

ВІДГУК

опонента – заступника директора з наукової роботи Державної установи «Інститут урології НАМН України», доктора медичних наук, професора **Олександра Владиславовича Шуляка** на дисертацію Наконечного Йосифа Андрійовича «Прогностичні фактори фертильного потенціалу чоловіків при первинному лівобічному варикоцеле та його динаміка в контексті хірургічного лікування», яку подано на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 – «Охорона здоров'я», за спеціальністю 222 – «Медицина» до разової спеціалізованої вченої ради ДФ 35.600.001 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України

Актуальність обраної теми дисертації.

Інтерес дослідників до захворювань репродуктивної системи зростає, оскільки відсоток безплідних сімей залишається достатньо високим – до 15%. Склалося так, що відповідальність за відсутність дітей у шлюбі майже завжди покладається на жінку, а чоловічому фактору непліддя приділяється недостатньо уваги. Серед захворювань репродуктивної системи особливе зацікавлення викликає ідіопатичне лівобічне варикоцеле. Дисертаційна робота Наконечного Й.А. присвячена саме цьому надзвичайно важливому питанню андрології – варикозно-розширеним венам лівого сім'яного канатика.

Значущість проблеми полягає у тому, що ненаукові підходи до лікування варикоцеле призводять до серйозних ускладнень у чоловіків. Зокрема, це стосується гіпогонадізму, безпліддя і навіть малігнізації яєчок. Беручи до уваги високу розповсюдженість вади та загрозливі віддалені наслідки, лівобічне варикоцеле слід розглядати як соціально вагоме захворювання, що має суттєвий вплив на здоров'я людини і на демографічну ситуацію в цілому.

На сьогоднішній день немає жодних сумнівів, що кінцевою метою лікування лівобічного варикоцеле є повноцінна функція яєчок – андрогенна і сперматогенна. Перед спеціалістами стоїть серйозна задача організації

грамотної допомоги таким пацієнтам, створення системи раннього виявлення захворювання, комплексної сучасної діагностики і лікування. Медико-соціальна гострота названої проблеми визначає інтенсивні наукові пошуки в діагностиці і підходах до лікування лівобічного варикоцеле у чоловіків, оскільки кінцевий результат лікування, на жаль, не задовольняє ні лікарів, ні самих пацієнтів. Це і обумовлює актуальність обраної теми.

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

Робота є фрагментом науково-дослідної роботи Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України «Рентген-ендоурологічні та інші малоінвазивні методи лікування хворих із патологією сечостатевої системи», державний реєстраційний номер 0113U004542, а також міжнародного наукового співробітництва відділу біології репродукції та стовбурових клітин Інституту генетики людини Польської Академії Наук, м. Познань, кафедр урології ФПДО і клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України.

Наукова новизна дослідження та одержаних результатів.

У дисертаційному дослідженні вперше у чоловіків з лівобічним варикоцеле за еластографічною картиною вивчено динаміку структури тканини ураженого лівого яєчка після лапароскопічної варикоцектомії. Дисертант розширив і науково обґрунтував високу ефективність соноеластографії, як безпечного неінвазивного інструментального методу діагностики щодо прогнозу ураження яєчок при варикоцеле.

Здобувач вперше виокремив прогностичні маркери фертильного потенціалу у хворих на лівобічне варикоцеле II-III ст. за показниками соноеластограми сім'яного канатика і яєчка, спермограми, про-/антиоксидантної, L-аргінін/NO, іон-транспортувальної та імунної систем у різних біологічних тканинах пацієнтів.

Дисертант розширив наукові дані про формування імунозалежного непліддя у хворих на лівобічне варикоцеле за динамікою рівнів цитокінів сироватки периферійної крові і сім'яної рідини та імунокомпетентних клітин.

Наукова робота здобувача доповнила відомості стосовно патогенезу формування непліддя у чоловіків з лівобічним варикоцеле, а саме що застій крові у варикозно-розширених венах сім'яного канатика поєднується з дисбалансом активності ензимів та кількості імунокомпетентних клітин і рівнів цитокінів у різних біологічних тканинах пацієнтів. Це стало результатом поглибленого наукового аналізу широкого спектру кореляційних взаємозв'язків між патогенетичними факторами репродуктивної системи чоловіків з лівобічним варикоцеле.

Вперше серед чоловіків з лівобічним варикоцеле об'єктивізовано групу ризику стосовно непліддя, в яких утримується підвищений рівень прозапальних цитокінів і прооксидантних ензимів, незважаючи на варикоцелектомію.

Значення для науки та практики результатів, які отримані автором дисертації.

Дисертант довів доцільність застосування якісної компресійної еластографії яєчок для динамічного спостереження за станом паренхіми яєчок у хворих на варикоцеле та після хірургічного лікування.

За результатами дисертації визначено пороги відсікання для соноеластографічних, біохімічних, імунологічних показників та параметрів спермограми у чоловіків з варикоцеле, які у практичній ланці охорони здоров'я варто використовувати як ранні критерії ураження яєчок, а відтак розвитку непліддя. Підтвердженням нововведень у сфері охорони здоров'я можна вважати публікацію двох інформаційних листів Українського центру наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи МОЗ України.

Теоретичні здобутки дисертаційної роботи полягають у науково обґрунтованому аналізі множинних перехресних кореляцій між показниками соноеластограми, спермограми, про-/антиоксидантної, L-аргінін/NO, іон-

транспортувальної та імунної систем, які доповнили знання про формування непліддя у чоловіків з лівобічним варикоцеле.

Практичне значення отриманих результатів полягає у запропонованих діагностично-лікувальних алгоритмах при лівобічному варикоцеле із застосуванням порогових значень прогностичних маркерів непліддя.

Ступінь обґрунтованості та достовірність наукових положень, рекомендацій та висновків, які сформульовані у дисертації.

Основні наукові положення, які сформульовані у дисертації, вірогідні та обґрунтовані результатами досліджень достатнього за об'ємом клінічного матеріалу. Він охоплює результати етапного хірургічного лікування та спостереження за 214 хворими на лівобічне варикоцеле II-III ступенів. Отримані результати співставлено з показниками у 25 практично здорових чоловіків.

Робота виконана на високому методологічному рівні з використанням комплексу сучасних високоінформативних пріоритетних та адекватних поставленим задачам методів досліджень, які доповнюють один одного. Серед них є клініко-анамнестичні, загальноклінічні, лабораторні (спектрофотометрія, імуноферментний аналіз, проточна цитометрія) – спермограма з методом TUNNEL, біохімічні, імунологічні, а також інструментальні – соноеластографія з ефектом Допплера органів калитки і сім'яного канатика до та через три місяці після лапароскопічної варикоцелектомії. Медико-статистичні обрахунки проведені з використанням інтернет-порталу «Медична статистика» «Free statistical calculators» MedCalc, MedCalc Software (інтернет-ресурс з відкритим доступом).

Різнобічний аналіз отриманих результатів дає підстави стверджувати про їх вірогідність, а відповідно обґрунтованість наукових положень, практичних рекомендацій та висновків дисертації, які не викликають сумніву.

Оцінка структури та змісту дисертації, її завершеність та рекомендації.

Дисертаційна робота побудована за традиційною для клінічних робіт структурою. Вона складається з анотації на державній та англійській мовах, списку публікацій здобувача за темою дисертації, змісту, переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, характеристики клінічного матеріалу та методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел та чотирьох додатків.

Дисертація викладена на 238 сторінках тексту комп'ютерного набору, з яких 167 сторінок основного тексту. Усі її розділи написані згідно з вимогами до оформлення дисертації, які затверджені наказом МОН України № 40 від 12 січня 2017 року. Рукопис містить достатній обсяг необхідного матеріалу за визначеною темою. Отримані результати об'єктивно впливають з матеріалів дослідження.

Анотація повністю відображає основні положення дисертації.

У вступі дисертантом підкреслена актуальність теми, визначена мета та задачі дослідження, сформульована наукова новизна і практичне значення результатів роботи, виділено особистий внесок здобувача.

Огляд літератури написаний відносно стисло, але конкретно і детально, з критичним аналізом останніх досягнень вітчизняних та іноземних авторів стосовно діагностики і лікування лівобічного варикоцеле у чоловіків, а також його найбільш грізного ускладнення безпліддя. Здобувач зупинився на обстеженнях, які використовувалися у дисертаційному дослідженні. Огляд літератури завершується аналітичними, узагальнюючими висновками з акцентом на дискусійних питаннях, які потребують детального вивчення і визначають необхідність наукового дослідження. У цілому розділ написаний фахово, здобувач добре вивчив проблему, зауважень до написання даного розділу немає.

Розділ 2 містить клінічну характеристику хворих, критерії включення пацієнтів в обстеження і виключення, дизайн та методи дослідження, медико-статистичний аналіз отриманих результатів. Методи дослідження сучасні, інформативні, відповідають усім поставленим завданням дисертації. Вони дають можливість отримати кількісні параметри процесів, які були об'єктом дослідження. Однак вважаю, що не варто надмірно деталізувати стандартні методи дослідження.

У розділі 3 проаналізовано динаміку показників життєздатності та функції яєчок у контексті лапароскопічного лікування лівобічного варикоцеле II-III ступенів, а саме визначальних параметрів соноеластографії органів калитки і варикозно-розширених вен сім'яного канатика та показників спермограми. За допомогою ультрасонографії та кольорового доплерівського картування оцінювали ефективність відновлення внутрішньояєчкової гемодинаміки після лапароскопічної варикоцелектомії. Дисертант у повній мірі розкрив можливості якісної компресійної еластографії яєчок у чоловіків з лівобічним варикоцеле для прогнозу порушень фертильного потенціалу, а також як доступного неінвазивного методу динамічного спостереження за відновленням структури тканини яєчок після успішної лапароскопічної варикоцелектомії.

Здобувач досліджував апоптоз сперматозоїдів за відсотком клітин з фрагментованою ДНК. При цьому, важливо знати кількість сперматозоїдів в еякуляті та відсоток їх форм з нормальною і патологічною морфологією. Тому дисертант у своєму дослідженні вивчав основні параметри спермограми у хворих на варикоцеле, які відіграють ключове значення в діагностиці порушень фертильного потенціалу у чоловіків. Аналіз еякуляту проводили згідно зі стандартами оцінки морфологічних характеристик сперми ВООЗ 2010 року.

Використовуючи ROC-аналіз отриманих логістичних моделей показників спермограми і ультразвукового обстеження хворих на лівобічне варикоцеле II-III ступенів, автор виокремив прогностичні предиктори

ураження лівого яєчка та відповідно імовірного розвитку непліддя з конкретними порогоми відсікання.

У розділі 4 опрацьовано динаміку показників захисних систем у чоловіків з лівобічним варикоцеле II-III ступенів до та після лапароскопічного лікування. Зокрема, це стосується низки цитокінів, популяцій та субпопуляцій лімфоцитів, а також біохімічних параметрів про-/антиоксидантної, L-аргінін/NO та іон-транспортувальної систем у різних біологічних тканинах пацієнтів. За результатами медико-статистичного аналізу здобувач визначив прогностичні критерії формування імунозалежного непліддя у чоловіків з лівобічним варикоцеле.

У розділі 5 проведено різнобічну оцінку кореляційних взаємозв'язків патогенетичних маркерів фертильного потенціалу у чоловіків з лівобічним варикоцеле II-III ступенів. А це кореляції серед показників діагностичних методик, які застосовувалися в дисертаційному дослідженні – соноеластографії, спермограми, ензимів, цитокінів та імунокомпетентних клітин. Також проведено детальний аналіз перехресних кореляційних взаємовідношень результатів вищенаведених досліджень. Це дозволило виділити найбільш сильні кореляційні взаємозв'язки поміж основними патогенетичними маркерами ураження яєчок у чоловіків з лівобічним варикоцеле з подальшими загрозами стосовно порушень фертильного потенціалу та розвитку непліддя.

Усі розділи власних досліджень викладені послідовно та інформативно.

Розділ Аналіз і узагальнення отриманих результатів написаний логічно. Дисертант показав достатню глибину знань щодо складних та спірних питань формування непліддя у чоловіків з варикозно-розширеними венами лівого сім'яного канатика. Він продемонстрував здатність творчо мислити, аналізувати, створювати, рекомендувати та впроваджувати у практику наукові розробки з метою досягнення позитивних результатів.

Викладені автором висновки є виваженими та об'єктивними. Вони у повному обсязі віддзеркалюють отримані власні результати та відповідають

завданням дослідження, містять наукову новизну і мають практичне значення.

Дисертант чітко сформулював практичні рекомендації, які мають вагоме значення для практичної ланки охорони здоров'я.

До бібліографії входить 300 джерел, в тому числі 259 латиницею. Список використаних літературних джерел оформлений правильно, згідно з вимогами до оформлення бібліографічного опису.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, які сформульовані в дисертації.

Обсяг наукового матеріалу, комплекс використаних методів досліджень, підбір адекватних медико-статистичних кейсів, інтегративна оцінка отриманих результатів і характер їх тлумачень достатні для обґрунтування наукових положень дисертації, забезпечення їх об'єктивності та вірогідності. Достовірність результатів дослідження підтверджена статистичними показниками, які отримані при аналізі матеріалу.

Повнота викладу матеріалу дисертації в опублікованих працях.

Матеріали дисертації повністю висвітлені в опублікованих автором наукових працях. У цілому, за матеріалами дисертації опубліковано 37 наукових праць, в тому числі без співавторів – 6. Із них статей у наукових виданнях: фахових МОН України – 7, Scopus та WoS – по три, вітчизняних журналах – 4. Патент України на корисну модель – один, інформаційні листи – два. Матеріали науково-практичних форумів у журналах: Scopus – два та інших іноземних – 4; у збірниках закордонних – 6 і вітчизняних – 5, серед останніх одна стаття.

В усіх вказаних публікаціях повністю охоплені і відтворені результати та наукові положення дисертаційного дослідження, а також практичні рекомендації і висновки, які з них випливають. Загальна кількість необхідних для захисту дисертації друкованих робіт достатня. Аналіз внеску автора в публікаціях у співавторстві показав, що внесок Наконечного Й.А. у них вирішальний.

Основні наукові положення, висновки та рекомендації доповідалися та обговорювалися на численних наукових міжнародних і вітчизняних заходах, про що свідчать відповідні публікації та програми 19-ти форумів.

Рекомендації щодо впровадження результатів і висновків дисертаційної роботи.

Результати дослідження щодо діагностичних критеріїв і лікування лівобічного варикоцеле II-III ступенів згідно з науковими положеннями, які висвітлені у дисертаційній роботі, можна рекомендувати до широкого клінічного впровадження в урологічних відділеннях усіх рівнів.

Нові наукові дані будуть корисними при їх використанні у навчальному процесі кафедр урології медичних закладів вищої освіти, а також для підготовки фахівців на всіх етапах післядипломної освіти.

Зауваження до оформлення та змісту дисертаційної роботи.

Дисертаційний матеріал викладено грамотною українською мовою, з глибоким аналізом основних положень та логічною інтерпретацією отриманих результатів. Дисертація ілюстрована великою кількістю малюнків, різноформатних діаграм та таблиць. Автор демонструє добре знання питання та достатньо глибоко аналізує отримані результати.

При розгляді дисертаційної роботи Наконечного Й.А. на здобуття ступеня доктора філософії не виявлено порушень академічної доброчесності.

У процесі рецензування дисертації виявлені певні недоліки, які не є істотними та не впливають на загальну позитивну оцінку наукового дослідження. Зокрема:

- зустрічаються окремі стилістичні та орфографічні помилки, а також деякі невдалі вислови, словосполучення та неологізми
- текст дисертації перевантажений численними скороченнями, що утруднює сприйняття матеріалу. Хоча їх застосування оправдане великою кількістю діагностичних обстежень та необхідністю вкластися в необхідний обсяг основного тексту дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії згідно з вимогами до дисертаційних робіт (наказ Міністерства

освіти і науки України від 12.01.2017 року № 40, зареєстрований в Міністерстві юстиції України 3 лютого 2017 року за № 155/30023).

Під час ознайомлення з дисертаційною роботою виникли запитання, які потребують обговорення:

1. Чому для дослідження Ви виокремили саме пацієнтів з II та III ступенем лівобічного варикоцеле?
2. Чи планували Ви проаналізувати результати досліджень окремо для II та III ступенів?
3. Прошу обґрунтувати дизайн Вашого дослідження?
4. Чому в дисертаційному дослідженні Ви зупинились на аналізі саме таких імунологічних показників?
5. Що спонукало Вас проводити контрольне обстеження в достатньо ранні терміни після лапароскопічного лікування – через три місяці після хірургічного втручання?
6. Чому в дисертації не наведені дані про рівень антиспермальних антитіл у хворих на варикоцеле, хоча такі результати є у Ваших публікаціях?

ВИСНОВОК

**про відповідність дисертації вимогам, які пред'являються до
наукового ступеня доктора філософії**

Наконецний Йосиф Андрійович має необхідний рівень наукової кваліфікації згідно з «Порядком проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», що затверджений Постановою Кабінету Міністрів України № 167 від 6 березня 2019 року.

Дисертаційна робота Наконечного Й.А. «Прогностичні фактори фертильного потенціалу чоловіків при первинному лівобічному варикоцеле та його динаміка в контексті хірургічного лікування», яку представлено на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – «Медицина», галузь знань 22 – «Охорона здоров'я» є завершеною самостійною науково-дослідною роботою, яка присвячена вирішенню актуальної наукової

проблеми урології. Дисертація виконана на достатній кількості спостережень з використанням сучасних інформативних методик діагностики та хірургічного лікування хворих на лівобічне варикоцеле. У результаті виконання дисертаційного дослідження отримано науково обґрунтовані теоретичні і практичні положення, сукупність яких можна кваліфікувати як нове вагоме наукове досягнення у розвитку перспективного напрямку медицини (урології) – діагностики і лікування лівобічного варикоцеле, що має суттєве значення для медичної науки і практики.

За своєю актуальністю, обсягом та рівнем досліджень, теоретичною та практичною цінністю, науковою новизною результатів, об'єктивністю та обґрунтованістю висновків дисертаційна робота Наконечного Йосифа Андрійовича «Прогностичні фактори фертильного потенціалу чоловіків при первинному лівобічному варикоцеле та його динаміка в контексті хірургічного лікування» повністю відповідає п. 10 «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», що затверджений Постановою Кабінету Міністрів України № 167 від 6 березня 2019 року, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – «Медицина».

Опонент,

заступник директора з наукової роботи

Державної установи «Інститут урології НАМН України»

доктор медичних наук, професор



О.В. Шуляк

підпис д-ра мед. наук, проф. Шуляка О.В. засвідчую

вчений секретар Державної установи

«Інститут урології НАМН України»;

канд. мед. наук, старш. наук. співроб.



Л.М. Старцева