

## РЕЦЕНЗІЯ

на дисертаційну роботу Шеремети Данила Романовича на тему «Застосування мітоміцину С у комплексному протирецидивному лікуванні стриктур сечівника», поданої на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина (галузь знань: 22 – охорона здоров'я)

### 1. Актуальність теми дисертаційної роботи.

На сьогодні стриктура уретри залишається актуальною медичною проблемою у зв'язку із високою захворюваністю. Розвиток стриктур уретри здебільшого є результатом гострої травми, запальних процесів та ятрогенних втручань і кількість захворювань зростає з віком пацієнтів. Слід відмітити, що це захворювання є складною та гетерогенною клінічною формою із широкою різноманітністю етіології і проявів. Це створює проблеми успішного лікування цих стриктур. Також, стриктура уретри у чоловіків досить часто може рецидивувати.

Травма епітелію сечівника або губчастого тіла може призвести до утворення рубців та стриктури, яка негативно впливає на якість акту сечовипускання. Надмірний синтез колагену і зміни у складі позаклітинного матриксу є ключовими у патогенезі стриктури сечівника. Ряд опублікованих досліджень оцінювали вплив антифіброзних препаратів на інгібування росту рубцевої тканини, зокрема це стосується мітоміцину С. Мітоміцин С – цитостатик, з групи протипухлинних антибіотиків, що проявляє свою активність шляхом інгібування синтезу ДНК, таким чином, гальмуючи мітоз, проліферацію фібробластів, білка та синтез колагену.

Однак, незважаючи на значну кількість досліджень, присвячених різним аспектам, вивчення механізму дії мітоміцину С як цитостатика, на сьогоднішній день дуже мало відомо про його вплив на регуляторні системи клітини такі як про- /антиоксидантна, аргіназо-NO-синтазна, АТФ-залежні йон-транспортувальні, які теж широко задіяні в регуляцію проліферації клітин.



Актуальним мені теж видається, що дослідження впливу мітоміцину С на активність ензимів регуляторних систем клітин проводились на лімфоцитах крові. Відомо, що лімфоцити крові відіграють провідну роль у забезпеченні компенсаторно-приспосувальних реакцій організму. Внутрішньоклітинний метаболізм лімфоцитів ґрунтується на біохімічно закріпленій здатності цих клітин швидко реагувати на будь-які зміни гомеостазу в організмі і модуляція активності ензимів у них настає значно раніше ніж змінюються фізіологічні показники організму. У ряді робіт доведено, що лімфоцити периферичної крові можуть бути зручною та адекватною моделлю для вивчення патофізіологічних і патоморфологічних змін, що мають місце при ряді патологій.

Таким чином, актуальність даної роботи яка присвячена оцінці ефективності застосування субепітеліального введення мітоміцину С у комплексному протирецидивному лікуванні стриктур уретри та механізму дії мітоміцину С на регуляторні системи клітини не піддається сумніву.

**2. Зв'язок теми дисертації з державними та галузевими науковими програмами.** Дисертаційна робота є фрагментом планових науково-дослідних тем Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Молекулярно-генетичні, імунологічні та біохімічні фактори прогнозування урологічних захворювань», державний реєстраційний № 0118U000107 (2018-2022 роки) та «Покращення ефективності діагностики та лікування урологічної патології шляхом розробки та впровадження нових генетичних, імунологічних, біохімічних, радіологічних та малоінвазивних методів», державний реєстраційний № 0122U201988 (2023-2027 роки).

Автор є співвиконавцем згаданих тем, ним особисто проведені клінічні та лабораторні дослідження, представлені у дисертаційній роботі. Тема дисертації затверджена вченою радою факультету післядипломної освіти.

Комісією з питань біоетичної експертизи Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького порушень морально-етичних норм при виконанні дисертаційної роботи не виявлено.



**3. Загальні відомості про роботу.** Дисертація викладена на 144 сторінках основного друкованого тексту та включає вступ, огляд літератури, опис матеріалів і методів досліджень, власні дослідження, аналіз та узагальнення одержаних результатів, висновки, список використаної літератури та додатки. Список використаної літератури містить 209 джерел (13 кирилицею і 196 латиницею). Дисертація ілюстрована 10 таблицями та 25 рисунками.

#### **4. Характеристика змісту роботи**

Робота написана за загальноприйнятим планом і складається з вступу, 5 розділів власних досліджень, узагальнення та висновків.

Вступ відображає актуальність, новизну роботи, зв'язок із темою планового наукового дослідження. Мета і задачі дослідження поставлені чітко. У вступі відображено особистий внесок автора та новизна роботи, її апробація на наукових конференціях. Цей розділ написаний відповідно до вимог.

Розділ 1. Огляд літератури, охоплює достатню кількість літературних джерел. Він стосується сучасних поглядів на етіологію, патогенез, діагностику та лікування стриктур уретри та особливості механізму дії мітоміцину С на проліферацію клітин.

Розділ 2 "Матеріали і методи досліджень" включає 17 методів, він є досить змістовним, містить як розподіл пацієнтів на групи та характеристику груп, способи забору матеріалу та дуже детальний опис методик проведення хірургічних втручань та біохімічних досліджень, статистичної обробки отриманих результатів.

У наступних трьох розділах власних досліджень, наводяться особливості лікування не протяжних стриктур уретри з використанням мітоміцину С, впливу мітоміцину С на про-/антиоксидантну та аргіназо-NO-синтазну системи клітин, дається характеристика йон-транспортувальних систем клітин за дії мітоміцину С. Ці розділи описані детально і завершуються чіткими та змістовними проміжними висновками щодо отриманих результатів. У заключній частині розділів наведені списки власних публікацій за отриманими даними.



Розділ „Аналіз і узагальнення результатів досліджень”. У розділі детально наведено аналіз отриманих результатів, обґрунтовані узагальнення, що лягли в основу сформульованих висновків дисертації.

Висновки роботи в кількості 11 є об'єктивними та повністю впливають з отриманих даних.

Список використаних джерел складений згідно існуючих вимог і включає 209 джерел.

**5. Наукова новизна дослідження.** У роботі вперше проаналізована ефективність застосування мітоміцину С в комплексному лікуванні рецидивних стриктур уретри. Виявлено, що найпоширенішим етіологічними чинниками виникнення стриктури уретри є ятрогенний, зокрема обумовлений трансуретральними операціями на нижніх і верхніх сечових шляхах і катетеризацією уретри, а також посттравматичний, постінфекційний та ідіопатичний. Наводяться відсотки їх внеску. Показана висока частота виявлення стриктур у віці чоловіків понад 60 років (58 %). Проведений детальний аналіз локалізації стриктури уретри та її протяжності.

Виявлено, що антибіотик мітоміцин С суттєво впливає на про-/антиоксидантний статус клітин: активує пероксидацію ліпідів і модулює активність ензиматичної та неензиматичної ланки глутатіонової антиоксидантної системи. Дозозалежно при низьких концентраціях ( $10^{-6}$ ..... $10^{-4}$  М) активує глутатіонпероксидазу та глутатіонредуктазу, а глутатіон-S-трансферазну активність інгібує. Мітоміцин С у концентраціях  $10^{-6}$  .....  $10^{-3}$  М дозозалежно призводить до зростання аргіназної активності в лімфоцитах периферичної крові. Виявлено зниження активності конститутивної ізоформи NO-синтази при дії мітоміцину С. За дії різних концентрацій мітоміцину С в діапазоні  $10^{-5}$ ... $10^{-3}$  М величина  $\text{Na}^+$ , $\text{K}^+$ -АТФазної активності дозозалежно зростає. Також зростає  $\text{Ca}^{2+}$ , $\text{Mg}^{2+}$ -АТФазна активність плазматичної мембрани та ендоплазматичного ретикулуму. Отримані результати щодо дії мітоміцину С, вказують на додатковий його вплив на регуляторні системи клітини, зокрема,



пов'язані з про-/антиоксидантною, аргіназо-NO-синтазною системами та системою підтримання гомеостазу йонів  $\text{Ca}^{2+}$  і  $\text{Na}^{+}$ . Зростання  $\text{Na}^{+}$ ,  $\text{K}^{+}$ - та  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ -АТФазних активностей клітин за дії мітоміцину С свідчить, що вони можуть запобігати перевантаженню цитозолю відповідними йонами і, таким чином, інгібувати проліферативні процеси та утворення стриктур. Загальна ефективність лікування стриктур уретри з використанням оптичної уретротомії та мітоміцину С складає 37,5 %

**6. Практичне значення отриманих результатів.** Виявлені зміни активності регуляторних систем клітин при застосуванні мітоміцину С можуть слугувати підґрунтям для розуміння механізму дії цитостатиків в аспекті запобігання утворення стриктур сечівника.

Впровадження даної методики у широке практичне застосування сприятиме покращенню якості життя пацієнтів, скороченню середнього ліжко-дня пацієнтів, зменшенню періоду тимчасової втрати працездатності, зменшенню видатків на лікування пацієнтів та насамперед зникненню необхідності в повторних оперативних втручаннях.

Основні результати наукових досліджень впроваджені в навчальний процес та наукову роботу кафедри урології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, КНП «1 Територіального медичного об'єднання м. Львова», КНП ЗОР «Закарпатська обласна клінічна лікарня ім. А. Новака»,

**7. Ступінь обґрунтованості наукових положень і висновків, що сформульовані в дисертації.** Робота виконана на сучасному методичному рівні. Положення, висновки і рекомендації дисертації є об'єктивними, науково обґрунтованими, достовірними, логічно випливають з поставлених завдань і отриманих результатів досліджень, базуються на достатньому експериментальному матеріалі.

Встановлені мета і завдання дисертаційної роботи дозволяють повністю розкрити проблему дослідження. Кількість досліджень у серіях достатня для



обґрунтування результатів і підтвердження їх вірогідності, що дало можливість вирішити поставлені наукові задачі. Методи, застосовані в роботі, сучасні, адекватні, апробовані, відповідають меті та завданням. Цифрові дані опрацьовані методом варіаційної статистики, що дозволяє вважати виконані дослідження достовірними. Результати викладені в дисертації логічно та послідовно.

**8. Особистий внесок здобувача.** Автором самостійно розроблено дослідницьку програму, проаналізовано літературу за темою дисертації, проведено експериментальні дослідження, статистичну обробку матеріалу, написано і оформлено роботу. Формулювання завдань і висновків здійснено за підтримки співавторів наукових праць. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, автору належить аналіз літератури, дані експериментальних досліджень, їх статистична обробка та підготовка матеріалу до друку.

#### **9. Апробація результатів дисертації.**

Основні наукові положення, що викладені в дисертаційній роботі оприлюднені на наукових семінарах кафедри урології (Львів, 2021-2025);

XVI Міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні аспекти збереження здоров'я людини». Ужгород: ДВНЗ УжНУ, 2023 (21-22 квітня);

Міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні виклики та новітні методи лікування в хірургії та гінекології». Івано-Франківськ, 2023 (27-28 липня);

XVII Міжнародній міждисциплінарній науково-практичній конференції «Сучасні аспекти збереження здоров'я людини». Ужгород, 2024 (12-13 квітня);

Підсумкової LXVII Науково-практичної конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини». Тернопіль, 2024 (13-14 червня)

**10. Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях та авторефераті.** Усі наукові положення, висновки і рекомендації, які сформульовані у дисертації, достатньо повно викладені в опублікованих автором у 5 наукових статтях, що входять в перелік МОН України (група Б) та 4



тезах доповідей у наукових конференціях.

**11. Недоліки дисертації та реферату щодо їх змісту та оформлення, матеріали для наукової дискусії.** Суттєвих недоліків у дисертаційній роботі не виявлено.

Однак:

- В дисертації зустрічаються описки.
- Можна було б більш ширше надати фотографії або схеми оперативного лікування різних відділів стриктури уретри.

Разом з тим, основні наукові положення та висновки автора не підлягають сумніву.

Хотілось би також почути думку дисертанта щодо таких запитань:

1. Що відомо про інфекційні чинники та лікування індукованих інфекцій сечовивідних шляхів при виконанні оптичної уретротомії.
2. Окрім мітоміцину С, які ще препарати використовуються для запобігання рубцювання тканин при оптичній уретротомії і наскільки вони ефективні.

## **12. Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам**

Дисертаційна робота Шеремети Данила Ромаєновича на тему «Застосування мітоміцину С у комплексному протирецидивному лікуванні стриктур сечівника» є завершеною, самостійно виконаною науковою працею, в якій наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуального медико-соціального завдання – оптимізації діагностичної оцінки та використання для лікування непростяжних стриктур уретри оптичної уретротомії та мітоміцину С і впливу мітоміцину С на регуляторні системи клітини, що має суттєве значення для охорони здоров'я.

За своєю актуальністю, новизною, теоретичним і практичним значенням, ступенем обґрунтованості та достовірністю положень, висновків і рекомендацій



дисертаційна робота Шеремети Данила Романовича на тему «Застосування мітоміцину С у комплексному протирецидивному лікуванні стриктур сечівника» повністю відповідає вимогам до дисертацій на здобуття наукового ступеня Доктора філософії за спеціальністю «222 Медицина».

Рецензент —

доктор медичних наук, доцент,  
професор кафедри мікробіології  
ДНП «Львівський національний медичний  
університет імені Данила Галицького»



Підпис

Оксана МЕЛЬНИК

Засвідчую

Провідний фахівець  
відділу кадрів

ДНП "ЛМНУ імені Данила Галицького"