

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри патологічної фізіології Національного фармацевтичного університету МОЗ України Кононенко Надії Миколаївни на дисертацію Яцини Олександра Івановича «Патогенетичні механізми уродинамічних розладів та їх експериментальна фармакотерапія (експериментально-клінічне дослідження)», подану до спеціалізованої вченої ради Д 55.051.05 Сумського державного університету МОН України» на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія

Актуальність теми дисертації.

Актуальність наукової теми та напрямку дисертаційної роботи Олександра Івановича Яцини пояснюється великими статистичними показниками реєстрації симптомів мимовільного виділення сечі у жінок, що має залежну від віку спрямованість та спричиняє виражені побутові та соціальні незручності для значного контингенту осіб. Наукові дані, які є у відкритому доступі, переважно результати соціологічних опитувань та ті, які висвітлені в наукових виданнях, свідчать про кричущі показники осіб із розладами сечовипускання – до 100 млн осіб у світі або до 50% жінок віком понад 40 років. Точні дані стосовно розповсюдженості цієї проблеми серед жінок України відсутні, але можна припустити, що в нашій країні від розладів сечовипускання страждають близько 5 млн. жінок. Отже, дисертант акцентує увагу на медичній та соціальній важливості проблеми нетримання сечі, яка обумовлена багатофакторними етіологічними чинниками, складними та взаємообтяжуючими механізмами розвитку, поліморфністю клінічної картини, недосконалою диференціальною діагностикою та недостатньою ефективністю лікування. Якщо до цього додати переважно працездатний вік хворих на різні форми розладів сечовипускання та пов'язані з цим станом порушення якості життя жінок, то зрозуміло, що йдеться про суттєві економічні збитки держави в разі подібного зростання кількості хворих із відзначеною патологією.

Резюмуючи викладене вище, відзначу, що актуальність обраного для наукової роботи напрямку досліджень обумовлена широким спектром чинників, серед яких слід відокремити високі показники реєстрації в пацієнток симптомомплексу нетримання сечі, наявність ускладнень та побутових складнощів при формуванні подібних розладів, а також недостатня ефективність комплексного лікування відзначеного контингенту хворих, яка застосовується теперішнім часом. Цілком істотно припустити, що незадовільна ефективність фармакологічної корекції нетримання сечі є наслідком неостаточних уявлень стосовно механізмів формування вказаної патології, що й спонукало автора наукової роботи до проведення низки експериментально-клінічних спостережень.

Вважаю, що при аналізі актуальності та важливості дисертаційної роботи для медичної науки в цілому та патологічної фізіології, зокрема, слід відокремити наступні три аспекти. Важливим і, першим, вважаю те, що автором дисертації увага сконцентрована на намаганні покращення ефективності лікування значного контингенту хворих з симптомами мимовільного виділення сечі, скарги яких теперішнім часом залишалися без уваги лікарями сімейної медицини, гінекологами та лікарям-урологами через хибну думку про відсутність лікування цієї проблеми взагалі та/або несуттєвість скарг взагалі. По-друге, ретельне дослідження патогенетичних механізмів дисертантом побудовано з точки зору того, що обрана для наукової роботи медична проблема має системний характер. Інакше кажучи, вважаю, що ця наукова робота є вірно побудованою методологічно, що є нечастим явищем для автора – практичного лікаря та вигідно характеризує наукову працю з точки зору ґрунтовності отриманих результатів та їх важливості для патологічної фізіології, клінічної патологічної фізіології, урології та низки споріднених дисциплін. По-третє, мені імпонує комплексність - а саме не лише експериментальна, але ще й клінічна спрямованість – дисертаційної роботи, оскільки в цьому дисертант з перших сторінок підкреслює клінічну важливість наукових даних та основних положень дисертаційної роботи. Щодо

патофізіологічної її спрямованості, відзначу, що автор провів значний масив спостережень на оригінальних моделях уродинамічних розладів та отримав змістовні дані стосовно нових уявлень про патогенетичні механізми нетримання сечі, а також, не зупиняючись на досягнутому, протестував за умов досліду ефективність комплексного лікування за допомогою низки фармакологічних препаратів різноспрямованої дії та довів ефективність окремої схеми фармакологічної корекції. Відокремлений мною третій компонент дисертаційної роботи О.І. Яцини, свідчить про високу теоретичну, а саме – патофізіологічну обізнаність дисертанта, підтверджує високий рівень методологічної побудови дисертаційної роботи та висвітлює перспективи клінічного впровадження її окремих результатів в найближчому майбутньому.

Таким чином, впевнена, що дисертаційна робота, яка захищається, є актуальною та важливою для патологічної фізіології, а також для окремих суміжних клінічних та теоретичних дисциплін, що дозволяє говорити про широкий діапазон та системність отриманих результатів.

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

Дисертаційна робота О.І. Яцини 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).

Здобувач є співвиконавцем зазначеної НДР.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність.

Наукові положення та висновки дисертаційної роботи О.І. Яцини базуються на аналізі результатів експериментального та епідеміологічно-клінічного блоків роботи, що автор пояснює необхідністю медико-соціального обґрунтування поглибленого дослідження та уточнення окремих ланок

механізму розвитку уrogenітальних порушень для розробки патогенетичних принципів фармакологічної корекції.

Клінічна частина роботи подана у вигляді епідеміологічного дослідження, метою якого було вивчення результатів аналітико-синтетичного аналізу соціологічного опитування, за спеціально розробленою анкетною. Дисертант аналізував результати 19094 анкет із 30.000 розданих. В подальшому ретроспективно були вивчені 97 історій хвороб жінок з різними ступенями тяжкості уrogenітальних розладів та 293 історій хвороб жінок постменопаузального віку з різновидами порушень сечовипускання (загалом 390 історій хвороб). В експериментальній частині роботи було задіяно 470 статевозрілих самиць лінії Вістар. Загальне число обстежень, експериментальних та клінічних груп, а також груп контролю є достатнім для обґрунтування основних положень та висновків дисертації.

Адекватна статистична обробка числових даних, яка включала не лише оцінку вірогідності відмінностей середніх величин та їх математичної похибки, але й кореляційний аналіз, підтверджує обґрунтованість висновків дисертації.

Достовірність отриманих даних підтверджена сучасними статистичними методами, а саме параметричним критерієм АНОВА та непараметричним – критерієм Крушквал-Валліса.

Зауважу також, що опосередкованими чинниками, які додатково свідчать на користь обґрунтованості та вірогідності отриманих результатів у дисертації, яка рецензується, є такі: перше – достатнє складне та методологічно коректне підґрунтя дисертаційної роботи, яка має комплексний експериментально-клінічний характер; друге – дисертаційна робота представляє відому фахову одеську патофізіологічну школу; третє – п'ятирічний термін виконання експериментальних, епідеміологічних, клінічних та клініко-лабораторних обстежень та досліджень. Все це унеможливорює методологічні, технічні та системні помилки при виконанні цієї роботи та не викликає сумнівів в достовірності і вірогідності основних наукових положень, розробок і висновків, сформульованих в дисертації і авторефераті.

Наукова новизна отриманих результатів.

Дисертаційна робота є комплексним дослідженням, метою якого є обґрунтування нових підходів до фармакотерапії уродинамічних розладів шляхом урахування нових аспектів патогенезу. Проведені дослідження дозволили авторові отримати принципово нові результати.

Так, автором вперше було проведено популяційне опитування серед дорослого жіночого населення в усіх регіонах країни. Аналізуючи дані соціологічного опитування, дисертантом виявлено, що 52,0 % респонденток мають різновиди розладів сечовипускання; встановлені регіональні особливості, відмінності за віком, місцем проживання, а також залежність частоти звертань за медичною допомогою, задоволеність нею та якістю життя від рівня обізнаності та соціальних ознак.

В дисертації вперше на основі оцінки та аналізу результатів епідеміологічного дослідження була підтверджена наявність дисфункції м'язів промежини і сфінктерного апарату тазових органів у жінок з розладами сечовипускання. При цьому встановлений також причинно-наслідковий зв'язок між прогресуванням атрофічних змін в уrogenітальному тракті та зниженням індексу уретрального опору.

На підставі аналізу результатів клініко-лабораторного обстеження жінок із нетриманням сечі дисертантом вперше виявлено пряму залежність між ступенем тяжкості уродинамічних розладів і тонусом детрузора, а також – зворотно - із місткістю сечового міхура.

Автором розроблено та запатентовано експериментальні моделі гіперактивного сечового міхура та стресового нетримання сечі, за умов були науково підтверджені зміни верхніх сечовивідних шляхів при гіперактивному сечовому міхурі, а також уточнені терміни та характер їх проявів. За умов оригінальних експериментальних моделей були досліджені зміни сполучнотканинного каркасу тазового дна та стінки сечового міхура, а також визначені особливості перебудови колагенових волокон, наявність

дегенеративних змін в органі-мішені. Всі наведені вище фактичні результати послужили підґрунтям для розробки та тестування ефективності методики комплексної фармакологічної корекції виявлених змін при експериментальному відтворенні уродинамічних розладів.

Вперше за умов оригінальних моделей доведено, що гормональне виснаження у експериментальних тварин проявляється розладами сечовипускання, структурними змінами в сечовому міхурі (атрофії), підвищенням його чутливості до пуринергічної стимуляції; до патогенетичних механізмів досліджуваних станів залучені процеси формування енергодифіциту за рахунок високоенергетичних фосфатних сполук, що підтверджується виснаженням аденілатної системи АТФ-АДФ-АМФ.

Теоретичне значення отриманих результатів.

Проведення низки епідеміологічних досліджень, клініко-лабораторних обстежень та експериментальних спостережень з використанням патофізіологічних, нейрофізіологічних, біохімічних, морфометричних, гістологічних, анатомо-функціональних, імуногістохімічних, лабораторних, інструментальних та статистичних методів дослідження дозволило отримати нові дані та поглибити існуючі уявлення стосовно патогенетичних механізмів уродинамічних розладів, що слугувало обґрунтуванням для удосконалення концептуальних принципів їх фармакологічної корекції.

При цьому дисертантом вперше за умов оригінальних моделей імуногістохімічно було підтверджено залучення нітратергічних механізмів до патогенезу розладів виведення сечі нижніми сечовивідними шляхами.

Вперше виявлено, що підвищений рівень нейрогенних відповідей детрузора обумовлений активацією холінергічного і пуринергічного компонентів, а також синтезом простаноїдів.

Дисертантом вперше доведено позитивний ефект кверцетину за умов відтворених моделей гіперактивного сечового міхура та стресового нетримання

сечі. На підставі аналізу значної кількості фактичних даних встановлена висока ефективність сумісного введення кверцетину з тестостероном та естрадіолом.

З теоретичної точки зору автор дисертаційної роботи достатньо коректно визначив патогенетичну роль тестостерону, дефіцит якого разом із дефіцитом естрогенів є причиною оксидативного стресу, дисбалансу між оксидативною агресією та захистом, дестабілізацією судинної стінки, ендотеліального ушкодження та порушення мікроциркуляції, що спостерігаються з віком у тканинах сечостатевих органів.

Важливим вважаю доведену ефективність комплексної фармакотерапії уродинамічних розладів із додатковим включенням до неї тестостерону, оскільки такий результат є патогенетичним обґрунтуванням необхідності та доцільності включення цього фармакологічного препарату до схем комплексного лікування жінок з урогенітальним синдромом в пре- та постменопаузі в якості фізіологічно обумовленої і доцільної гормональної фармакотерапевтичної опції.

Узагальнення отриманих результатів створює передумови щодо розробки нових патогенетично обґрунтованих методів лікувально-профілактичних заходів при симптомокомплексі нетримання сечі та/або порушенні сечопускання, в особливості у жінок в пре- та постменопаузальному віці, шляхом включення до лікувальної схеми фармакологічних препаратів з уропротективною ефективністю та застосуванням тестостерону.

Практичне значення отриманих результатів.

Практичне значення результатів, одержаних в дисертаційному дослідженні, полягає в тому, що встановлені під час роботи окремі ланцюги патогенезу уродинамічних розладів та доведений вплив на них з лікувальною метою розробленої комплексної схеми фармакокорекції дозволив обґрунтувати концептуальні принципи фармакотерапії уродинамічних розладів з диференційованим та персоніфікованим підходами до багатоаспектності їх проявів з урахуванням ступеня їх тяжкості.

У представленому дисертаційному дослідженні розроблені оригінальні способи моделювання стресового нетримання сечі (патент України № 127669) та моделювання гіперактивного сечового міхура (патент України № 127670), які є адекватними відповідним клінічним станам, відповідають вимогам щодо якісних показників при вивченні морфологічних змін за досліджуваних умов і в подальшому можуть використовуватися як базові на доклінічному етапі досліджень.

Дисертантом розроблений спосіб діагностики анатоμο-функціонального стану нирок та сечовивідних шляхів (патент України № 90003), а також оригінальний пристрій керування профілографом, що визначає патентоспроможність наукової роботи та принципову новизну отриманої низки результатів.

Практична значимість отриманих результатів підтверджується впровадженнями основних положень та висновків наукових досліджень О.І. Яцини у практику ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України» (м. Київ), ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», гінекологічного відділення Київської міської клінічної лікарня №9, гінекологічного відділення КНП «ЧПБ «Центр матері та дитини» (м. Черкаси), урологічного та гінекологічного відділень КЗ «Херсонський обласний онкологічний диспансер» Херсонської обласної ради, урологічного відділення КУ «Запорізький обласний клінічний онкологічний диспансер» Запорізької обласної ради, урологічного та гінекологічного відділень КНП «Черкаська обласна лікарня Черкаської обласної ради», уронефрологічного та гінекологічного відділень КНП «Третя міська лікарня Черкаської міської ради», гінекологічного відділення Черкаської Центральної районної лікарні, урологічного відділення КНП Львівської обласної ради «Львівська обласна клінічна лікарня», а також урологічного відділення №1 КЗ «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. Мечникова», а також у навчальний процес на кафедрах фізіології, анатомії людини та загальної та клінічної патологічної фізіології імені В.В. Підвисоцького ОНМедУ, на кафедрах гістології, цитології

та ембріології та патологічної фізіології імені Д.О. Альперна Харківського національного медичного університету, на кафедрі гістології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, на кафедрах урології ФПДО та патологічної фізіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, на кафедрах патологічної фізіології Національного медичного університету (м. Київ), Івано-Франківського національного медичного університету, Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, Дніпропетровської державної медичної академії, Запорізького державного медичного університету та на кафедрі клінічної патофізіології, топографічної анатомії та оперативної хірургії Харківської медичної академії післядипломної освіти, що засвідчують відповідні акти впровадження.

Основні положення дисертаційної роботи викладені та обговорені на V Ювілейному Міжнародному медичному Конгресі «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України» (Київ, 2016), науково-практичній конференції «Актуальні питання сучасної урології, онкології, сексопатології, андрології» (м. Яремче, 2016), 36-му з'їзді міжнародного товариства урологів (Буенос-Айрес, 2016), 6-му міжнародному медичного конгресі «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України» (Київ, 2017), Українсько-Польському симпозиуму «Урологія XXI століття» (Львів, 2017), пре-37-му науковому семінарі з генітоуретральної реконструкції (Лісабон, 2017), 37-му з'їзді міжнародного товариства урологів (Лісабон, 2017), Ювілейній конференції «Урологія. Андрологія. Нефрологія» (Харків, 2017), Українсько-Польському симпозиуму «Урологія XXI століття» (Львів, 2017), 38-му з'їзді міжнародного товариства урологів (Сеул, 2017) науково-практичній конференції з міжнародною участю «Урологія, андрологія, нефрологія – досягнення, проблеми, шляхи вирішення» ((Харків, 2018).

Основний зміст дисертації та його структура.

Дисертаційна робота О.І. Яцини викладена українською мовою і оформлена відповідно офіційних вимог МОН України. Її викладено на 405 сторінках комп'ютерного тексту. Вона складається з анотацій українською та англійською мовами, змісту, переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, результатів власних досліджень, викладених у 7-и розділах, аналізу та узагальнення результатів, висновків, списку використаних літературних джерел, додатків. Робота ілюстрована 52 таблицями і 71 рисунком. Бібліографічний покажчик включає 353 джерела, з них 178 – кирилицею.

У «Вступі» дисертантом визначена актуальність дисертаційної роботи, клінічна та загальнотеоретична важливість наукового дослідження, присвяченого підвищенню ефективності лікування хворих з порушеннями виділення сечі. Автор об'єктивно висвітлює існуючі суперечливі моменти в сучасній патофізіології сечовивідних шляхів, особливо ті, які торкаються системних механізмів формування уродинамічних порушень, особливостей їх фармакологічної корекції. Дисертант логічно обґрунтовує ті позиції, які послужили поштовхом для проведення низки складних наукових (експериментальних та клінічних) досліджень та становлять ґрунт теперішньої дисертаційної роботи.

Чітко формулюється мета роботи, яка полягає у дослідженні патогенетичних механізмів уродинамічних розладів та розробці нових підходів до їх фармакотерапії, а також вісім конкретних задач, вирішення яких забезпечить, на думку автора, досягнення цієї мети.

У «Вступі» також характеризується наукова новизна і практичне значення отриманих результатів та особистий внесок дисертанта у виконання та узагальнення результатів досліджень.

В першому розділі роботи – огляді літератури, який має чотири підрозділи, – наведені дані численних наукових джерел стосовно патогенетичних механізмів уродинамічних розладів у жінок з клінічної та

клініко-епідемологічної точки зору. Спочатку автор увагу повертає до медико-соціальних аспектів наукової проблеми, яку вирішує. Особлива увага приділяється патогенетичним аспектам розладів сечовипускання, на підставі ретельного аналізу яких ним наводяться дані щодо методів їх діагностики та принципів лікування з акцентом на існуючі недосконалості у профілактично-лікувальних мироприємствах при симптомокомплексі нетримання сечі.

Підсумовуючи, автор обґрунтовує актуальність системного підходу при вивченні особливостей механізмів розвитку уродинамічних порушень у жінок у віковому аспекті задля перспектив розробки на цій підставі основних принципів комплексної патогенетично обґрунтованої корекції порушень сечовиділення.

Дисертант акцентує увагу на недостатній дослідженості питання формування дисгормоногенеза у жінок, визначенню корелятивного зв'язку уродинамічних порушень з віком пацієнток, а також характеристики і взаємозв'язку його із функцією накопичення та евакуації сечі. Таким чином, автор приводить до логічного висновку щодо доцільності тестування за експериментальних умов ефективності схеми фармакорекції уродинамічних порушень з додаванням до схеми препаратів гормональної дії.

Автор закінчує огляд літератури висновком про те, що проблема лікування жінок з нетриманням сечі та/або порушенням сечовипускання залишається актуальною і далека від вирішення. З цього він переходить до логічної посилки власних спроб дослідження окремих механізмів формування обраної для наукової роботи патології, коректно визначаючи необхідність системного підходу для всебічного визначення патогенетичних механізмів уродинамічних розладів.

У цілому, огляд свідчить про компетентність автора у розглянутих питаннях. Він написаний достатньо стисло, проте в той же час в ньому наведені численні дані різноманітних досліджень вітчизняних та зарубіжних авторів, які дисертант критично аналізує та висвітлює власне ставлення до проблеми, яка розглядається.

В другому розділі дисертаційної роботи “Матеріали і методи досліджень” наведені дизайн виконання експериментально-клінічних досліджень, основні застосовані патофізіологічні методики дослідження (для відтворення експериментальних моделей порушення сечовипускання), особливості анкетування (для проведення соціологічного опитування з визначенням провідних скарг, клінічних, вікових, побутових та інших особливостей перебігу порушень сечовиділення), нейрофізіологічні (для вивчення скоротливої активності ізольованих препаратів та ізольованих гладеньком’язових клітин детрузора експериментальних тварин, а також провідності іонних каналів, переважно калієвих, та щільності калієвого струму у м’язах стінки сечового міхура), біохімічні (для проведення біохімічного аналізу тканини сечового міхура, оцінки вираженості в ньому процесів ліпопероксидації та антирадикального захисту, визначенню вмісту енерговмісних сполук, тощо), морфометричні (для виміри товщини базальної мембрани проксимальних каналців нефронів), гістологічні (для оцінки динаміки зміни колагенуотворення за умов експериментальних моделей порушень сечовипускання), анатомо-функціональні (для оцінки функціональної активності нирок та верхніх сечовивідних шляхів та ступеня їх ураження у експериментальних тварин із змодельованою патологією гіперактивного сечового міхура та стресового нетримання сечі, а також для дослідження в них відновних процесів після фармакокорекції), імуногістохімічні (для визначення експресії різних ізоформ NO-синтази, вмісту інтерстиційних клітин Кахала в динаміці відтвореної патології виділення сечі у експериментальних тварин), лабораторні (для оцінки функціональної активності стану верхніх сечових шляхів у жінок в клінічних умовах), інструментальні (уродинамічні та електроміографічні дослідження у жінок із розладами сечовипускання) та статистичні (для обробки отриманих цифрових даних).

В цьому розділ відокремлено 5 підрозділів, причому відокремленими є підрозділи із характеристикою оригінальних моделей гіперактивного сечового

міхура та стресового нетримання сечі у щурів, а також дисертантом ретельно наведені особливості виконання всіх задекларованих різновидів досліджень.

Зважаючи на складність поставлених завдань наукової роботи, складові її частини були виконані на різних базах – Одеському національному медичному університеті, Національному інституті хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова НАМН України, Інституті мікробіології та вірусології імені Д.К. Заболотного НАН України та в Інституті фармакології та токсикології НАМН України.

Наприкінці другого розділу прискіпливо методи статистичного аналізу отриманих результатів.

Третій розділ дисертаційної роботи присвячений аналізу результатів соціологічного опитування жінок із розладами сечовипускання за даними оригінальних анкет, які були розповсюджені по всім областям країни. В цьому розділі автор на підставі численного фактичного матеріалу, який гарно обчислений статистично, наводить основні дані стосовно розподілу респондентом за територією, за віком, за соціальним та побутовими ознаками. Наводяться абсолютні дані щодо розподілу випадків нетримання сечі у жіночого населення України за всіма регіонами, містом Київ та в цілому по країні.

В подальшому автор ретельно аналізує отримані анкетні дані серед жінок з розладами сечовипускання та описує результати відповідно віку жінок, їх місця проживання, соціального стану, а також за сумісними обраними показниками, наприклад, із урахуванням віку жінок, тривалістю нетримання сечі та із урахуванням місця проживання, тощо. Попередні висновки за цим підрозділом дисертант наводить такі, які свідчать про переважну абсолютну частоту формування розладів сечовипускання у жінок віком 40-49 років незалежно від місця проживання. Але вже віковий розподіл респондентом, які відмічають епізоди нетримання сечі свідчить про ймовірний внесок у його розвиток естрогенної недостатності. Автор відзначає, що отримані та проаналізовані ним фактичні дані мають сприяти створенню потужної бази

освітньо-інформаційних програм з метою донесення необхідних знань до населення, що, безумовно, покращить ситуацію зі зверненням жінок за медичною допомогою. Отже, зауважу, що цінність цієї частини дисертаційної роботи заключна у тому, що автор «з цифрами у долонях» доводить медичну та соціальну важливість обраної теми наукової роботи, з чого далі витікає її експериментальна – патофізіологічна – важливість.

У другому підрозділі цієї частини роботи автор наводить дані комбінованих уродинамічних та електрофізіологічних (дослідження активності м'язової системи тазового дна) обстежень жінок із нетриманням сечі, що дозволило йому констатувати формування у переважної більшості хворих порушень резервуарної функції сечового міхура, частіше пов'язаної зі зниженням середнього ефективного об'єму сечового міхура, частих позивів до сечовипускання, наявності імперативних сечовипускань та епізодів нетримання сечі.

Третій розділ роботи дисертант закінчує висновками, в яких висвітлює основні положення, отримані з наведеного фактичного матеріалу. Всі вони конкретизують проаналізовані результати соціологічного опитування та свідчать про уточнення даних стосовно патогенетичних механізмів уродинамічних розладів з точки зору патогенетичної значущості наростання атрофічних змін в уrogenітальному тракті жінок із стресовим нетриманням сечі та зниження індексу уретрального опору.

В четвертому розділі роботи автор наводить вичерпні фактичні дані стосовно особливостей відтворення експериментальних моделей гіперактивного сечового міхура та стресового нетримання сечі. В цьому розділі автор виділив 3 підрозділи, кожен з яких містить значні масиви фактичних даних, присвячених динаміці показників, які висвітлюють динаміку зміни синтезу сполучнотканинного каркасу оболонки сечового міхура, новоутворення судин, анатомічних та морфо-функціональні зміни верхніх сечовивідних шляхів за умов оригінальних моделей. Динаміка зміна вмісту вищевказаних компонентів дисертантом розглядалася як додаткові кореляти адекватності

розроблених моделей відповідним клінічним станам та, якщо виходити на системний аналітичний рівень, докази формування системної дизрегуляції або патологічної дезадаптації за умов відтворених експериментальних моделей.

П'ятий розділ присвячений дослідженню етіологічних чинників та їх взаємозв'язку з патогенетичними механізмами за умов оригінальних експериментальних моделей. На початку дисертант доводить, що за вказаних експериментальних умов основні патоморфологічні зміни в стінці сечового міхура проявлялися структурною перебудовою (ремоделюванням) з дисоціацією, дезорганізацією та дезінтеграцією м'язових пучків, послабленням або посиленням фуксинофілії та розволокненням з деформацією оточуючих структур сполучнотканинного каркасу м'язового шару, збільшенням незрілих колагенів 3 та 4-го типів на ранніх етапах, та 1-го типу на пізніх строках спостереження.

На підставі аналізу значного фактичного матеріалу, який був отриманий зі допомогою імуногістохімічного методика, дисертантом сформульовані основні концептуальні висновки щодо патогенетичної значущості фракцій NO-синтази при експериментальному гіперактивному сечовому міхурі та стресовому нетриманні сечі, що підтверджує одну із провідних патогенетичних ролей нітратергічної нейроредачі при формуванні розладів у нижніх сечовивідних шляхах.

В подальшому дисертант наголошує, що те, що у патогенетичні механізми уродинамічних розладів залучені інтерстиційні клітини Кахаля та базофільні гранулоцити, а також порушення калієвого струму крізь відповідні іонні канали гладеньком'язових клітин сечового міхура. При цьому автор роботи впевнений щодо патогенетичної значущості кальцій-чутливих калієвих каналів великої провідності за умов досліджуваної патології верхніх сечовивідних шляхів в експерименті.

В кінці розділу дисертант наводить низку висновків, аналіз яких дозволяє зробити інтегроване ствердження стосовно різноплановості ланцюгів патогенезу уродинамічних розладів, але сукупно це підтверджує початкове припущення автора стосовно ймовірних системних розладів в організмі при

порушенні процесів сечовипускання. Значна кількість застосованих дисертантом методик, які дозволила впевнено стверджувати формування патологічної дезінтеграції систем за умов двох застосованих моделей, є найважливішим проміжним «патогенетичним» висновком, який, безумовно, є підґрунтям подальших серій експериментальних досліджень, присвячених розробці їх комплексної патогенетично обґрунтованої фармакокорекції.

Чотири останніх розділи дисертаційної роботи О.І. Яцини - шостий, сьомий, восьмий та дев'ятий – присвячені прискіпливому вивченню складу та ефективності комплексної методики фармакокорекції уродинамічних розладів. Дисертант це робить за умов двох оригінальних моделей.

За умов моделі гіперактивного сечового міхура здійснювали роздільне та сумісне введення мірабегрону, спазмексу, кверцетину, тестостерону та естрадіолу, при цьому виділяли 17 груп експериментальних тварин. За умов моделі стресового нетримання сечі здійснювали роздільне та сумісне введення кверцетину, тестостерону та естрадіолу, при цьому виділяли 7 груп експериментальних тварин. Критеріями ефективності застосованих способів фармакотерапії та вибору найефективних фармакологічних препаратів або їх комбінацій були вивчені та детально наведені раніше морфологічні, імуногістохімічні, електрофізіологічні, біохімічні та інші показники.

Аналізуючи значний масив даних експериментальних досліджень, дисертант висловлює ймовірні механізми реалізації уропротективних ефектів кожного з препаратів за умов двох розроблених експериментальних моделей. Так, за умов моделі гіперактивного сечового міхура найефективним виявився кверцетин, який нормалізував амплітуду нейрогенних скоротливих реакцій детрузора за рахунок зменшення внеску холінергічного компоненту в регуляцію нейрогенних скорочень на тлі підвищення чутливості гладеньких м'язів до ацетилхоліну.

При стресовому нетриманні сечі також підтверджено позитивний ефект кверцетину, що суттєво зростає в комбінації з тестостероном та естрадіолом.

Дисертант констатує наявні фактичні дані, які впевнено доводять існування концепції синергічної взаємодії тестостерону із естрогенами, яка проявляється у вигляді стабілізації гладком'язових структур стінок сечового міхура та уретри, пригніченням надлишкового синтезу колагену, фіброзу та склерозу, відновленням еластичного тону оболонок сечового міхура та нормалізацією нейрогенних скорочень детрузора за рахунок зниження активності холінергічного компонента.

Наприкінці дисертант висловлює перспективність комбінованої корекції розладів сечовипускання засобами різнопланового механізму дії, а саме композиції статевих гормонів з біофлавоноїдами.

Аналіз та обговорення отриманих результатів чітко структуровано, проводиться з використанням власних результатів, які порівнюються та співставляються з відомими даними. В цьому розділі для кращого розуміння механізмів реалізації захисної дії окремих препаратів та їх комбінацій наведена схема у вигляді рисунка.

Дев'ять висновків дисертації чітко сформульовані. Їх зміст повністю підтверджується фактичним матеріалом, одержаним автором. Висновки повною мірою відображають результати проведених досліджень, розкривають мету дисертаційної роботи та відповідають поставленим завданням наукового дослідження.

Список літератури оформлений відповідно до вимог Національного стандарту України ДСТУ 8302:2015 «Інформація та документація. Бібліографічне посилання. Загальні положення та правила складання». Більшість літератури є сучасними.

Таким чином, загальний аналіз побудови дисертації свідчить, що наукова робота О.І. Яцини побудована методологічно вірно, ґрунтується на дослідженні достатньої кількості матеріалу, що дозволяє зробити статистично достовірні та коректні висновки.

Повнота викладу наукових положень дисертації в опублікованих працях.

За темою дисертації опубліковано 41 друкована робота, в яких повністю відображається зміст проведених досліджень.

Слід відзначити те, що у співавторстві опубліковані 25 статей (у тому числі 5 статей в наукометричних виданнях, які індексуються базою даних SCOPUS, 6 статей у наукових фахових виданнях, рекомендованих ДАК МОН України, та 2 статті у вітчизняних наукових журналах. За темою дисертаційних досліджень надруковані 11 тез доповідей. В активі дисертанта 3 патенти України на винахід.

Дисертант є також співавтором двох навчальних посібників (Горовий В.І. та співавт. Клінічна анатомія сечостатевих органів. – Вінниця : ТОВ «Нілан-ЛТД», 2016. – 640 с.; Горовий В.І. та співавт. Невідкладна урологія в практиці лікарів хірургічного профілю. – Вінниця : ТВОРИ, 2018. – 824 с.) та методичних рекомендацій «Спосіб лікування гіперактивного сечового міхура» (Одеса : Одеський національний медичний університет, 2016. – 15 с.).

Результати й основні наукові положення дисертації повністю висвітлені у наукових працях.

Ідентичність змісту автореферату й основних положень дисертації.

Дисертаційна робота та автореферат написані у науковому стилі. Оформлення автореферату та дисертації відповідає вимогам наказу МОН України №40 від 12.01.17 р. Автореферат відповідає тексту дисертації.

Зауваження, що стосуються оформлення і змісту дисертації та автореферату.

Разом з загальною позитивною оцінкою роботи слід відмітити деякі зауваження та пропозиції:

1. Краще буде називати препарат кверцетином, ніж квертином. В дисертації зустрічається вживання прикметників «інтерстиційні» та «інтерстиціальні» при характеристиці клітин Кахаля.

2. Рисунки 3.1, 3.2, 3.3 та подібні, на мою думку є лише інформативними, тому краще було визначити в них наявність статистичної вірогідності у поданих даних.

3. Таблиці 2.1 та 2.2 є достатньо великими та складними для розуміння, тому доцільно було би їх розбити на менші за об'ємом.

4. Є поодинокі граматичні та стилістичні помилки.

Проте, вказані зауваження та пропозиції не мають принципового характеру, не зменшують науково-практичного значення роботи та не впливають на позитивну оцінку дисертаційної роботи Яцини О.І.

Крім того, хотілось би почути думку дисертанта на запитання, що виникли у процесі рецензування:

Крім того, хотілось би почути думку дисертанта на наступні питання

1. Чому в експериментальній частині роботи для корекції порушень сечовипускання Ви обрали саме мірабегрон та кверцетин? Які механізми їх уропротекторної дії Ви встановили?

2. Поясніть необхідність додаткового застосування гормональних препаратів у складі комплексного лікування при нетриманні сечі.

3. Як Ви можете пояснити трактовку власних результатів та проведення в цілому дисертаційних досліджень з метою підвищення ефективності комплексного патогенетично обґрунтованого лікування в тому числі і нетримання сечі та відсутність такого діагнозу «нетримання сечі» у МКХ-10?

4. Яка практична значимість Вашої дисертаційної роботи? Що можна впровадити в практичну діяльність, не очікуючи затвердження клінічного протоколу по запропонованій та доведеній Вами методиці?

Відповідність дисертації обраній спеціальності, профілю спеціалізованої вченої ради та вимогам МОН України.

Дисертація Яцини Олександра Івановича «Патогенетичні механізми уродинамічних розладів та їх експериментальна фармакотерапія (експериментально-клінічне дослідження)», яка представлена на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук, є закінченою, самостійно виконаною працею, у якій вирішено актуальну наукову проблему, що полягає у підвищенні ефективності комплексного патогенетично обґрунтованого

лікування хворих з уродинамічними розладами на підставі ретельного дослідження їх патогенетичних механізмів.

Тема дисертації є актуальною, а науковий напрям досліджень – оригінальним. Автор застосував сучасні методи наукового дослідження, які є адекватними та достатніми для вирішенню поставлених у роботі задач. Проведено великий об'єм експериментальних досліджень та клінічних обстежень, які дозволили отримати важливі нові, науково обґрунтовані результати.

Все це дозволяє зробити висновок, що дисертаційна робота «Патогенетичні механізми уродинамічних розладів та їх експериментальна фармакотерапія (експериментально-клінічне дослідження)» відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07. 2013 р. (зі змінами), а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія.

Офіційний опонент:

завідувач кафедри патологічної фізіології

Національного фармацевтичного

університету МОЗ України,

доктор медичних наук, професор


Н.М. Кононенко

Підпис Н.М. Кононенко ЗАСВІДЧУЮ:

Начальник відділу кадрів


З.Ф. Подстрелова

