

ВІДГУК

офіційного опонента, професора Гоженка Анатолія Івановича на дисертаційну роботу Яцини Олександра Івановича на тему «Патогенетичні механізми уродинамічних розладів та їх експериментальна фармакотерапія (експериментально-клінічне дослідження)» поданої до спеціалізованої вченої ради Д 55.051.05 при Сумському державному університеті МОН України» на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія

Актуальність теми дисертації.

Проблема нетримання сечі за умов сьогодення не втрачає своєї актуальності, що обумовлено низкою чинників. По-перше, слід відзначити, поступове зростання кількості хворих з цією патологією завдяки її поліетіологічності, складності та комплексності її патогенетичних механізмів, а також її недостатньою діагностикою та неефективністю лікування, в тому числі й оперативного. По-друге, слід визнати, що ми на сьогодні не оперуємо статистичними даними, які здатні виявити масштаб поширеності цієї патології в країні, що також є негативним моментом в аспекті перспектив її профілактики та лікування. По-третє, ключовим моментом методологічної побудови дисертаційної роботи є те, що неефективність терапії хворих з нетриманням сечі є наслідком недостатньої глибини нашого розуміння патогенетичних механізмів цієї патології, із чого дисертант логічно припустив необхідність ретельного вивчення окремих ланок патогенезу нетриманням сечі для розробки нової ефективної схеми фармакокорекції з урахуванням виявлених ланцюгів патогенезу захворювання.

По-третє, вважаю, що при вивченні проблеми розладів сечовипускання маємо гарний приклад формування патологічної дисфункції низки органів і систем регуляції організму, що робить науковий напрямок, обраний для дослідження в даній дисертаційній роботі актуальним для патологічної фізіології, клінічної патологічної фізіології, урології а також низки споріднених клінічних дисциплін.

Дисертант відзначає, що проблема розладів сечовипускання при своєму вирішенні повинна сприйматися в єдиному контексті із дисфункцією органів

малого таза та тазового дна, а також урахування патогенетичного внеску гормональних порушень, враховуючи переважно жіночий контингент хворих. Він стверджує, що особливості перебігу гормональної дисфункції у жінок, пов'язані з віком, дозволяють припускати включення до патогенезу уродинамічних розладів порушень метаболізму сполучної тканини, синтезу оксиду азоту. Він підкреслює, що важливо при такій складній патології вивчити динаміку морфологічних, імунологічних та енергообмінних змін м'язів сечового міхура, уретри, промежини скоротливої здатності їх з тим, щоби дослідити в експерименті ефективність запропонованої ним схеми комплексної патогенетично обґрунтованої фармакокорекції.

Отже, багато питань щодо встановлення патогенетичних механізмів нетримання сечі, динаміки морфологічних, нейромедіаторних, електрофізіологічних, гормональних патобіохімічних корелятив уродинамічних розладів недостатньо досліджені і потребують вдосконалення. Важливо при цьому, що дисертант не зупиняється лише на відокремленні окремих ланцюгів патогенезу, але й вирішує проблему патогенетично спрямованої фармакотерапії нетримання сечі у жінок. Відзначу, що дисертаційна робота О.І. Яцини є актуальною та важливою для патологічної фізіології.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри урології та нефрології Одеського національного медичного університету (ОНМедУ) МОЗ України на тему «Розробка та впровадження інноваційних технологій у діагностиці і лікуванні нейрогенних порушень сечовипускання» (номер державної реєстрації 0117U004737). Дисертант є виконавцем цієї наукової теми.

Наукова новизна дослідження та одержаних результатів.

Наукова новизна дисертаційної роботи полягає в тому, що вперше із застосуванням оригінальної анкети було проведено широкомасштабне соціологічне опитування жіночого населення всієї країни, яке дозволило

визначити. регіональні особливості, встановити відмінності за віком, місцем проживання, а також залежність частоти звертань за медичною допомогою, задоволеність нею та якістю життя від рівня обізнаності та соціальних ознак. На підставі аналізу отриманих результатів при соціологічному опитуванні дисертантом вперше встановлено, що розлади сечовипускання різного типу клінічної вираженості притаманні 52,0 % респонденток.

За даними офіційної статистики уточнена структура поширеності та захворюваності розладів сечовипускання. Автор визначив переважаючі етіологічні чинники нетримання сечі, які реєструвалися у 83% випадків, а саме, - нервово-м'язова дистрофія сечового міхура, стрес-індуковане мимовільне сечовипускання та неуточнене нетримання сечі.

Автором розроблені та запатентовані оригінальні експериментальні моделі гіперактивного сечового міхура та стресового нетримання сечі. Ним доведено їх адекватність відповідному клінічному стану. За умов оригінальних моделей вперше вивчені основні складові сполучнотканинного каркасу тазового дна, стінки сечового міхура, а також виявлені особливості перебудови колагенових волокон, наявність дегенеративних змін в органі-мішені з урахуванням анатомо-функціональної спрямованості дії. Сукупність цих даних дозволила авторові встановити патогенетичні механізми рецидивів стресового нетримання сечі.

Дисертантом вперше встановлена пряма залежність між ступенем тяжкості уродинамічних розладів і тонусом детрузора та зворотня - із місткістю сечового міхура. Експериментально були підтверджені зміни верхніх сечовивідних шляхів при гіперактивному сечовому міхурі, уточнені терміни та характер їх проявів.

Автор вперше дослідив особливості гормонального виснаження у експериментальних тварин. Він визначив, що цей процес проявляється розладами сечовипускання, атрофією сечового міхура, підвищенням його чутливості до пуринергічної стимуляції. Вперше за умов розроблених експериментальних моделей доведена патогенетична значущість процесів формування енергодифіциту за рахунок високоенергетичних фосфатних сполук, що підтверджується виснаженням аденілатної системи АТФ-АДФ-АМФ.

В дисертації вперше встановлено, що підвищений рівень нейрогенних відповідей детрузора обумовлений активацією холінергічного і пуринаергічного компонентів, а також синтезом простаноїдів.

Вперше за допомогою імуногістохімічного аналізу експресії індукцйбельної, ендотеліальної та нейрональної фракцій NO-синтази при експериментальному гіперактивному сечовому міхурі та стресовому нетриманні сечі підтверджено залучення нітратергічних механізмів до патогенезу розладів сечовипускання.

Вперше отримано патогенетичне обґрунтоване підтвердження необхідності включення тестостерону до схем комплексного лікування жінок з урогенітальним синдромом в пре- та постменопаузі.

Теоретичне значення результатів дослідження.

Поглиблені існуючі уявлення про патогенез розладів сечовипускання з точки зору залучення до цього процесу дисбалансу в системах ліпопероксидації та антиоксидантного захисту, гормональних порушень, патоморфологічних та гістохімічних розладів.

Ретельно простежені патоморфологічні зміни сполучнотканинного каркасу тазового дна та стінки сечового міхура в динаміці розвитку уродинамічних порушень за умов оригінальних моделей.

Вперше доведено патогенетичну важливість постійної концентрації тестостерону в крові, перебудови колагеноутворення, нітратергічної ролі оксида азоту, іонних каналів м'язового шару сечового міхура, формування енергодефіциту при нетриманні сечі.

Вперше визначена ефективність окремого та сумісного введення естрадіолу і тестостерону за умов експерименту при гіперактивному сечовому міхурі. Простежено позитивний ефект сумісного введення естрадіолу і тестостерону, який при цьому реалізується за рахунок зниження активності холінергічного компоненту.

Науково обґрунтовано використання кверцетину, мірабегрону, спазмексу, естрадіолу і тестостерону з лікувально-профілактичною метою при стресовому нетриманні сечі.

Експериментально підтверджена патогенетична роль тестостерону, дефіцит якого разом із дефіцитом естрогенів є причиною оксидативного стресу, дисбалансу функціонування системи антиоксидантного захисту, дестабілізацією судинної стінки, ендотеліального ушкодження та порушення мікроциркуляції, що спостерігаються з віком у тканинах сечостатевого органів.

Вперше патогенетично обґрунтовано концептуальні принципи фармакотерапії уродинамічних розладів з диференційованим та персоніфікованим підходами до багатоаспектності їх проявів та ступенем тяжкості.

Практичне значення результатів дослідження.

Розроблено оригінальну анкету для опитування пацієнтів з різновидами нетримання сечі.

У практику охорони здоров'я запроваджено спосіб діагностики анатомо-функціонального стану нирок та сечовивідних шляхів (патент України № 90003). Розроблені та запатентовані оригінальні способи моделювання стресового нетримання сечі (патент України № 127669) та моделювання гіперактивного сечового міхура (патент України № 127670).

Доведено, що розроблені моделі є адекватними відповідним клінічним станам, що об'єктивно підтверджено якісними показниками, і обґрунтовує вивчення морфологічних змін за досліджуваних умов, а в подальшому можуть використовуватися як базові на доклінічному етапі досліджень.

Розроблений спосіб діагностики анатомо-функціонального стану нирок та сечовивідних шляхів (патент України № 90003). Розроблений та запатентований оригінальний пристрій керування профілографом (патент України № 72059).

Дисертант є співавтором двох навчальних посібників – «Клінічна анатомія сечостатевого органів» і «Невідкладна урологія в практиці лікарів хірургічного профілю», а також методичних рекомендацій «Спосіб лікування гіперактивного сечового міхура».

Практична значимість отриманих результатів підтверджується впровадженнями основних положень дисертаційної роботи О.І. Яцини до лікувальної практики ДУ «ПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України» (м. Київ), ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України» та у практику урологічного та гінекологічного відділень міст Києва, Черкас, Херсону, Запоріжжя, Львова та Дніпра. Основні положення та висновки використовуються у навчальному процесі на кафедрах патологічної фізіології 10 вищих навчальних закладів України.

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

Обґрунтованість і достовірність положень, висновків та практичних рекомендацій дисертаційної роботи базується на результатах експериментальної та епідеміологічно-клінічної частин роботи.

Експериментальний розділ роботи було виконано на 470 статевозрілих щурицях лінії Вістар.

В епідеміологічній частині роботи аналізувалися результати анкетування 19094 респонденток із 30.000, які були запропоновано жінкам усіх регіонів України. Додатково до цього 300 жінок постменопаузального віку з різновидами порушень сечовипускання підлягали клінічному обстеженню для діагностики та визначенні особливостей клінічного перебігу уrogenітальних розладів. Загальне число обстежень, експериментальних та клінічних груп, а також груп контролю є достатнім для обґрунтування основних положень та висновків дисертації.

Проведений статистичний аналіз виділених дисертантом експериментальних груп досліджень та груп хворих за основними показниками засвідчує релевантність груп та можливість статистичної оцінки та співставлення отриманих результатів. В дисертаційній роботі використані сучасні загальноприйняті методи статистичної обробки отриманих результатів. До уваги дисертант приймав лише статистично відмінні розбіжності.

Дисертаційна робота викладена на 406 сторінках друкованого тексту і складається з анотації, вступу, семи розділів власних досліджень, висновків, списку використаних джерел (353 найменування, в тому числі 178 – кирилицею та 175 - латиницею) і додатків. Робота ілюстрована 52 таблицями і 71 рисунком.

Наукові положення, висновки і практичні рекомендації впливають із фактичного матеріалу, є обґрунтованими, які логічно завершують роботу, достовірні та мають теоретичне та практичне значення.

Відповідно до мети та завдань дисертаційної роботи опрацьовано її структуру, визначено об'єкт і предмет дослідження, комплекс патофізіологічних, нейрофізіологічних, біохімічних, морфометричних, гістологічних, анатомо-функціональних, імуногістохімічних, лабораторних, інструментальних, апаратних та статистичних методів.

Перший розділ дисертаційної роботи присвячений огляду наукової літератури про патогенетичні механізми та клініко-епідеміологічні аспекти проблеми нетримання сечі. Акцент робиться на важливості системного підходу при дослідженні патогенетичних механізмів уродинамічних розладів, а також важливості відновлення вмісту статевих гормонів в організмі жінок для ефективної фармакокорекції цього патологічного стану. Огляд літератури завершується тим, що дисертант визначає актуальною тему та напрямок проблеми лікування нетримання сечі у жінок.

У **Розділі 2** “Матеріали і методи досліджень” наведено особливості виконання експериментальних досліджень, соціологічного опитування (шляхом анкетування) та клінічних обстежень, патофізіологічні, нейрофізіологічні, біохімічні, морфометричні, гістологічні, анатомо-функціональні, імуногістохімічні, лабораторні, інструментальні та апаратні методи дослідження, а також критерії статистичної оцінки отриманих результатів. Наведені дані по особливостям відтворення моделей гіперактивного сечового міхура та стресового нетримання сечі. Ретельно описані уродинамічні та електроміографічні дослідження у жінок із розладами сечовипускання.

Наведена методика статистичного аналізу отриманих результатів.

Розділ 3 присвячений медико-соціальним аспектам і вивченню клінічних особливостей порушення сечовипускання. Наведені та проаналізовані дані соціологічного опитування, які коректно обраховані статистично. На підставі цього дисертантом визначені регіональні особливості порушень сечовипускання, відмінності за віком та місцем проживання пацієнток, а також залежність частоти звертань за медичною допомогою, задоволеність нею та якістю життя від рівня обізнаності та соціальних ознак.

Наведені дані ретро- та проспективних клінічних обстежень жінок із розладами сечовипускання, що дозволило підтвердити наявність дисфункції м'язів промежини та сфінктерного апарату тазових органів при нетриманні сечі.

В розділі 4 наведені представлені фактичні дані моделювання у щуриць гіперактивного сечового міхура та стресового нетримання сечі, а також динаміку анатомічних та морфо-функціональних змін верхніх сечовивідних шляхів у тварин за експериментальних умов.

Розділ 5 присвячений обґрунтуванню головних етіологічних чинників та патогенетичних механізмів гіперактивного сечового міхура та стресового порушення уродинаміки, які відтворені дисертантом. Продемонстровано перебудову синтезу колагену в стінці сечового міхура з дегенеративними змінами гладких м'язів та порушення міжклітинних зв'язків, що в динаміці кожної з експериментальної моделі спричиняє виснаження адаптаційних можливостей з наступною декомпенсацією та склерозом стінки сечового міхура на пізньому терміні експерименту.

Дисертант робить висновок про експериментальне підтвердження змін у верхніх сечовивідних шляхів за умов моделі гіперактивного сечового міхура, конкретизує терміни та характер їх проявів.

Розділ №6 присвячений вивченню провідних етіологічних чинників та патогенетичних механізмів експериментальних моделей гіперактивного сечового міхура та стресового порушення уродинаміки. Доведено патогенетичну важливість $ВК_{Ca^{2+}}$ каналів за умов досліджуваної патології. Дисертант впевнено доводить патогенетичну роль перебудови (ремоделювання) з дисоціацією,

дезорганізацією та дезінтеграцією м'язових пучків, розволокнення з деформацією оточуючих структур сполучнотканинного каркасу м'язового шару, збільшення незрілих колагенів 3 та 4-го типів на ранніх етапах та 1-го типу на пізніх строках спостереження.

За допомогою імуногістохімічного методу дослідження встановлена патогенетична роль окремих фракцій NO-синтази при експериментальному гіперактивному сечовому міхурі та стресовому нетриманні сечі

Гістохімічні дослідження дозволили визначити залучення інтерстиційних клітин Кахаля та базофільних гранулоцитів у патогенетичні механізми розладів уродинаміки за умов оригінальних експериментальних моделей.

Розділ №7 присвячений дослідженню ефективності фармакокорекції нетримання сечі в експерименті. Доведено ефективність Кверцетину при лікуванні експериментального стресового нетримання сечі, встановлено його високу ефективність в комбінації з тестостероном та естрадіолом, що підтверджувалося стабілізацією функціональної активності базофільних гранулоцитів та кількісного складу інтерстиційних клітин Кахаля за умов досліду. Застосування мірабегрону та спазмексу за модельних умов не виявилось ефективним.

В розділі №8 надано обґрунтування впливу андрогену та естрогену на стан детрузора та м'язів промежини за модельних умов нетримання сечі. Дисертант довів формування у тварин за умов оригінальних моделей уродинамічних розладів гормонального виснаження. Ним впевнено показано найбільш виражений фармакотерапевтичний ефект при сумісному введенні естрадіолу та тестостерону, що сприяло нормалізації нейрогенних скорочень детрузора за рахунок зниження активності холинєргічного компоненту.

Розділ №9 присвячений дослідженню доцільності сумісного застосування андрогену та естрогену в комплексному лікуванні гіперактивного сечового міхура та стресового нетримання сечі у жінок з встановленим гормональним дефіцитом. Встановлено формування вираженого енергетичного дефіциту за рахунок високоенергетичних фосфатних сполук та виснаження аденілатної

системи. При цьому дисертант демонструє, що андроген-естрогенна дія при експериментальному гіперактивному сечовому міхурі проявляє патогенетичну спрямованість протекторного впливу на відновлення енергетичних ресурсів клітин, нормалізуючи всі компоненти аденілатної системи еритроцитів, особливо АТФ.

В розділі №10 описано аналіз та узагальнення отриманих результатів, які продемонстровані схемою протективного впливу досліджуваних фармакологічних препаратів за умов експериментального відтворення моделей гіперактивного сечового міхура та стресового нетримання сечі

Вважаю, що дисертаційна робота описана методично вірно, враховуючи чинні вимоги ДАК МОН України.

Повнота викладу результатів дисертаційного дослідження в опублікованих працях.

За матеріалами дисертаційного дослідження опубліковано 41 наукова праця, зокрема, 25 статей у фахових наукових видання, рекомендованих ДАК МОН України (5 статей у виданнях, які індексуються базою даних SCOPUS та 6 статей в міжнародних виданнях, які внесені до наукометричних баз), 2 статті у вітчизняних наукових журналах та 11 тез доповідей у матеріалах наукових форумів та конференцій за фахом дисертації. Отримано 3 патенти України.

Недоліки автореферату щодо його змісту та оформлення.

В дисертаційній роботі зустрічаються окремі стилістичні помилки та повторення, які не є суттєвими на не впливають на загальну позитивну оцінку всієї роботи в цілому.

В ході рецензування дисертаційної роботи виникли наступні питання.

1. Чи переконані Ви у клінічних перспективах застосування показаної Вами ефективної в експерименті комплексної схеми лікування із застосування естрогенів та андрогенів з метою усунення уродинамічних розладів? Яка Ваша думка стосовно перспектив клінічного застосування цієї схеми, оскільки механізми реалізації дії цих сполук є протилежним?

2. Патологічний вплив якого із досліджуваних Вами чинників – оксидантний стрес, пригнічення активності антиоксидантної системи, надмірне колагеноутворення, стресовий чинник, порушення калієвої провідності у м'язвах тазового дна, підсилення експресії індукцибельної ізоформи NO-синтази, тощо – є первинним в терміновому аспекті формування порушень сечовипускання?

3. Чи виявляли Ви порушення функції нирок у жінок при діагностиці нетримання сечі? В чому це проявлялося? Який уражуючий вплив має формування та/або розвиток запально-деструктивних процесів у нирках на розвиток або перебіг уродинамічних розладів?

Рекомендації щодо використання результатів дослідження у практиці.

Матеріали дисертаційної роботи О.І. Яцини можуть бути рекомендовані для подальшого поглибленого вивчення у навчальній діяльності вищих медичних закладів при викладенні розділів загальної патофізіології, патофізіології нирок та сечовивідної системи.

Клінічна спрямованість висновків дисертаційної роботи в частині розробки комплексної фармакологічної корекції уродинамічних розладів дають підстави рекомендувати результати до практичного використання в роботі урологічних та гінекологічних відділень обласних та міських лікарень.

10. Відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Яцини Олександра Івановича на тему «Патогенетичні механізми уродинамічних розладів та їх експериментальна фармакотерапія (експериментально-клінічне дослідження)» на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія виконана на сучасному науковому та методичному рівні при науковому консультуванні доктора медичних наук професора Вастьянова Руслана Сергійовича, є завершеною, кваліфікованою, самостійною науково-дослідною працею. Отримані нові, обґрунтовані, достовірні результати, сукупність яких містить нове рішення актуальної проблеми сучасної медичної науки.

За актуальністю теми, обсягом досліджень, викладеним матеріалом, обґрунтованістю висновків, науковою новизною і практичним значенням дисертація повністю відповідає вимогам п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року № 567 (зі змінами внесеними згідно з Постановою Кабінету Міністрів №656 від 19.08.2015 р.) стосовно дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук, а її автор Яцина Олександр Івановича заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія.

Офіційний опонент:

Заслужений діяч науки і техніки України,
Директор ДП «Науково-дослідний інститут
медицини транспорту» МОЗ України,
доктор медичних наук, професор

Гоженко А.І.

