова отримані із використанням сучасного комплексного методичного підходу, який включає низку високоточних приладів, методів дослідження та матеріалів. Так, автором використані біохімічні, фізико-хімічні, цитоморфологічні, токсикометричні методи дослідження та методи статистичної обробки клінічних даних за допомогою комп'ютерної техніки відповідно до сучасних алгоритмів. В кінці огляду літератури та кожного розділу власних досліджень наведено узагальнення, а також список публікацій за темою конкретного розділу.

Загалом за матеріалами дисертації опубліковано 5 статей у періодичних фахових виданнях України та 1 у зарубіжному науковому виданні, що входить до міжнародних наукометричних баз, а також 3 тезах доповідей наукових форумів різного рівня.

Основні наукові положення, отримані результати і рекомендації виконаного дисертаційного дослідження в достатньому обсязі відображені в

авторефераті. Зміст автореферату та основні положення дисертації є ідентичними.

6. Недоліки дисертації і автореферату щодо їх змісту і оформлення.

Тексти дисертації та автореферату викладено українською мовою з дотриманням наукового стилю. Оформлення дисертації та автореферату в цілому відповідає вимогам МОН України щодо викладення, об'єму, структури, ілюстрацій, списку літератури. Разом з тим, виникли зауваження та запитання дискусійного характеру.

Зауваження:

1. У тексті зустрічаються не виправлені мовні неточності та помилки, а також невдалі вирази, на кшталт, «... характеристика хворих пацієнтів...» (назва підрозділу 2.1.);
2. Не є доцільним введення скорочень по ходу тексту дисертації при наявності в ній окремої рубрики «Перелік позначень, символів, одиниць, скорочень і термінів»;
3. У вступній частині дисертації відсутнє будь-яке обґрунтування вибору пацієнтів з нирковою недостатністю саме V Д стадії.
4. Нажаль, в окремих місцях огляду літератури (особливо підрозділ 1.4) та розділу «Матеріали і методи досліджень» відсутнє посилання на джерела літератури (с. 39, 45);
5. У роботі відсутня уніфікація термінів та назв, зокрема контрольна група, група порівняння, група I або «замісна» та «корегувальна» терапія, що суттєвим чином ускладнює аналіз отриманих даних.

Вказані зауваження не мають принципового значення і не впливають на загальну позитивну оцінку дисертації.

Дискусійні питання:

1. Яка, на думку автора, причина збільшення вмісту хрому в крові дітей з ураженням нирок саме після проведення замісної терапії.
2. На скільки доцільно вживати термін «елімінація» мікроелементів з крові за умов проведення діалітичних технологій, оскільки відомо, що елімінація

включає одночасно процеси біотрансформації та екскреції екзо- чи ендогенних продуктів?

3. Хотілось би почути думку дисертанта щодо інформативності співвідношень мікроелементів, що ним визначались; чому обрані саме такі співвідношення та яке співвідношення варто вважати найбільш характерним або селективним для оцінки перебігу ниркової недостатності, а також ефективності застосування діалітичних технологій.
4. Чим можна пояснити збільшення рівнів фракцій глобулінів та альбумінів, а також збільшення цитолітичної активності токсинів розміром 10-200 нм, що транспортуються сироватковим альбуміном (табл. 3.10) у хворих на ниркову недостатність після застосування діалітичних технологій (табл. 3.9)?

Відповідність дисертації чинним вимогам.

Дисертація Макарова Олексія Олександровича «Порушення мікроелементного складу крові у пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю та ендотоксикозом на фоні застосування діалітичних технологій лікування» на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.06 – токсикологія є закінченою, самостійною кваліфікаційною науково-дослідною роботою, в якій наведено вирішення актуальної наукової задачі щодо встановлення впливу діалітичних технологій (гемодіаліз, гемодіафільтрація) на характер порушень складу мікроелементів та показники ендотоксемії у пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю. Дисертація оформлена належним чином і віддзеркалює особистий внесок автора в оптимізацію замісної ниркової терапії.

Висновок

З урахуванням актуальності теми, сучасного методичного рівня, достатнього об'єму досліджень з використанням адекватних статистичних методів, що дозволило автору зробити об'єктивні висновки, а також наукової

новизни, практичної значущості основних положень та висновків, дисертація О.О. Макарова відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 р., а її автор заслуговує присудження йому наукового ступеня кандидати медичних наук за спеціальністю 14.03.06 – токсикологія.

Завідувач відділу фармакокінетики
ДУ «Інститут фармакології та токсикології
НАМН України»,
доктор медичних наук, професор,
Заслужений діяч науки і техніки України

В. Д. Лук'янчук

Підпис проф. В.Д. Лук'янчука

Засвідчую: вчений секретар, кандидат фармацевтичних наук

А. А. Царенко