

## ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Яцини Олександра Івановича «Патогенетичні механізми уродинамічних розладів та їх експериментальна фармакотерапія (експериментально-клінічне дослідження)», представлену до офіційного захисту в спеціалізовану вчену раду Д 55.051.05 при Сумському державному університеті на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія

**Актуальність обраної теми.** Розлади сечовипускання – це проблема, з якою зустрічається величезна кількість населення, переважно жіночої статі, хоча й чоловіки страждають від них, зокрема при аденомі передміхурової залози. Натомість нетримання сечі набагато частіше має місце у жінок, перш за все, у постменопаузальному періоді життя. Воно є розповсюдженим проявом, урогенітальних ускладнень і значно погіршує якість життя. Загальновизнано, що основною патогенетичною ланкою цих ускладнень є дефіцит естрогенів через вікову інволюцію оваріальних фолікулів, де синтезуються естрадіол і естрон. Однак патогенез уродинамічних розладів набагато складніший і потребує подальших досліджень на системному, органному і клітинно-молекулярному рівнях. Зокрема це стосується і патогенетичної ролі тестостерону, про що свідчить сучасний тренд застосування препаратів андрогенів для покращання загального фізичного і психоемоційного стану у жінок у постменопаузі.

Щодо ситуації зі захворюваністю в Україні, то реальна розповсюдженість такого патологічного стану як уродинамічні розлади у жінок залишалася невідомою і потребувала спеціального епідеміологічного дослідження, яке б мало показати дійсну актуальність проблеми.

Ці міркування були взяті до уваги при обранні здобувачем теми дисертаційної роботи. Її актуальність зумовлена необхідністю поглиблення сучасних уявлень про патогенез нетримання сечі у жінок стресової етіології та за гіперактивного сечового міхура, а також оптимізації сучасних методів лікування цього патологічного стану.

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність і новизна, повнота їх викладу в опублікованих працях та авторефераті.**

Загальний аналіз дисертаційної роботи свідчить, що завдяки правильно сформульованим задачам дослідження, його дизайну, застосованим сучасним і адекватним методикам, творчому підходу до реалізації задач здобувач досяг поставленої мети. У результаті виконання отримано науково обґрунтовані нові дані, які мають не лише суто теоретичне значення, але й вказують на шляхи вдосконалення лікування нетримання сечі.

Основні наукові положення, висновки і практичні рекомендації, які містить дисертаційна робота О.І.Яцини, аргументовано результатами численних експериментів з використанням великого спектру сучасних методів від морфологічних (гістологічних, імуногістохімічних, морфометричних) до біохімічних і клітинно-молекулярних. Такий комплексний підхід разом зі статистичним обробленням отриманих даних значно посилює обґрунтованість висновків.

В якості позитиву доцільно відзначити широке обговорення матеріалів дисертації на наукових форумах різного рівня – від національного до міжнародного за кордоном, а також публікації у фахових журналах клінічного та експериментального профілю, у тому числі таких, що цитуються в наукометричних ресурсах Scopus та ін. На загал дисертантом опубліковано 44 наукові роботи, в т. ч. 27 статей у журналах, рекомендованих МОН України, з них 5 у індексованих базі даних Scopus, 6 – у міжнародних виданнях. О.І. Яцина є автором 3-ох патентів України на винахід, а також методичних рекомендацій і двох підручників (у співавторстві).

Автореферат і публікації автора роботи повно віддзеркалюють основний зміст дисертації.

Висновки базуються на вірогідних результатах власних досліджень здобувача, вони відповідають меті і задачам роботи, характеризуються новизною.

**Новизна** результатів роботи, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації є очевидною. У прагненні виявити реальний стан із поширеністю розладів сечовипускання у дорослого жіночого населення України і, отже, актуальність дослідження патогенетичних аспектів і оптимізації лікування цієї патології, дисертант вперше, використовуючи дані офіційної статистики МОЗ України і масштабне власне анкетування жіночого населення всіх регіонів країни, показав, що розлади сечовипускання зустрічаються у 52 % жінок.

Об'єктивізовано наявність дисфункції м'язів промежини і сфінктерного апарату тазових органів у жінок, нервово-м'язова дистрофія сечового міхура, стресовий характер нетримання сечі.

Автор дисертації створив оригінальні експериментальні моделі гіперактивного сечового міхура та стресового нетримання сечі. У дослідних щурів він схарактеризував морфологічні особливості сполучнотканинного каркасу стінки сечового міхура та особливості перебудови колагенових волокон. Встановлена пряма лінійна залежність між ступенем тяжкості урогенітальних розладів і тонусом детрузора та зворотня - із місткістю сечового міхура.

Новими і важливими для аналізу патогенетичних механізмів уродинамічних розладів є отримані на експериментальних моделях на самицях щурів дані здобувача про залучення процесів формування енергодифіциту за рахунок високоенергетичних фосфатних сполук, що підтверджується виснаженням аденілатної системи АТФ-АДФ-АМФ. Встановлено також, що

підвищений рівень нейрогенних відповідей детрузора зумовлений активацією холінергічного і пуринаргічного компонентів, а також активацією синтезу простаноїдів. Досягти ослаблення холінергічної стимуляції детрузора у дослідних тварин О.І.Яцині вдалося шляхом введення препаратів естрадіолу та/або тестостерону. Вперше отримано важливі докази участі індуцибельної, ендотеліальної та нейрональної фракцій NO-синтази при гіперактивному сечовому міхурі та стресовому нетриманні сечі у дослідних щурів.

О.І.Яцина експериментально довів терапевтичну ефективність біофлавоноїду кверцетину при гіперактивному сечовому міхурі та стресовому нетриманні сечі у дослідних щурів як при окремому введенні, так і в поєднанні з тестостероном та естрадіолом. В експериментальній терапії застосовано також мірабегрон – селективний агоніст бета3-адренорецепторів. Об'єктивним свідченням позитивного ефекту було збільшення і нормалізація експресії NO-синтаз в інтерстиціальних клітинах стінки сечового міхура.

**Теоретичне та практичне значення результатів дослідження.** Теоретичне значення роботи О.І.Яцини полягає у вирішенні проблеми патогенезу нетримання сечі при гіперактивному сечовому міхурі, розкритті нейрогенних, стресогенних, енергетичних та інших механізмів цього патологічного стану як одного з проявів урогенітальних розладів.

Дисертант запропонував і експериментально обґрунтував концепцію фармакотерапії уродинамічних розладів зі застосуванням препаратів статевих гормонів і кверцетину. Він є автором патентів на спосіб діагностики, експериментальні моделі уродинамічних розладів, удосконалений пристрій, який застосовується в урологічній практиці.

Результати роботи використовують як в навчальному процесі в медичних вишах, так і в урологічних клініках.

Нижче наведено найсуттєвіші моменти змісту дисертаційної роботи.

### **Структура і зміст дисертації**

Дисертаційна робота Яцини О.І. побудована згідно вимог МОН України, викладена українською мовою. Вона складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, 7 розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів, висновків, списку використаних джерел, додатків. Робота ілюстрована 52 таблицями і 71 рисунком. Бібліографічний покажчик включає 353 джерела, з них 178 – кирилицею.

Рисунки і таблиці відзначаються інформативністю та якістю. Особливо слід відзначити високу якість фотографій морфологічних препаратів, зроблених зі застосуванням різних методів фарбування, в тому числі й імуногістохімічних препаратів.

У «Вступі» дисертантом визначена загальнотеоретична важливість наукового дослідження патогенетичних механізмів урогенітальних розладів у жінок. Дисертант переконує, що проблема розладів сечовипускання визнана в усьому світі однією із найважливіших та найскладніших, що відповідає дійсності. За таких умов при своєму вирішенні обрана для наукового дослідження проблема має розглядатися в єдиному контексті зі дисфункцією

органів малого тазу та тазового дна, тобто мати системний та інтегрований підхід щодо її вирішення. Автор об'єктивно висвітлює існуючі суперечливі моменти в сучасній патофізіології сечовивідних шляхів, особливо ті, які торкаються різних аспектів недослідженої взаємодії нервової та ендокринної регуляції процесів сечовипускання. Дисертант логічно обґрунтовує ті позиції, які послужили поштовхом для виконання дисертаційної роботи.

Чітко формулюється мета роботи, яка полягає у вивченні патогенетичних механізмів уродинамічних розладів за умов експерименту на оригінальних моделях та обґрунтуванні 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 патофізіологічних механізмів та клініко-епідеміологічних аспектів формування уродинамічних розладів у жінок. Спочатку автор звертає увагу на медико-соціальні складові загальної проблеми розладів сечовипускання у жінок. Особлива увага приділяється епідеміологічним даним, анатомічним особливостям сечовивідних шляхів, перебігу захворювання, соціальним та особистим «внескам» у формування обраної для наукового дослідження патології. При викладанні матеріалів першого підрозділу автор послідовно проводить лінію щодо соціальної, додатково до медичної, важливості, цієї патології серед жінок країни, що вимагає негайних заходів, спрямованих на розробку системного підходу до вирішення проблеми забезпечення вказаного контингенту жінок якісною, ефективною медичною допомогою.

У другому підрозділі автором всебічно розглянуті основні патогенетичні аспекти розладів сечовипускання. Дисертант акцентує увагу на неостаточно вивчених механізмах розвитку уродинамічних порушень в жінок. Говорить про те, що з'являються можливості поглибленого вивчення морфофункціональних, ультраструктурних змін детрузора та сфінктерного апарата, результати яких мотивують в свою чергу більш складні ідеї стосовно функціонування і регуляції сечовипускання. Автор впевнено доводить складність та багатобічність патогенезу уrogenітальних порушень у жінок, що потребує ретельного його вивчення та уточнення особливостей.

Автор резюмує, що в аспекті теми даного дослідження недостатньо досліджена роль статевих гормонів. Потребують подальшого поглибленого вивчення результати клінічних, експериментальних досліджень щодо підтвердження ефективності замісної терапії андрогенами при нетриманні сечі у жінок перименопаузального віку. При цьому не визначені межі безпеки при тривалому їх лікуванні андрогенами, відсутні алгоритми їх призначення при різній гінекологічній патології, що додає даній тематиці актуальності та значного науково-практичного інтересу.

У третьому підрозділі огляду літератури наведені дані про особливості діагностики розладів сечовипускання. Дисертант відзначає наявність в інформаційних ресурсах значної кількості робіт, в яких містяться розроблені алгоритми діагностики розладів сечовипускання у жінок, проте їх аналіз свідчить, що за суттю вони мало відрізняються, оскільки побудовані на основі класичних підходів до діагностичного процесу. Автор резюмує, що складність патогенезу, полінозологічність та комплексність проблеми розвитку нетримання сечі обумовлює труднощі, які виникають при диференціальній діагностиці її форм, не дивлячись на начебто простоту по факту наявності патології. За його думкою, відмічається важливість системного підходу, комплексного принципу при розробленні індивідуального плану обстеження, оскільки тактика вибору лікування залежить від результату виявлення істинної форми.

Останній підрозділ огляду літератури присвячений основним принципам лікування розладів сечовипускання. В ньому дисертант виходить з позиції, що лікування нетримання сечі у жінок продовжує залишатись до кінця не вирішеною задачею і представляє окремий аспект загальної проблеми надання медичної допомоги контингенту. Він констатує, що актуальними є питання медикаментозної терапії, особливо з появою удосконалених форм та нових лікарських засобів, фармакологічна дія яких спрямована на відновлення нормального сечовипускання чи, принаймні, суттєвого покращення ситуації за допомогою поліпшення якості життя. Дисертант відзначає, що вирішення окреслених питань лежить у площині поєднаних експериментальних і клінічних досліджень.

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 та методи дослідження" наведені дизайн виконання експериментально-клінічних спостережень, клініко-лабораторні, уродинамічні та електроміографічні методи дослідження хворих з розладами сечовипускання, основні патофізіологічні методики дослідження, особливості авторських моделей гіперактивного сечового міхура та стресового нетримання сечі у щурів та дизайн організації наукової роботи на експериментальних моделях. Описана методика морфометричної, морфологічної, анатомо-функціональної, імуногістохімічної, електрофізіологічної, біохімічної оцінки показників функціонування сечового міхура у тварин.

Методичне забезпечення роботи заслуговує на особливо позитивну оцінку. Без перебільшення, вражає різноманітність застосованих методів. До проведення дослідів на щурах задіяно навіть магніто-резонансну томографію, що є досить «екзотичним» для сучасних досліджень, принаймні в Україні. Важливу інформацію отримано при дослідженні калієвих струмів

гладеньком'язових клітин стінки сечового міхура. Враховуючи щільний зв'язок між гіперактивним сечовим міхуром і станом нирок в цілому, нефронів і сечоводів, досліджено морфофункціональні характеристики цих структур. Не менш важливим виявилось застосування методів оцінки експресії ізоформ NO-синтази – нейрональної, ендотеліальної та індуцибельної, а також енергетичних ресурсів у вигляді нуклеотидфосфатів. Інформативними виявилися й інструментальні методики – цистотонетрія, флоуметрія тощо. Окремий блок методик стосувався клініко-функціональних обстежень жінок з нетриманням сечі. Зіставлення клінічних та експериментальних даних є своєрідною родзинкою дисертації, що не так вже й часто зустрічається в патофізіологічних дослідженнях.

Прискіпливо описані особливості статистичного аналізу отриманих результатів.

Третій розділ дисертаційної роботи присвячений дослідженню медико-соціальних аспектів та особливостей клінічного перебігу порушення сечовипускання. В окремих його підрозділах автор на підставі численного фактичного матеріалу, який гарно обчислений статистично, наводить основні характеристики розладів сечовипускання та ознак нетримання сечі у жінок за результатами масштабного епідемологічного дослідження в межах країни. Окремо розглянуті випадки нетримання сечі в жінок по всіх регіонах країни, місту Київ та в цілому по країні.

Дисертантом проаналізовані в порівняльному аспекті вперше отримані відомості за даними офіційної статистичної звітності та популяційного соціологічного дослідження стосовно поширеності розладів сечовипускання серед жіночого населення України. Вони розкрили низку проблемних питань, що потребують серйозних системних підходів. Суттєва розбіжність об'єктивної та суб'єктивної інформації, особливості територіального розподілу кількості зареєстрованих хворих та опитуваних, які підтвердили наявність нетримання сечі, є очікуваною з огляду на перший крок до вивчення стану проблеми в Україні.

У другому підрозділі дисертантом подані результати функціональних досліджень, які відображають стан уродинаміки нижніх сечових шляхів у жінок в постменопаузі. В цьому підрозділі автором наведено значний за об'ємом матеріал, який стосується динаміки змін клініко-лабораторних показників, які в сукупності характеризують функціональну активність нижніх сечовивідних шляхів у жінок. При уродинамічному дослідженні 97 хворих з нетриманням сечі у постменопаузі встановлено, що зі збільшенням ступеня тяжкості урогенітальних розладів тонус детрузора помітно знижується одночасно зі збільшенням максимальної місткості сечового міхура. Здобувачем простежена пряма лінійна залежність між ступенем тяжкості урогенітальних розладів та тонусом детрузора та зворотня - із місткістю сечового міхура. Отримано електроміографічне підтвердження наявності дисфункції м'язів промежини і сфінктерного апарату тазових органів у вірогідної більшості жінок з ургентною формою нетримання сечі, зі стресовою інконтиненцією удвічі рідше та практично у половини – з комбінованою формою. Наприкінці

розділу автор констатує, що існує причинно-наслідковий зв'язок між наростанням атрофічних змін в урогенітальному тракті жінок із стресовим нетриманням сечі та зниженням індексу уретрального опору.

В четвертому розділі роботи автор наводить вичерпні фактичні дані про розроблення експериментальних моделей гіперактивного сечового міхура та стресового нетримання сечі. В цьому розділі автором виділив 3 підрозділи, кожен з яких містить значні масиви фактичних даних, присвячених верифікації розроблених та запатентованих моделей гіперактивного сечового міхура та стресового нетримання сечі. Дисертантом отримані об'єктивні дані, за якими підтверджується досягнення стресового нетримання сечі у щурів, що забезпечує доказовість подальших досліджень..

Результати патоморфологічних досліджень з виявленими особливостями перебудови колагенових волокон, дегенеративних змін еластичних структур в органі-мішені з урахуванням анатомо-функціонального стану складають основу подальшого уточнення механізмів виникнення та рецидивів стресового нетримання сечі. У висновках до цього розділу автор констатує, що морфологічні зміни, які спостерігали при запропонованих моделях гіперактивного сечового міхура та стресового нетримання сечі підтверджують стадійність змін починаючи від компенсаторної гіпертрофії стінки з дегенеративними змінами гладких міозитів, порушенням міжклітинних зв'язків за рахунок збільшення незрілих колагенів 3 та 4 типу на ранніх термінах спостереження, що з часом призводить до виснаження адаптаційних можливостей з наступною декомпенсацією та склерозом стінки сечового міхура на пізньому терміні експерименту. Він доводить, що розроблені моделі відповідають вимогам щодо якісних показників при вивченні морфологічних змін при гіперактивному сечовому міхурі та стресовому нетриманні сечі та в подальшому можуть використовуватися як базові на доклінічному етапі досліджень.

Наступний – п'ятий розділ – присвячений вивченню патогенетичних механізмів розвитку гіперактивного сечового міхура та стресового порушення уродинаміки, що моделюються в експерименті. Автор показує, що у щурів з моделлю гіперактивного сечового міхура середня густина струму та провідність калієвих каналів гладеньком'язових клітин є значно меншою порівняно зі здоровими тваринами. Дисертант слушно вважає, що основні патоморфологічні зміни у стінці сечового міхура при запропонованих моделях зумовлені 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 термінах спостереження.

Намагаючись визначити патогенетичні механізми відтворених патологічних станів, дисертант шляхом аналізу експресії індукцибельної, ендотеліальної та нейрональної форм NO-синтази при експериментальному гіперактивному сечовому міхурі та стресовому нетриманні сечі дійшов

висновку про патогенетичну значущість нітратергічних механізмів для розвитку уродинамічних порушень. Він показав, що гістохімічні дослідження базофільних гранулоцитів та імуногістохімічний аналіз інтерстиціальних клітин Кахаля при гіперактивному сечовому міхурі та стресовому нетриманні сечі підтверджує їх участь у патогенезі досліджуваної патології.

У щостому розділі власних досліджень наведено результати дослідів, які дозволяють проаналізувати в порівняльному аспекті вплив лікарських засобів класу М-холінолітиків, енерготропних засобів, статевих гормонів на морфофункціональний стан детрузора за умов гіперактивного сечового міхура. Великий масив фактичних даних міститься в 7 таблицях та відображений в 9 рисунках, що дозволило дисертанту наприкінці розділу сформулювати шість висновків. До провідних належить такі:

- при експериментальному моделюванні гіперактивного сечового міхура введення мірабегрону знижує скоротливу активність детрузора за умов нейрогенної стимуляції;

- введення тваринам тестостерону специфічним чином посилює патологічні зміни в регуляції скоротливої діяльності гіперактивного сечового міхура, а саме збільшує участь пуринергічного компоненту та простаноїдів у регуляції нейрогенних скорочень на тлі зменшення холінергічного компонента;

- введення препарату кверцетину (Квертину) щурам з експериментальним гіперактивним сечовим міхуром призводить до нормалізації амплітуди нейрогенних скоротливих реакцій детрузора.

Сьомий розділ присвячений дослідженню впливу лікарських засобів - м-холінолітиків, енерготропних, статевих гормонів - на морфогенез детрузора та відновлення структури м'язів промежини, сечового міхура та його сфінктера. При наведенні результатів в цьому розділі дисертантом використовується великий масив числових значень, які коректно обраховані статистично та зведені у 7 таблиць. Автор наприкінці робить висновок про перспективну клінічну ефективність за умов роздільного введення мірабегрону та, особливо, його комбінацій з тестостероном та естрадіолом. З цим можна погодитись, тому що ним зареєстровано позитивну динаміку гістохімічних та імуногістохімічних показників експресії базофільних гранулоцитів та інтерстиціальних клітин Кахаля. Результати досліджень довели також позитивний ефект кверцетину при лікуванні експериментального стресового нетримання сечі у щурів-самок, встановлена його висока ефективність в комбінації з тестостероном та естрадіолом, що підтверджувалося стабілізацією функціональної активності базофільних гранулоцитів та кількісного складу інтерстиціальних клітин Кахаля на всіх термінах спостереження.

Восьмий розділ присвячений дослідженню впливу статевих гормонів - тестостерону та естрадіолу - на стан детрузора та м'язів промежини при моделюванні морфологічних змін, аналогічних таким при клінічному перебігу патології у жінок. Отримані дані зведені в 3 таблиці та 15 рисунків. Дисертант показав, що підвищений рівень нейрогенних відповідей детрузора обумовлений активацією холін- і пуринергічного компонентів, а також посиленням синтезом простаноїдів. Він встановив, що у експериментальних



тварин це спричинює збільшення частоти сечовипускання, структурні зміни в сечовому міхурі (атрофію), підвищення його чутливості до пуринергічної стимуляції. Автор визначив, що введення естрадіолу або тестостерону в монорежимі щурам-самкам з експериментальною моделлю гіперактивного сечового міхура посилювало нестабільність детрузора; проте позитивний ефект тестостерону проявлявся в підвищенні експресії eNOS і був більший порівняно з естрадіолом. Він констатує, що введення щурам-самкам з експериментальним гіперактивним сечовим міхуром комбінації естрадіолу і тестостерону сприяє нормалізації нейрогенних скорочень детрузора за рахунок зниження активності холінергічного компоненту.

Останній розділ власних досліджень присвячений експериментальному обґрунтуванню доцільності застосування гормональної комбінації андрогену та естрогену в комплексному лікуванні гіперактивного сечового міхура та стресового нетримання сечі у жінок. Автор зазначає, що для гіперактивного сечового міхура в експерименті є характерними динамічні коливання енергетичного заряду та енергетичного клітинного потенціалу м'язового апарату сечового міхура, значне зниження рівня АТФ і АМФ та підвищення рівня АДФ в еритроцитах, що свідчить про розвиток дефіциту високоенергетичних фосфатних сполук і підтверджує виснаження аденілатної системи АТФ-АДФ-АМФ. Встановлені ним факти розкривають нові боки фармакодинаміки поєднаної дії андрогену та естрогену на енергетичний профіль при експериментальному гіперактивному сечовому міхурі, що слід розглядати як обґрунтування показань до застосування способу в лікувальній практиці у хворих жінок.

Аналіз та обговорення отриманих результатів чітко структуровано, власні результати порівнюються та зіставляються з відомими даними.

Дев'ять висновків дисертації розкривають мету дисертаційної роботи та відповідають поставленим завданням наукового дослідження. Вони чітко сформульовані, спираються на отриманий здобувачем фактичний матеріал і його власну узагальнену оцінку результатів.

### **Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації.**

Принципових зауважень до змісту й оформлення дисертації, які могли б вплинути на загальну позитивну оцінку дисертаційної роботи, немає. Однак виявлено деякі недоліки.

В методичному розділі написано, що для моделювання стресового нетримання сечі застосовували таблетки хомвіотензину, який «розчиняли» в ізотонічному розчині натрію хлориду. Скоріш за все, правильно говорити, що таблетки розпадаються, а не розчиняються, бо частина компонентів таблеткової маси розчиняється, тоді як інша утворює суспензію. Те ж саме відноситься і до застосування мірабегрону.

Незрозуміло, чому дисертант неодноразово згадує про гормональне виснаження і дисбаланс статевих гормонів у експериментальних тварин, адже гормональний профіль у самиць ним не вивчався. З цієї ж причини важко погодитись із твердженням дисертанта, що «експериментально підтверджена

патогенетична роль тестостерону, дефіцит якого разом із дефіцитом естрогенів є причиною оксидативного стресу» Правильніше, на думку опонента, говорити про терапевтичну ефективність тестостерону, тому що вихідний гормональний стан тварин автором не вивчався

Зустрічаються неточності у деяких твердженнях дисертанта. Наприклад, в обґрунтуванні актуальності теми вказано, що причиною урогенітальних розладів у періоді менопаузи є дефіцит тестостерону, натомість значнішу роль відіграє дефіцит естрогенів, зумовлений віковою втратою головного продуцента естрогенів – оваріальних фолікулів. Аргумент дисертанта про збільшення участі пуринергічного компоненту та простаноїдів у регуляції нейрогенних скорочень на тлі зменшення холінергічного компоненту під впливом тестостерону не є достатнім, бо зазначені зміни є лише проявом фармакологічних властивостей гормонального препарату.

Не оминув здобувач і невдалих виразів (на кшталт «фракції NO-синтази», «морфо-гістологічні дослідження» тощо).

Деякі питання потребують роз'яснення, а саме:

1. Ви показали зміну експресії різних ізоформ NO-синтази. Чи можливо говорити про патогенетичну значущість нітратергічної нейротрансмісії за умов досліджуваної патології? Що можете сказати про ендотеліальну та конституціональну ізоформи та їх зміни за умов досліджуваної патології?
2. Окрім ослаблення холінергічної регуляції при введенні тестостерону експериментальним тваринам, чи є інші механізми позитивного впливу на сечовий міхур і промежину (наприклад, через міотропний, анаболіний ефект, тобто покращення трофіки м'язового шару міхура та *musculus levator ani*)?
3. На підставі чого стверджується наявність виснаження вмісту андрогенів та естрогенів в організмові дослідних щурів?
4. Чи можлива екстраполяція результатів експериментальних досліджень, наведених у дисертації, на хворих жінок з нетриманням сечі?
5. Наскільки коректно оцінювати енергетичний стан сечового міхура на підставі вмісту аденілових нуклеотидів в еритроцитах?

### **Загальний висновок**

Дисертація Яцини Олександра Івановича «Патогенетичні механізми уродинамічних розладів та їх експериментальна фармакотерапія (експериментально-клінічне дослідження)», представлена до офіційного захисту в спеціалізовану вчену раду Д 55.051.05 при Сумському державному університеті на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія, є ґрунтовним завершеним клініко-експериментальним дослідженням. Вона вирішує актуальну проблему патогенезу уродинамічних розладів за гіперактивного сечового міхура. За актуальністю, теоретичним і практичним значенням, науковою новизною, науково-методичним рівнем робота відповідає сучасним вимогам щодо докторських дисертацій, викладеним у п. 10 «Порядку присудження наукових

ступенів», затвердженому постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 р. (із змінами та доповненнями). О.І.Яцина безперечно заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія.

**Офіційний опонент**

доктор медичних наук, професор,  
академік НАМН України, член-кореспондент  
НАН України, Заслужений діяч науки  
і техніки України, лауреат Державної премії України,  
завідувач відділу ендокринології репродукції та адаптації  
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин  
ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

20.08.2019 р.

Резніков О.Г.

