

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДНП «ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО»

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ШЕРЕМЕТА ДАНИЛО РОМАНОВИЧ

УДК 616.62 – 007.27 – 085.277.3 - 059

ДИСЕРТАЦІЯ
**ЗАСТОСУВАННЯ МІТОМІЦИНУ С У КОМПЛЕКСНОМУ
ПРОТИРЕЦИДИВНОМУ ЛІКУВАННІ СТРИКТУР СЕЧІВНИКА**

Галузь знань: 22 - охорона здоров'я

222 – Медицина

Подається на здобуття ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Д.Р. Шеремета

Науковий керівник – Воробець Дмитро Зіновійович,
доктор медичних наук, професор

ЛЬВІВ – 2025

АНОТАЦІЯ

Шеремета Д.Р. Застосування мітоміцину С у комплексному протирецидивному лікуванні стриктур сечівника - кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 Медицина. – ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», Львів, 2025.

В дисертації викладено результати обстеження та оперативного лікування стриктур уретри 366 пацієнтів із клінічно-вираженим порушенням акту сечовипускання. Пацієнтів обстежували на базі урологічного відділення КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня» та кафедри урології ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького».

Усім пацієнтам проведено ультразвукові дослідження нирок, сечового міхура та простати з визначенням об'єму залишкової сечі, а також уретрографія, урофлоуметрія та анкетування за шкалою IPSS (Міжнародний індекс сумарної оцінки захворювань передміхурової залози). Лабораторні дослідження включали загальний і біохімічний аналізи крові, коагулограму, загальний аналіз сечі та посів сечі на мікрофлору з визначення чутливості до антибіотиків, групи крові та резус-фактора.

Критерії включення: наявність у пацієнтів стриктури уретри протяжністю до 20 мм, вік старше 18 років. Вік пацієнтів коливався від 18 до 78 років, із середнім показником 40 років. Критерії виключення: наявність у пацієнтів стриктури уретри протяжністю понад 20 мм, вік до 18 років, пацієнти з важкими коагулопатіями, з важким імунodefіцитом, запальним процесом в активній фазі, індивідуальною непереносимістю мітоміцину С.

Пацієнтів розділено на 2 групи: контрольну, - оптична уретротомія виконана без введення мітоміцину С (n=147) та дослідну – оптична уретротомія виконувалась із введенням мітоміцину С (n=219).

Мітоміцин С застосовувався в концентрації 0,2 мг/мл і вводився за допомогою ін'єкційної голки Williams для цистоскопії. Препарат вводився в рубцеву тканину радіально у 9 рівновіддалених секторів умовного циферблату, по 0,5-1,0 мл до моменту проведення інцизії.

Оптична уретротомія проводилась за стандартною методикою з використанням уретротома з «холодним» ножом до відновлення адекватного просвіту, що не чинить перешкоди для проведення інструменту.

Результати оцінювали через 7 днів (момент видалення уретрального катетеру), а також через 3 місяці та 12 місяців.

Для з'ясування ефективності лікування досліджувалися об'єм залишкової сечі, анкетування пацієнта за шкалою IPSS, урофлоуметрія (через 3 та 12 місяців після операції).

Біохімічні дослідження включали вивчення активностей і концентрації компонентів про- та антиоксидантної системи (пероксидації ліпідів, концентрації відновленого глутатіону, активностей глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази та глутатіонтрансферази), аргіназа/NO-синтазної системи (активностей аргінази, конститутивної та індукцйбельної ізоформ NO-синтази), Ca^{2+} - та Na^{+} -залежних АТФ-гідролазних систем лімфоцитів крові.

На сьогодні проблемою залишається низька віддалена ефективність ендоскопічного лікування. Найпоширенішими ускладненням оптичної уретротомії та бужування уретри є рецидив стриктури. Надмірний синтез колагену і зміни у складі позаклітинного матриксу є ключовими у патогенезі стриктури сечівника. Припускається, що дослідження ефективності методу субепітеліального введення мітоміцину С, як засобу відновлення прохідності сечівника, – шлях до удосконалення способів лікування стриктур сечівника.

Проведені дослідження виявили, що стриктури ятрогенного генезу зустрічаються найчастіше, у 198 пацієнтів (54 %). Серед них ідентифікували пацієнтів, які раніше перенесли трансуретральні операції з приводу захворювань сечостатевої системи – 141 пацієнт (38 %) і пацієнтів, в анамнезі котрих були катетеризації сечового міхура – 57 пацієнтів (16 %). На другому місці зустрічались посттравматичні стриктури. Вони виявлені у 87 пацієнтів

(23,9 %). Приблизно однакова кількість пацієнтів була зі стриктурою уретри постінфекційного та ідіопатичного генезу, відповідно 42 (11,5 %) та 39 (10,6 %) пацієнтів.

Серед пацієнтів 46,2 % були працездатного віку.

Аналіз локалізації стриктури висячої уретри виявив, що у 33 (9 %) пацієнтів вона знаходиться в човноподібній ямці, у 114 пацієнтів (31,1 %) - у пенільному відділі уретри. Стриктура мембранозної уретри виявлена у 147 (40,2 %) пацієнтів, а стриктура у 2 і більше пошкоджених відділах уретри – у 72 (19,7 %) пацієнтів.

За протяжністю стриктури уретри усіх 366 пацієнтів було поділено на 3 групи. До 5 мм – 117 (32 %) пацієнтів, 6 – 15 мм – 177 (48,4 %) пацієнтів і понад 15 мм – 72 (19,6 %) пацієнта.

Первинна оптична уретротомія (нерецидивна стриктура) проведена 129 (35,3 %) пацієнтам, уретротомія при рецидивних стриктур 237 (64,7 %) пацієнтам.

Уретроскопію проводили у всіх випадках для підтвердження діагнозу та виключення новоутворень, дивертикулів і чужорідних тіл сечовидільного каналу. Дослідження проводилось уретроцитоскопом виробництва Karl Storz 22 Fr.

Після проведення оптичної уретротомії з використанням уретротома з «холодним» ножом і відновлення адекватного просвіту проводили контрольні обстеження пацієнтів на 7 день, а також через 3 і 12 місяців.

Так, на 3-му місяці спостереження у контрольній групі (n=147) у 108 пацієнтів на контрольному УЗ обстеженні з'явилась залишкова сеча. Середній бал за шкалою IPSS становив 19 балів, а щодо урофлуометрії, то середня $Q_{\max}$ сягала 8,8 мл/сек.

У дослідній групі (n=219) у 41 пацієнтів виявлена залишкова сеча. Середній бал за шкалою IPSS становив 7 балів, а щодо урофлуометрії, то середня $Q_{\max}$ сягала 14,8 мл/сек.

Через 12 місяців спостереження у контрольній групі ще у 12 пацієнтів, згідно вказаних показників, спостерігались ознаки рецидиву стриктури. У

дослідній групі 6 пацієнтів не з'явилися на контрольний огляд, проте явищ рецидиву не було виявлено у жодного пацієнта щодо попереднього контрольного візиту у 3 місяці.

Аналізуючи пацієнтів із рецидивом стриктури як у контрольній, так і дослідній групах, де пацієнти належали до підгрупи первинних стриктур (від 16 до 20 мм) виявлено, що проведення оптичної уретромії та проведення оптичної уретромії із введенням мітоміцину С найменш ефективно при протяжних стриктурах. Воно не повинно пропонуватись при лікуванні протяжних рубцевих процесів в уретрі. Найкращі показники урофлоуметрії та балу IPSS припадали на підгрупи з протяжністю стриктури від 5 до 10 мм.

Таким чином, складна анатомія уретри, використання ригідного інструменту, невідповідність його діаметру просвіту уретри, тривала ішемія органу під час і після ендоеурологічних маніпуляцій – це фактори, що можуть призводити до ятрогенних пошкоджень.

Одним із ефективних методів лікування стриктур уретри може бути комбінація стандартної оптичної уретротомії (бужування) з підслизовим введенням у зону стриктури препарату, що володіє цитостатичним та імуносупресивним ефектом. У цьому випадку оптимальним препаратом є мітоміцин С. Саме мітоміцин С відповідає вимогам до місцевої фармакологічної активності і доступний у практиці лікаря. Варто зазначити, що препарат мітоміцин С має виражені антифіброblastичні властивості та перешкоджає утворенню колагену у тканинах. У літературі зустрічається велика кількість повідомлень про ефективність мітоміцину С у боротьбі з надмірною проліферацією фіброblastів. Однак мітоміцин С може мати і побічну дію, впливати на регуляторні системи клітин, що практично не досліджено.

Проведено порівняльне дослідження процесів пероксидації ліпідів (ПОЛ) і системи глутатіону в лімфоцитах периферичної крові при дії мітоміцину С. Показано зростання процесів ПОЛ за дії різних концентрацій мітоміцину С, яку оцінювали за визначенням концентрації малонового діальдегіду. Так, у контролі концентрація МДА у лімфоцитах крові складає $(63,3 \pm 5,5)$ мкмоль/мг

протеїну. При дії різних концентрацій мітоміцину (10^{-6} – 10^{-3} М) ця величина зростає. Одночасно з незначним зниженням процесів ПОЛ, виявлені відповідні зміни в активності ензимів системи глутатіону. Так, показано, що в контролі глутатіонпероксидазна активність лімфоцитів складає $(158,8 \pm 12,7)$ нмоль GSH/хв·мг протеїну. За дії мітоміцину С ця активність практично дозозалежно зростає при всіх його концентраціях і сягає найвищого значення при 10^{-3} М - $(196,0 \pm 11,5)$ нмоль GSH/хв·мг протеїну.

Щодо активності глутатіонредуктази, то в контролі вона складає $(51,9 \pm 5,1)$ нмоль NADPH/хв·мг протеїну. При дії мітоміцину в концентраціях 10^{-6} М і 10^{-5} М ця активність достовірно зростала до $(72,3 \pm 6,8)$ і $(85,1 \pm 6,2)$ нмоль NADPH/ хв·мг протеїну, відповідно. При вищих концентраціях мітоміцину - 10^{-4} М і 10^{-3} М, активність ензиму знижувалась до $(38,6 \pm 3,7)$ і $(10,1 \pm 0,8)$ нмоль NADPH/ хв·мг протеїну, відповідно.

Глутатіон-S-трансферазна активність в контролі складала $(114,9 \pm 9,2)$ нмоль GSH/хв·мг протеїну. Додавання в інкубаційне середовище мітоміцину С в концентраціях 10^{-6} – 10^{-3} М дозозалежно знижувало активність цього ензиму, в 1,8 – 4,0 раза.

Показано, що мітоміцин С впливає і на аргіназо-NO-синтазну систему. Так, мітоміцин С у концентраціях 10^{-6} – 10^{-3} М дозозалежно призводить до зростання аргіназної активності в лімфоцитах периферичної крові. При 10^{-6} М концентрації препарату – в 1,2 раза, а при 10^{-3} М концентрації в 1,5 раза щодо контролю.

Паралельно зі зростанням активності аргінази, виявлені відповідні зміни в активності конститутивної ізоформи NO-синтази. Так, показано, що в контролі ця активність в лімфоцитах складає $(71,4 \pm 6,9)$, а активність індукцйбельної ізоформи $(1,58 \pm 0,18)$ нмоль NADPH(H^+)/хв на 1 мг протеїну. За дії мітоміцину С в концентрації 10^{-6} М активність cNOS знижувалась в 1,4 раза, щодо контрольних значень, а активність iNOS практично не детектується. При вивченні впливу мітоміцину С на активність iNOS лімфоцитів, виділених із крові практично здорових чоловіків, її активації ми не спостерігали, а

інгібуючий ефект неможливо було визначити через низьку активність. Для індукування активності iNOS в лімфоцитах крові використовували оксидативний стрес, преінкубуючи лімоцити з H_2O_2 . Преінкубація лімфоцитів із 0,2 мМ H_2O_2 призводить до зростання активності iNOS в 22,4 раза. На фоні активації iNOS гідроген пероксидом, мітоміцин С в концентрації 10^{-6} М призводить до інгібування активності ензиму в 1,4 раза.

Виявлено також, що за дії різних концентрацій мітоміцину С, в діапазоні $10^{-5} \dots 10^{-3}$ М, дозозалежно зростає величина Na^+, K^+ -АТФазної активності і найвищою спостерігається при 10^{-3} М концентрації, тобто зростає в 2,6 раза. При збільшенні концентрації АТФ в інкубаційному середовищі як в контролі, так і при дії мітоміцину С спостерігалось монотонне зростання активності Na^+, K^+ -АТФази з виходом на плато за наявності 2,0 – 2,5 мМ АТФ. Для з'ясування механізму зміни Na^+, K^+ -АТФазної активності лімфоцитів крові при дії мітоміцину С проведено визначення основних кінетичних параметрів у координатах Лайнуівера-Берка. Встановлено, що початкова максимальна швидкість гідролізу АТФ в Na^+, K^+ -АТФазній реакції в лімфоцитів крові за дії мітоміцину С (10^{-5} М) зростала в 2,5 раза. Водночас, величина константи афінності за дії 10^{-5} М мітоміцину С була в 6,7 раза вищою щодо контролю, що свідчить про зниження спорідненості АТФази до АТФ. Таким чином, зростання Na^+, K^+ -АТФазної активності за дії мітоміцину С, що повинно призводити до зростання концентрації йонів Na^+ в цитоплазмі, відбувається за рахунок збільшення числа обертів ензиму. Суттєві зміни в Na^+, K^+ -АТФазній активності за дії мітоміцину С можуть свідчити про задіяння цього ензиму в сигнальному каскаді, який регулює проліферацію клітин.

Також, при дії різних концентрацій мітоміцину С дозозалежно зростає величина $\text{Ca}^{2+}, \text{Mg}^{2+}$ -АТФазної активності плазматичної мембрани і найвищою є при 10^{-3} М концентрації, $(3,98 \pm 0,42)$ мкмоль $\text{P}_i/\text{хв}$ на 1 мг протеїну ($p < 0,05$), тобто зростає в 1,36 раза. Тапсигаргін-чутлива компонента $\text{Ca}^{2+}, \text{Mg}^{2+}$ -АТФази лімфоцитів у контролі складає $(2,19 \pm 0,27)$ мкмоль $\text{P}_i/\text{хв}$ на 1 мг протеїну, а зі збільшенням концентрації мітоміцину С в середовищі інкубації вона зростає до $(2,97 \pm 0,29)$ мкмоль $\text{P}_i/\text{хв}$ на 1 мг протеїну ($p < 0,05$), тобто в 1,35 раза. Початкова

максимальна швидкість гідролізу АТФ $\text{Ca}^{2+}, \text{Mg}^{2+}$ -АТФазою ПМ і ЕПР лімфоцитів при дії 10^{-3} М мітоміцину С зростає в 1,3 раза. Зростання $\text{Ca}^{2+}, \text{Mg}^{2+}$ -АТФазних активностей плазматичної мембрани та ендоплазматичного ретикулуму за дії мітоміцину С свідчить, що він може запобігати перевантаженню цитозолу йонами Ca^{2+} і, таким чином, інгібувати проліферативні процеси та утворення стриктур.

Таким чином, показано, що окрім основного механізму діє мітоміцину С, який полягає в формуванні зшивок ДНК-ДНК, інгібуванні проліферації фібробластів і запобіганні постопераційного рубцювання тканин цей препарат суттєво впливає на про-/антиоксидантний статус клітин, аргіназо-NO-синтазну та іон-транспортвальну регуляторні системи.

Ключові слова: стриктура уретри, оптична уретротомія, мітоміцин С, лімфоцити, оксидативний стрес, аргіназа, NO-синтаза, Ca^{2+} -залежна АТФ-гідролазна система, Na^+, K^+ -АТФаза.

SUMMARY

Sheremeta D. R. The use of mitomycin C in complex antirelapse treatment of urethral strictures – qualifying scientific work on the right of manuscript.

Dissertation for the PhD degree (PhD) in specialty 222 Medicine – Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, 2025.

The dissertation presents the results of the examination and surgical treatment of urethral strictures in 366 patients with clinically pronounced urinary incontinence. Patients were examined on the basis of the urology department Lviv Regional Clinical Hospital of the Communal noncommercial enterprise of the Lviv Regional Council and the Department of Urology of Danylo Halytsky Lviv National Medical University.

All patients underwent ultrasound examinations of the kidneys, bladder, and prostate with the determination of residual urine volume, as well as urethrography, uro|owmetry, and questionnaires based on the IPSS scale (International Prostate Disease Summary Index). Laboratory studies included general and biochemical blood

tests, coagulogram, general urinalysis and urine culture for micro|ora to determine sensitivity to antibiotics, blood group and Rhesus factor.

Inclusion criteria: presence of urethral stricture in patients up to 2 cm in length, age over 18 years. The age of the patients ranged from 18 to 78 years, with an average of 40 years. Exclusion criteria: presence of urethral stricture in patients with a length of more than 20 mm, age up to 18 years, patients with severe coagulopathy, with severe immunode{ciency, in|ammatory process in the active phase, individual intolerance of mitomycin C.

Patients were divided into 2 groups. In control group an optical urethrotomy was performed without the introduction of mitomycin C (n=147) and in experimental one optical urethrotomy was performed with the introduction of mitomycin C (n=219). Mitomycin C was used at a concentration of 0.2 mg/ml and was administered using a Williams cystoscopy needle. The drug was injected into the scar tissue radially in 9 equidistant sectors of the conditional dial, 0.5-1.0 ml before the incision was made. Optical urethrotomy was performed according to the standard technique using a urethrotome with a "cold" knife until the restoration of an adequate lumen that does not interfere with the passage of the instrument. Outcomes were assessed at 7 days (the time of removal of the urethral catheter), as well as at 3 months and 12 months. The dissertation presents the results of the examination and surgical treatment of urethral strictures in 366 patients with clinically pronounced urinary incontinence.

Patients were examined on the basis of the urology department Lviv Regional Clinical Hospital of the Communal noncommercial enterprise of the Lviv Regional Council and the Department of Urology of Danylo Halytsky Lviv National Medical University. All patients underwent ultrasound examinations of the kidneys, bladder, and prostate with the determination of residual urine volume, as well as urethrography, uro|owmetry, and questionnaires based on the IPSS scale (International Prostate Disease Summary Index). Laboratory studies included general and biochemical blood tests, coagulogram, general urinalysis and urine culture for micro|ora to determine sensitivity to antibiotics, blood group and Rhesus factor.

Inclusion criteria: presence of urethral stricture in patients up to 2 cm in length, age over 18 years. The age of the patients ranged from 18 to 78 years, with an average of 40 years. Exclusion criteria: presence of urethral stricture in patients with a length of more than 20 mm, age up to 18 years, patients with severe coagulopathy, with severe immunodeficiency, inflammatory process in the active phase, individual intolerance of mitomycin C.

Patients were divided into 2 groups. In control group an optical urethrotomy was performed without the introduction of mitomycin C (n=147) and in experimental one optical urethrotomy was performed with the introduction of mitomycin C (n=219). Mitomycin C was used at a concentration of 0.2 mg/ml and was administered using a Williams cystoscopy needle. The drug was injected into the scar tissue radially in 9 equidistant sectors of the conditional dial, 0.5-1.0 ml before the incision was made. Optical urethrotomy was performed according to the standard technique using a urethrotome with a "cold" knife until the restoration of an adequate lumen that does not interfere with the passage of the instrument. Outcomes were assessed at 7 days (the time of removal of the urethral catheter), as well as at 3 months and 12 months.

To find out the effectiveness of the treatment, the volume of residual urine, the patient Biochemical studies included the study of activities and concentrations of components of the pro- and antioxidant system (lipid peroxidation, concentration of reduced glutathione, activities of glutathione peroxidase, glutathione reductase, and glutathione transferase), arginase/NOsynthase system (activities of arginase, constitutive and inducible isoforms of NO-synthase), Ca^{2+} - and Na^{+} -dependent ATP hydrolase systems of blood lymphocytes. Today, the low long-term effectiveness of endoscopic treatment remains a problem. The most common complication of optical urethrotomy and urethral bulging is stricture recurrence. Excessive synthesis of collagen and changes in the composition of the extracellular matrix are key in the pathogenesis of urethral stricture. It is assumed that the study of the effectiveness of the method of subepithelial injection of mitomycin C as a means of restoring the patency of the urethra is a way to improve the methods of treating strictures of the urethra.

The conducted studies revealed that strictures of iatrogenic genesis occur most

often in 198 patients (54%). Among them, 141 patients (38%) were identified who previously underwent transurethral operations for diseases of the genitourinary system and 57 patients (16%) with a history of urinary bladder catheterization. In second place were post-traumatic strictures. They were found in 87 patients (23.9%). Approximately the same number of patients had urethral stricture of postinfectious and idiopathic genesis, respectively 42 (11.5%) and 39 (10.6%) patients. Among the patients, 46.2% were of working age. The analysis of the localization of the stricture of the hanging urethra revealed that in 33 (9%) patients it is located in the boat-shaped fossa, in 114 patients (31.1%) in the penile part of the urethra. Stricture of the membranous urethra was detected in 147 (40.2%) patients, and stricture in 2 or more damaged parts of the urethra in 72 (19.7%) patients.

According to the length of urethral stricture, all 366 patients were divided into 3 groups — Up to 5 mm were 117 (32 %) patients, 6 – 15 mm were 177 (48.4 %) patients and more than 15 mm were 72 (19.6 %) patients. Primary optical urethrotomy (nonrecurrent stricture) was performed in 129 (35.3%) patients, urethrotomy for recurrent strictures in 237 (64.7%) patients. Rethroscopy was performed in all cases to confirm the diagnosis and exclude neoplasms, diverticula, and foreign bodies of the urinary tract. The study was conducted with a urethrocytoscope manufactured by Karl

Storz

22

Fr.

After performing an optical urethrotomy using a urethrotome with a "cold" knife and restoring an adequate lumen, control examinations of patients were performed on the 7th day, as well as after 3 and 12 months.

Thus, in the 3rd month of observation in the control group (n=147), 108 patients had residual urine at the control ultrasound examination. The average IPSS score was 19 points, and with regard to uroflowmetry, the average Qmax was 8.8 ml/sec. In the experimental group (n=219), 41 patients had residual urine. The average score on the IPSS scale was 7 points, and as for uroflowmetry, the average Qmax reached 14.8 ml/sec. After 12 months of observation in the control group, other 12 patients, according to the indicated indicators, had signs of stricture recurrence. In the experimental group, 6 patients did not show up for a follow-up examination, but no relapse was detected in any patient at the previous followup visit in 3 months.

Analyzing patients with stricture recurrence in both control and experimental groups, where patients belonged to the subgroup of primary strictures (from 16 to 20 mm), it was found that optical urethromy and optical urethromy with the introduction of mitomycin C are the least effective for long strictures. It should not be offered in the treatment of long scarring processes in the urethra. The best indicators of uroflowmetry and IPSS score occurred in subgroups with stricture length from 5 to 10 mm.

Thus, the complex anatomy of the urethra, the use of a rigid instrument, the discrepancy. One of the effective methods of treatment of urethral strictures can be a combination of A comparative study of the processes of lipid peroxidation (LPO) and the glutathione system in peripheral blood lymphocytes under the influence of mitomycin C was conducted. The growth of LPO processes under the influence of different concentrations of mitomycin C was shown, which was evaluated by determining the concentration of malondialdehyde. Thus, in the control, the concentration of MDA in blood lymphocytes is $(63.3 \pm 5.5) \mu\text{mol/mg}$ of protein. Under the influence of different concentrations of mitomycin (10^{-6} – 10^{-3} M), this value increases. Simultaneously with a slight decrease in LPO processes, corresponding changes in the activity of enzymes of the glutathione system were detected. Thus, it was shown that in control glutathione peroxidase activity of lymphocytes is $(158.8 \pm 12.7) \text{ nmol of GSH/min} \cdot \text{mg of protein}$. Under the action of mitomycin C, this activity increases almost dose-dependently at all its concentrations and reaches the highest value at 10^{-3} M – $(196.0 \pm 11.5) \text{ nmol GSH/min} \cdot \text{mg of protein}$. As for glutathione reductase activity, it is $(51.9 \pm 5.1) \text{ nmol NADPH/min} \cdot \text{mg protein}$ in the Glutathione-S-transferase activity in the control was $(114.9 \pm 9.2) \text{ nmol GSH/min} \cdot \text{mg of protein}$. It was shown that mitomycin C also affects the arginase-NO synthase system.

Thus, mito in parallel with the increase in the activity of arginase, corresponding changes in the activity of the constitutive isoform of NO-synthase were detected. Thus, it was shown that in the control this activity in lymphocytes is (71.4 ± 6.9) , and the activity of the inducible isoform is $(1.58 \pm 0.18) \text{ nmol of NADPH(H}^+ \text{)/min per 1 mg of protein}$. Under the influence of mitomycin C at a concentration of 10^{-6} M, the activity of cNOS decreased by 1.4 times, compared to the control values, and the

activity of iNOS was practically not detected. When studying the effect of mitomycin C on the activity of iNOS lymphocytes isolated from the blood of practically healthy men, we did not observe its activation, and the inhibitory effect could not be determined due to low activity. Oxidative stress was used to induce iNOS activity in blood lymphocytes by preincubating lymphocytes with H_2O_2 . Preincubation of lymphocytes with 0.2 mM H_2O_2 leads to a 22.4-fold increase in iNOS activity. When activation of iNOS by hydrogen peroxide, mitomycin C at a concentration of 10^{-6} M leads to inhibition of enzyme activity by 1.4 times. It was also found that under the influence of different concentrations of mitomycin C, in t Also, under the influence of different concentrations of mitomycin C, the value of Ca^{2+} ,Mg-ATPase. An increase in the Ca^{2+} ,Mg $^{2+}$ -ATPase activities of the plasma membrane and endoplas

Thus, it has been shown that in addition to the main mechanism of action of mitomycin C, which consists in the formation of DNA-DNA crosslinks, inhibition of fibroblast proliferation and prevention of postoperative tissue scarring, this drug significantly affects the pro-/antioxidant status of cells, arginase-NO synthase and ion transport regulatory systems.

Key words: urethral stricture, optical urethrotomy, mitomycin C, lymphocytes, oxidative stress, arginase, NO-synthase, Ca^{2+} -dependent ATP hydrolase system, Na^+ ,K $^+$ -ATPase.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

– **в наукових періодичних фахових виданнях України, в т.ч., що входять до міжнародних наукометричних баз:**

1. Шеремета Д.Р., Свердан О.П., Воробець Д.З., Фафула Р.В., Воробець З.Д. Вплив мітоміцину С на про-/антиоксидантну систему лімфоцитів крові. Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. 2022;1/2(94):53-60. *(Особистий внесок: аналіз літератури, участь в зборі матеріалу та написанні статті, аналіз й узагальнення одержаних результатів)*
2. Sheremeta D.R., Sverdan O.P., Vorobets D.Z., Fafula R.V., Vorobets Z.D. Mitomycin C in the treatment of urethric stricture and its effect on arginase/NO-synthase system. Bulletin of Problems in Biology and Medicine. 2022;1(164):276-286. DOI: 10.29254/2077-4214-2022-2-1-164-276-287. *(Особистий внесок: аналіз літератури, участь в зборі матеріалу та написанні статті, аналіз й узагальнення одержаних результатів)*
3. Шеремета Д.Р., Свердан О.П., Воробець Д.З., Фафула Р.В., Воробець З.Д. Зростання Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФ-азної активності клітин як один із механізмів антипроліферативної дії мітоміцину С при лікуванні стриктури уретри. Медична та клінічна хімія. 2023;25(1):10-16. DOI 10.11603/mcch.2410-681X.2023.i1.13711. *(Особистий внесок: аналіз літератури, участь в зборі матеріалу та написанні статті, аналіз й узагальнення одержаних результатів)*
4. Шеремета Д.Р., Воробець Д.З. Na^+ , K^+ -АТФаза як мішень антипроліферативної дії мітоміцину С при лікуванні стриктури уретри. Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. 2023;1/2(96):60-67. *(Особистий внесок: аналіз літератури, участь в зборі матеріалу та написанні статті, аналіз й узагальнення одержаних результатів)*

5. Шеремета Д.Р., Воробець Д.З. Особливості лікування не протяжних стриктур уретри з використанням мітоміцину С. Здобутки клінічної та експериментальної медицини. 2023;4:164-168. DOI 10.11603/1811-2471.2023.v.i4.14313. *(Особистий внесок: аналіз літератури, участь в зборі матеріалу та написанні статті, аналіз й узагальнення одержаних результатів)*

– **які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:**

6. Шеремета Д.Р., Воробець Д.З., Воробець З.Д. Особливості лікування ятрогенних стриктур уретри з використанням мітоміцину С та його вплив на про-/антиоксидантну активність. Сучасні аспекти збереження здоров'я людини: збірник праць XVI міжнародної науково-практичної конференції. Ужгород: ДВНЗ УжНУ, 2023 (21-22.04.): 297-299. *(Особистий внесок: аналіз літератури, участь в зборі матеріалу та написанні статті, аналіз й узагальнення одержаних результатів)*

7. Шеремета Д.Р. Лікування стриктур уретри з використанням мітоміцину С. Збірник тез Міжнародної науково-практичної конференції «Сучасні виклики та новітні методи лікування в хірургії та гінекології». Івано-Франківськ, 2023 (27-28.07.): 21. *(Особистий внесок: аналіз літератури, участь в зборі матеріалу та написанні статті, аналіз й узагальнення одержаних результатів)*

ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень	19
ВСТУП	21
РОЗДІЛ 1. Сучасні погляди на етіологію, патогенез, діагностику та лікування стриктур уретри (огляд літератури)	28
1.1. Епідеміологія, причини та механізми формування стриктур уретри	28
1.2. Анатомо-гістологічні особливості стриктур переднього відділу уретри.....	32
1.3. Методи діагностики стриктур уретри.....	35
1.4. Методи лікування стриктур уретри.....	38
1.5. Механізми післяопераційного загоєння ран	45
1.6. Особливості механізму дії мітоміцину С на проліферацію клітин.....	47
РОЗДІЛ 2. Матеріали і методи дослідження	52
2.1 Об'єкт досліджень. Загальна характеристика досліджуваних груп	52
2.2 Загальноклінічні дослідження	53
2.3 Методи діагностики та лікування стриктур передньої уретри	53
2.4 Виділення лімфоцитів периферичної крові	56
2.5. Оцінка стану пероксидації ліпідів за визначенням концентрації малонового діальдегіду	57
2.6. Визначення глутатіонпероксидазної активності	57
2.7. Визначення глутатіонредуктазної активності	58
2.8. Визначення глутатіон-S-трансферазної активності	58
2.9. Визначення вмісту відновленого глутатіону.....	59
2.10. Визначення аргіназної активності	59
2.11. Визначення активності Ca^{2+} -залежної та Ca^{2+} -незалежної ізоформ NO-синтази	59
2.12. Визначення концентрації кінцевих метаболітів NO – нітрит- та нітрат-аніонів	60
2.13. Визначення Na^+, K^+ -АТФазної активності	60

2.14. Визначення Ca^{2+} -активованої, Mg^{2+} -залежної АТФазної активності плазматичної мембрани та ендоплазматичного ретикулуму	61
2.15. Визначення кількості неорганічного фосфату для оцінки АТФазних активностей.....	62
2.16. Визначення концентрації протеїну.....	63
2.17. Методи статистичної обробки одержаних даних	63
РОЗДІЛ 3. Особливості лікування не протяжних стриктур уретри з використанням мітоміцину С.....	65
3.1. Розподіл пацієнтів за етіологічним фактором виникнення стриктури уретри	65
3.2. Характеристика локалізації та протяжності стриктури уретри у пацієнтів.....	66
3.3. Особливості виконання оптичної уретротомії стриктури бульбарного відділу уретри з використанням мітоміцину С.....	67
3.4. Клінічний приклад уретроскопії при виконанні оптичної уретротомії стриктури бульбарного відділу уретри з використанням мітоміцину С.....	69
РОЗДІЛ 4. Вплив мітоміцину С на про-/антиоксидантну та аргіназо-NO-синтазну системи клітин.....	86
4.1. Оцінка прооксидантних властивостей мітоміцину С	86
4.2. Характеристика показників активності ензиматично та неензиматичної ланок глутатіонової антиоксидантної системи.....	89
4.3. Вплив мітоміцину С на аргіназна активність	93
4.4. Вплив мітоміцину С на активність окремих ізоформ NO-синтази	94
РОЗДІЛ 5. Характеристика йон-транспортувальних систем клітин за дії мітоміцину С	98
5.1. Na^+, K^+ -АТФаза як мішень антипроліферативної дії мітоміцину С при лікуванні стриктури уретри.....	98
5.2. Зростання $\text{Ca}^{2+}, \text{Mg}^{2+}$ -АТФазної активності клітин як один із механізмів антипроліферативної дії мітоміцину с при	

	18
лікуванні стриктури уретри.....	101
РОЗДІЛ 6. Аналіз та узагальнення результатів дослідження	112
ВИСНОВКИ	116
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІ.....	119
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	120
Додатки	

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

- АОС – антиоксидантна система
- АТФ – аденозинтрифосфорна кислота
- АФК – активні форми кисню
- БОУ – внутрішня оптична уретротомія
- ЕПР – ендоплазматичний ретикулум
- ІСШ – інфекції сечовивідних шляхів
- ІКК – імунокомпетентні клітини
- ЛГ – лютеїнізуючий гормон
- ЛПК – лімфоцити периферичної крові
- МДА – малоновий діальдегід
- ММС -мітоміцин С
- ОУ – оптична уретротомія
- ПМ – плазматична мембрана
- ПОЛ – пероксидне окиснення ліпідів
- Т – тестостерон
- ФСГ – фолікулостимулюючий гормон
- cGMP – циклічний гуанозинмонофосфат
- cNOS – конститутивна синтаза оксиду азоту (NOS-I + NOS-III)
- iNOS (NOS-II) – індукцйбельна ізоформа синтази оксиду азоту
- NADPH – нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат відновлений
- nNOS (NOS-I) – нейрональна ізоформа синтази оксиду азоту
- NO – Нітроген (II) оксид
- (NO₂⁻) – нітрит-йони
- (NO₃⁻) – нітрат-йони
- NOS – синтаза оксиду азоту
- ONOO⁻ – пероксинітрит
- [Ca²⁺]_i – внутрішньоклітинна концентрація йонів кальцію
- GSH – глутатіон відновлений
- GSSG – глутатіон окиснений

GSHt – глутатіон загальний

RI GSH – редокс-індекс глутатіону

GP, ГП – глутатіонпероксидаза

GR, ГР - глутатіонредуктаза

GT, ГТ – глутатіон-S трансфераза

ЕДТА - етилендіамінтетрацетат

IPSS - Міжнародна система сумарної оцінки захворювань передміхурової залози

MIEF – Міжнародний індекс еректильної функції

P_i – неорганічний фосфат

VEGF – фактор росту ендотелію судин

Актуальність теми. Стриктура уретри – звуження сечівника, що виникає внаслідок фіброзу навколишнього губчастого тіла у сечовипускному каналі залишається актуальною медичною проблемою у зв'язку із високою захворюваністю. Поширеність стриктур уретри, які є результатом гострої травми, запальних процесів та ятрогенних втручань, варіює від 0,6 до 1,2 % у популяції і зростає з віком пацієнтів [125, 196, 197]. Це захворювання є складною та гетерогенною клінічною формою із широкою різноманітністю етіології і проявів [125].

Стриктура уретри у чоловіків досить часто може рецидивувати та важко корегуватись реконструктивним методом лікування чи уретротомією. Наприклад, у Великій Британії понад 12000 пацієнтів вимагають хірургічного втручання через стриктуру уретри зі щорічними сумарними витратами близько 10 мільйонів фунтів стерлінгів [22, 128, 129].

Щорічні витрати, зумовлені лікуванням стриктур уретри в США оцінюються приблизно в 200 мільйонів доларів при близько 5000 нових госпіталізацій щорічно [32, 159, 160]. У Великій Британії, за підрахунками, щорічно проводять 700 уретропластик і 16000 процедур уретротомії та бужування сечівника [128, 129]. Витрати, пов'язані зі стриктурами уретри, обтяжуються лікуванням індукованих інфекцій сечовивідних шляхів, нетримання сечі та рецидивів стриктури [32, 113].

Залежно від етіології, протяжності стриктури та методу первинного лікування, успіх лікування може коливатись в широких межах, від 20 до 90 % [125]. Частота рецидивів після ендоскопічного лікування коливається в межах 23-92 % [125]. Неадекватне лікування стриктур уретри призводить до рецидивного протікання захворювання, що характеризується рядом ускладнень – гострою чи хронічною затримкою сечовипускання, інфекціями сечовивідних шляхів, гіпотонією, дивертикулами та каміннями сечового міхура, розвитком хронічної ниркової недостатності та уросепсисом. Травма епітелію сечівника або губчастого тіла може призвести до утворення рубців та стриктури, яка негативно впливає на якість акту сечовипускання [89].

Для етіології стриктури уретри традиційно виділяють такі ключові різновиди: ідіопатична, ятрогенна, запальна та травматична [80]. Причини стриктур уретри варіюють, залежно від регіонів, через різні фактори, включаючи соціально-економічне становище, рівень розвитку медичних технологій, стан інфраструктури, особливості генетики та довкілля. Однак із збільшенням застосування, перш за все, ендоскопічних трансуретральних лікувально-діагностичних маніпуляцій та уретральних катетерів частота ятрогенного пошкодження уретри в останні роки помітно зросла. В даний час вважається, що в розвинених країнах ятрогенні стриктури уретри є найбільшою етіологічною групою серед стриктур уретри, становлячи понад 45% всіх спостережень [113, 140]. Опубліковані дані свідчать, що етіологія стриктур уретри багато в чому визначає вибір тактики та прогноз результатів лікування [120].

Найбільш поширені причини стриктури сечівника - ятрогенні (катетеризація та трансуретральна хірургія), інфекції сечовивідних шляхів, а також травми (перелом кісток тазу), або ж ідіопатичні причини. Актуальність проблеми також обумовлена наявністю двох принципово різних методик лікування даного захворювання. Перший підхід включає проведення ендоскопічних операцій для позбавлення від стриктур сечівника, другий - виконання пластичних операцій на уретрі. Протиріччя виникають в процесі вибору методу лікування і техніки його виконання.

Здебільшого, лікування стриктури сечівника полягає у бужуванні сечівника та оптичній уретротомії (ОУ). Проте, віддалена ефективність ендоскопічного лікування є низькою. Ефективність ОУ у довгостроковій перспективі становила лише 8% і значно зменшувалася при повторній уретротомії [159, 160]. Найпоширенішими ускладненням оптичної уретротомії та бужування уретри є рецидив стриктури.

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, такі як галофугінон, мітоміцин С, ботулінічний токсин А, аналог

соматостатину та глюкокортикоїди [176] Повідомлялося, що вищевказані препарати призводили до зменшення продукування колагену, та у багатьох дослідженнях показали свою ефективність як антифіброblastні агенти.

Мітоміцин С (ММС) – цитостатик, з групи протипухлинних антибіотиків, що проявляє свою активність шляхом інгібування синтезу ДНК, таким чином, гальмуючи мітоз, проліферацію фіброblastів, білка та синтез колагену [203]. ММС відіграє важливу роль у запобіганні утворення рубців за рахунок зниження вивільнення матричних білків шляхом інгібування проліферації фіброblastів. Ряд авторів у своїх дослідженнях вказали, що 75% пацієнтів, яким була проведена ОУ в поєднанні із субепітеліальним введенням ММС, на період спостереження (понад 12 місяців), не потребували подальших хірургічних інтервенцій [66, 147, 203]. Решта пацієнтів (25%) після появи рецидиву стриктури та повторного введення ММС, на період подальшого спостереження теж не потребували втручань.

Дослідження ефективності методу субепітеліального введення ММС, як засобу відновлення прохідності сечівника, залежно від локалізації і протяжності – перспективний шлях до удосконалення способів лікування стриктур уретри, що зменшує інвазивність без зниження ефективності та може призвести до успіху у кожному конкретному випадку.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. 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 (протокол № 10-19 від 20.11.2019 р.).

Комісією з питань біоетичної експертизи Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол №4 від 25 травня 2020 р. та протокол № 9 від 25 вересня 2023 р.) порушень морально-етичних норм при виконанні дисертаційної роботи не виявлено.

Мета роботи. Оцінка ефективності застосування субепітеліального введення мітоміцину С у комплексному протирецидивному лікуванні стриктур уретри.

Для досягнення зазначеної мети у роботі сформульовано наступні завдання:

1. Дослідити структуру уретри пацієнтів, що не потребували та потребували повторних інтервенцій із приводу стриктури уретри після застосування ММС в поєднанні з оптичною уретротомією.
2. Виявити наявність кореляції між протяжністю стриктур сечівника та періодом відсутності рецидивів.
3. На основі отриманих даних відпрацювати тактику комбінованого лікування рецидивних стриктур сечівника із застосуванням ММС.
4. Порівняти ефективність застосування мітоміцину С разом з оптичною уретротомією та оптичну уретротомію як монотерапевтичну методику при стриктурах різної протяжності, локалізації, генезу.
5. З'ясувати вплив мітоміцину С на про- та антиоксидантну систему.
6. З'ясувати вплив мітоміцину С на аргіназо-NO-синтазну регуляторну систему.
7. Вивчити вплив мітоміцину С на Ca^{2+} - і Na^{+} - АТФ-залежні транспортувальні системи.

Об'єкт дослідження: Пацієнти зі стриктурами уретри, лімфоцити крові, мітоміцин С.

Предмет дослідження: Ефективність вдосконаленого методу лікування рецидивних стриктур уретри - субепітеліального введення мітоміцину С в порівнянні з традиційними методами лікування звужень уретри. Особливості механізму дії мітоміцину С.

Методи дослідження: клініко-анамнестичні, загальноклінічні, інструментальні (УЗД, уретрографія, урофлоуметрія, оптична уретротомія), анкетування пацієнтів за шкалою IPSS, MIEF-5, біохімічні, статистичного аналізу.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше системно

проаналізована ефективність застосування мітоміцину С в комплексному лікуванні рецидивних стриктур уретри. Проведений аналіз отриманих результатів виявив, що найпоширенішим етіологічними чинниками виникнення стриктури уретри є ятрогенний (54%), зокрема обумовлений трансуретральними операціями на нижніх і верхніх сечових шляхах (38%) і катетеризацією уретри (16%), а також посттравматичний (23,9 %), постінфекційний (11,5 %) та ідіопатичний (10,6 %). Закономірними особливостями клінічних проявів стриктур уретри у чоловіків є висока частота виявлення у віці понад 60 років (58 %). Аналіз локалізації стриктури висячої уретри виявив, що у 9 % пацієнтів вона знаходиться в човноподібній ямці, у 31,1 % пацієнтів - у пенільному відділі уретри. Стриктура мембранозної уретри виявлена у 40,2 % пацієнтів, а стриктура у 2 і більше пошкоджених відділах уретри – у 19,7 %. Протяжність стриктури уретри до 5 мм виявлена у 32 % пацієнтів, 6-15 мм – у 48,4 %, а понад 15 мм – у 19,6 % пацієнтів. 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 та зниження активності її індукцйбельної ізоформи активованої оксидативним стресом. За дії різних концентрацій мітоміцину С в діапазоні 10^{-5} ... 10^{-3} М величина Na^+, K^+ -АТФазної активності дозозалежно зростає. Також зростає $\text{Ca}^{2+}, \text{Mg}^{2+}$ -АТФазна активність плазматичної мембрани та ендоплазматичного

ретикулуму. Отримані нами результати щодо дії мітоміцину С, що застосовується в лікуванні стриктури уретри та запобіганні утворення стриктур, вказують на додатковий його вплив на регуляторні системи клітини, зокрема, пов'язані з про-/антиоксидантною, аргіназо-NO-синтазною системами та системою підтримання гомеостазу йонів Ca^{2+} і Na^{+} . Зростання Na^{+} , K^{+} - та Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФазних активностей клітин за дії мітоміцину С свідчить, що вони можуть запобігати перевантаженню цитозолу відповідними йонами і, таким чином, інгібувати проліферативні процеси та утворення стриктур.

Загальна ефективність лікування стриктур уретри з використанням оптичної уретротомії та мітоміцину С.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблені науково-обґрунтовані критерії визначення ефективності застосування ММС у комплексному протирецидивному лікуванні стриктур уретри. Виявлені зміни активності регуляторних систем клітин при застосуванні ММС 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, відділення урології КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня», відділення урології КНП ЗОР «Закарпатська Обласна Клінічна Лікарня імені Андрія Новака», Центр малоінвазивної хірургії «Центр інноваційних технологій охорони здоров'я» Державного управління справами, відділення урології КНП «1 Територіальне медичне об'єднання міста Львова»

Особистий внесок здобувача. Дисертантом особисто виконані патентні дослідження та аналіз науково-медичної інформації за темою дисертаційної

роботи. Самостійно проведено виконання клінічних і лабораторних досліджень, статистичну обробку даних. Дисертант, разом зі співавторами, проводив оцінку та узагальнення отриманих даних, написання та підготовку праць до друку. Планування досліджень, аналіз даних, їх інтерпретація та зіставлення з літературними даними, формулювання висновків здійснено за участю наукового керівника. Дисертантом особисто розроблено дизайн рукопису дисертаційної роботи.

Апробація результатів дисертації. Дисертаційну роботу апробовано на фаховому семінарі кафедри урології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол №54 від 19 травня 2025 р.) Результати досліджень та основні положення дисертації були представлені на XVI Міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні аспекти збереження здоров'я людини» (Ужгород, 2023); Міжнародної науково-практичної конференції «Сучасні виклики та новітні методи лікування в хірургії та гінекології» (Івано-Франківськ, 2023).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 7 робіт, з яких 5 статей у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України і 2 роботи у матеріалах наукових конференцій.

Структура дисертації. Дисертація викладена на 145 сторінках друкованого тексту та включає вступ, огляд літератури, опис матеріалів і методів досліджень, власні дослідження, аналіз та узагальнення одержаних результатів, висновки, список використаної літератури, який містить 209 джерел (13 кирилицею і 196 латиницею). Дисертація ілюстрована 12 таблицями та 24 рисунками.

РОЗДІЛ І

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ЕТІОЛОГІЮ, ПАТОГЕНЕЗ, ДІАГНОСТИКУ ТА ЛІКУВАННЯ СТРИКТУР УРЕТРИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Епідеміологія, причини та механізми формування стриктур уретри

Відповідно до визначення міжнародного урологічного консиліуму провідних експертів міжнародного товариства урологів (SIU/ICUD, 2014) під стриктурою уретри розуміють патологічне звуження будь-якої частини сечівника, оточеного спонгіозним тілом, в результаті розвитку спонгіофіброзу [25, 32, 49, 103, 196, 197]. Стриктура уретри - це поліетіологічне обструктивне пошкодження сечівника, що супроводжується симптомами з боку нижніх сечових шляхів [15, 18, 125]. Останнім часом у зв'язку з особливостями патогенезу та схильністю цього захворювання до рецидивуючого перебігу деякі автори як визначення використовують термін «стриктурна хвороба уретри», який вважають рівноправним поряд зі стриктурою сечівника [103].

Поширеність стриктур уретри достеменно не відома. Однак, за рядом даних, у Сполучених Штатах Америки (США) частота стриктури уретри становить від 200 випадків на 100 000 у молодих чоловіків та понад 600 випадків на 100 000 чоловіків старше 65 років [32, 159, 160]. У Великій Британії показник поширеності становить приблизно 10 на 100 000 у молодих чоловіків та 100 на 100 000 чоловіків старше 65 років [128, 129]. Загальна захворюваність збільшується за мірою старіння і становить близько 0,6% у віці від 65 до 69 років, 1,9% - у чоловіків старше 85 років [21, 23, 24]. При цьому протяжні та субтотальні пошкодження діагностуються у 15–18 % випадків [24, 140-142]. У США в середньому реєструється близько 1 500 000 звернень щорічно щодо звуження сечовипускального каналу в амбулаторні медичні установи та близько 5000 хворих отримують спеціалізовану допомогу. Загальні витрати на лікування таких пацієнтів у 2000 році становили 191 мільйон доларів. При цьому середні індивідуальні витрати на одного пацієнта із стриктурою уретри

втричі вищі, ніж за іншої урологічної патології (10472 проти 3713 доларів США) [159, 160].

До факторів ризику звуження сечовипускного каналу традиційно відносять: літній вік, інфекції, що передаються статевим шляхом, ліхенсклероз, а також ускладнення, що виникають після ендоеуретральних маніпуляцій і променевих методів лікування захворювань сечостатевої системи [55, 82, 103].

У ретроспективному дослідженні Palminteri E. та співавт. (2013) проаналізували локалізацію стриктур у великій групі чоловіків, що складається із 1439 пацієнтів [140, 141]. У переважній більшості було діагностовано звуження переднього відділу уретри (92,2 %), на бульбарний відділ сечівника припадало 46,9 % стриктур, на пенільний - 30,5 %, пенільний і бульбарний – 9,9 %, усю уретру 4,9 %. Серед причин звужень сечовипускального каналу переважали стриктури ятрогенного характеру - 38,6 %, ідіопатичні – 35,8 %, зумовлені ліхенсклерозом – 13,4 % та травмою уретри - 10,8% [140].

В даний час, у зв'язку з ефективним лікуванням поширеність гонококової інфекції як причини ураження сечовивідного каналу незначна, проте у минулому столітті понад 90 % стриктур уретри були наслідком нелікованої гонореї [103]. На сьогоднішній день запальні причини звуження частіше асоційовані з ліхенсклерозом і негонококовими уретритами. У країнах із високим рівнем розвитку медицини найчастіше зустрічаються стриктури ятрогенної етіології.

Причиною зростання захворюваності, очевидно, є широке розповсюдження малоінвазивних трансуретральних ендоскопічних операцій. Катетеризації, цистоскопії, особливо при невідповідності діаметра інструменту просвіту уретри, крім пошкоджень слизової оболонки, сприяють утворенню зон компресії та ішемії уретри [21]. Виникнення ідіопатичних стриктур у ряді випадків є результатом нерозпізнаних у більш ранні терміни безсимптомно протікаючих незначних травм чи уретритів [128, 129].

Окремо слід зазначити, що однією з причин виникнення звужень уретри є ліхенсклероз [76, 99, 108, 109]. Ліхенсклероз (Lichen sclerosus) – хронічне запальне захворювання шкіри. Зустрічається у різних країнах і становить від

одного до трьох випадків на 1000 людей. Ліхенсклероз поширений серед обох статей і різного віку, проте генітальною формою переважно страждають жінки [178]. Пік захворюваності у чоловіків 30-60 років. Можливими етіологічними чинниками виникнення ліхенсклерозу може бути феномен Кебнера (млявий дерматит, обумовлений гістологічними та імунними реакціями, що виявляє себе тільки після певного стимулу – термальні травми, ультрафіолетове та рентгенівське випромінювання), генетична схильність та аутоімунне ураження, оксидативний стрес або інфекції. Гістологічна картина ліхенсклерозу досить варіабельна і залежить від стадії та тяжкості ураження. Основними змінами є гідропічна дегенерація (вакуолізація) базальних кератиноцитів, порушення цілісності базальної мембрани, набряк і гомогенізація колагену поверхневих шарів дерми, редукція еластинових волокон, судинний стаз і відкладення глікозаміногліканів. Зона ураження ліхенсклерозом – геніталії та промежина. Клінічні прояви починаються з формування білих ділянок, які потім зливаються у плями. У чоловіків частіше уражається крайня плоть і головка статевого члена з подальшим поширенням на сечовипускальний канал із запаленням та утворенням стриктури уретри [40]. Аналіз результатів лікування 1151 чоловіків зі стриктурами уретри, виявив, що у групі пацієнтів із ліхенсклерозом частіше зустрічалися хронічні системні захворювання (артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, ожиріння) і успіх оперативного лікування є нижчим (82 %), ніж у групі без ліхенсклерозу (92 %) [61].

В рекомендаціях SIU/ICUD (2014) внесено ясність у поняття та визначення, що стосуються звуження сечовипускного каналу. Так, термін стриктура (або стриктурна хвороба) відносяться лише до переднього відділу уретри, оточеного спонгіозною тканиною. Звуження заднього відділу уретри, не пов'язані з переломом тазу, слід позначати терміном «стеноз». Правильним терміном є стеноз везикоуретрального анастомозу. після простатектомії. Таким чином, термін «стриктура заднього відділу уретри» або «стриктура шийки сечового міхура» в даний час не є рекомендованим до вживання [25, 103].

В основі патогенезу звуження сечівника лежить пошкодження епітелію сечівника та/або прилеглої частини спонгіозного тіла з подальшою

плоскоклітинною метаплазією, змінами позаклітинного матриксу спонгіозної тканини уретри та розвитком спонгіофіброзу [45]. Нормальна сполучна тканина стінки сечівника заміщається щільно-волокнистою із зменшенням співвідношення колагену I та III типів. Ці зміни призводять до зниження частки гладком'язових елементів і колагену в спонгіозному тілі та, як результат – зменшенню синтезу оксиду азоту в ділянці стриктури, гіпоксії тканини та рубцевої прогресії [45]. З розвитком і впровадженням у клінічну практику ультразвукових методів дослідження, була запропонована класифікація стриктур, заснована на ступені звуження просвіту сечівника по сонографічній картині [123]. Також, існує популярна клінічна градація заснована на етіології захворювання [27, 28]. Тим не менш, на сьогоднішній день не існує узгодженої та загальноприйнятої класифікації стриктури уретри, що створює клініцистам певні проблеми в єдиному трактуванні термінів.

Симптоматика залежить від рівня звуження просвіту уретри. Клінічно значні прояви маніфестують при зменшенні просвіту уретри до 3-5 мм. Такі пацієнти найчастіше скаржаться на слабкий або тонкий струмінь сечі, напругу при сечовипусканні, почуття неповного випорожнення сечового міхура, затримку сечі, а також на періодичні болі в області уретри під час і після сечовипускання. У анамнезі можуть бути рецидивні інфекції сечовивідних шляхів (простатити, епідидиміти), гематурія, мікроцистис, каміння або дивертикули сечового міхура. Перебіг стриктурної хвороби може ускладнюватись парауретральними абсцесами, нориціями та еректильною дисфункцією, що призводить до зниження якості життя [1, 36, 80, 131].

Таким чином, справжня поширеність звужень сечовипускального каналу залишається невідомою через відсутність широкомасштабних епідеміологічних досліджень, зокрема в Україні, а відсутність єдиної класифікації створює труднощі порозуміння серед клініцистів. Широке впровадження нових ендоуретральних технологій неминує призводить до збільшення частоти ураження сечовипускного каналу і, як наслідок, – зростання витрат на лікування таких пацієнтів. Враховуючи високу складність виконання реконструктивно-пластичних операцій на сечівнику, залишається актуальним питання

запобігання формуванню стриктур, застосовуючи препарати, що інгібують проліферацію клітин тощо.

1.2 Анатомо-гістологічні особливості стриктур переднього відділу уретри

Кровопостачання бульбарної та пенільної частин уретри відбувається з кінцевих гілок внутрішньої статевої артерії [87]. Статева артерія проходить у промежину по каналу Олкока (*canalis pudendalis*) і тут називається проміжною артерією, потім продовжується як загальна пенільна артерія. Остання проходить крізь м'язеве тазове дно та вздовж медіального краю нижньої гілки лонної кістки. Поблизу цибулини уретри пенільна артерія поділяється на кінцеві гілки: бульбарну артерію, уретральну артерію, кавернозну артерію та дорзальну артерію статевого члена. Кавернозна артерія входить у корінь статевого члена поблизу точки з'єднання обох печеристих тіл і проходить дистально в центрі печеристих тіл практично до кінця. На своєму шляху через печеристі тіла артерії поділяються на кінцеві гілки – спіральні артерії. Гілки дорзальної артерії статевого члена є огинаючими артеріями. Кавернозні артерії та дорзальні артерії статевого члена закінчуються розгалуженнями в губчастій еректильній тканині його головки. Таким чином, губчасте тіло має подвійне кровопостачання – дистальний ретроградний артеріальний кровотік через головку статевого члена і проксимальний артеріальний приплив через артерії цибулини та огинаючі артерії [87].

Уретра по всій протяжності вистелена різними видами епітелію: в човноподібній ямці – багатошаровим плоским епітелієм, пенільний та бульбарний відділи вистелені багаторядним циліндричним епітелієм, задні відділи сечівника представлені перехідним епітелієм. Під епітеліальним шаром розташовується власна пластинка слизової оболонки, яка поділяється на два шари – сосочковий і сітчастий. Сосочковий шар утворений пухкою волокнистою сполучною тканиною, що проникає в епітелій. Сітчастий шар представлений щільною волокнистою сполучною тканиною. Під базальною

мембраною розташований добре васкуляризований сполучнотканинний шар спонгіозного тіла. Сполучнотканинний шар складається з численних фібробластів і позаклітинного матриксу, що містить колаген, протеоглікани, глікопротеїни та еластичні волокна. Процес загоєння будь-яких ран є каскадом послідовних процесів в активних клітинах, які відіграють роль в фагоцитозі, хемотаксисі, мітогенезі, синтезі колагену та проходить три фази – запалення, проліферації та регенерації. Як правило, ці етапи послідовні, проте можливий перебіг загоєння рани в кілька фаз одночасно [52, 132]. Фаза запалення починається з пошкодження судин, вазоконстрикції та вивільнення ендотелієм тромбоцитарних тканинних продуктів. Міграція тромбоцитів у зону ушкодження з наступним запуском каскаду реакція системи згортання крові призводить до утворення згустку. Тромбоцити дуже важливі для протікання гемостазу. α -гранули тромбоцитів містять фактори росту - тромбоцитарний фактор росту, що трансформує фактор росту β , тромбоцитарний фактор IV. Після активації гемостазу судини під впливом гістаміну та брадикініну розширюються і стають більш проникні для інших чинників запалення. Одними з перших у рані з'являються нейтрофіли, які фагоцитують сторонні тіла та бактерії. Ці клітини мігрують у рану, що залучаються кількома факторами – C5a, формілметіонілпептидом, тромбоцитарним фактором росту β .

У наступні 48-96 годин у рані з'являються макрофаги, які є основним регулятором загоєння. Макрофаги мають декілька функцій - фагоцитоз, створення та розростання позаклітинного матриксу для фібробластів, індукування проліферації гладкої мускулатури та клітин ендотелію. Макрофагів приваблює безліч хімічних аттрактантів – фактор компліменту, компоненти коагуляції, фрагменти імуноглобуліну G, продукти розпаду колагену та еластину, цитокіни (лейкотрієн B₄, тромбоцитарний фактор 4, тромбоцитарний фактор росту β). Останніми в ході запальної фази в рану під дією інтерлейкіну 1 та продуктів, що входять до складу компліменту, потрапляють лімфоцити.

Протягом наступних 4-14 днів протікає фаза проліферації. У цю фазу

відбувається ангіогенез, формування екстрацелюлярного матриксу та епітелізація [149]. З моменту руйнування тромбоцитів і вивільнення тромбоцитарного фактора росту починається формування екстрацелюлярного матриксу. Фібробласти у відповідь на вивільнення тромбоцитарного фактора росту продукують колаген, а також виробляють фактор росту кератиноцитів, цим стимулюючи епітелізацію кератиноцитами. Крім цього, ендотеліальні клітини виробляють фактор росту ендотелію судин (VEGF) та основного фактора зростання фібробластів, які стимулюють утворення нових судин. Фаза регенерації є найтривалішою та найважливішою. Починається приблизно з 8 дня і може тривати понад 1 рік. Вона характеризується скороченням країв рани та моделюванням колагену. При цьому колаген III типу трансформується у колаген I типу [153]. Співвідношення між колагеном III та I типу стає рівним приблизно на 30 день після травми, а максимальна сила утримання тканин формується на 42-60 день, тому традиційно рекомендують обмежувати фізичну активність на 2 місяці [52].

Куріння, захворювання периферичних судин, неконтрольований діабет можуть сприяти дефіциту кисню, необхідного для процесів окисного фосфорилування, активації реакцій метаболізму в лейкоцитах, а також синтезу колагену. Тютюновий дим містить безліч токсинів, серед яких нікотин, оксид вуглецю, синильна кислота. Нікотин сприяє вазоконстрикції, що спричиняє відносну гіпоксію тканин. Оксид вуглецю зв'язується з гемоглобіном, тим самим спричиняючи зниження транспортної спроможності гемоглобіну. У зв'язку з цим рекомендовано утримуватися від тютюнопаління протягом 6 тижнів до операції та не менше 6 тижнів після операції [98].

Повноцінне харчування у відновлювальний період не менш важливе, оскільки загоєння є анаболічним процесом зі збільшенням метаболічних потреб. Дефіцит вітамінів та мінералів негативно позначається на часі загоєння ран. Добре відомо, що вітамін С є необхідним кофактором утворення зв'язків між колагеновими волокнами, дефіцит вітаміну С збільшує сприйнятливність організму до ранової інфекції [90].

Цинк служить кофактором синтезу ДНК і РНК оскільки входить в активний центр ДНК – та РНК-полімераз. Тому його дефіцит призводить до зростання часу регенерації тканин [46]. Процеси приживаності, наприклад, при трансплантації, послідовні і проходять усі стадії неспецифічного запалення: атрофія, запальний набряк, реваскуляризація, регенерація [17].

Таким чином, кровопостачання переднього відділу уретри інтенсивне та має сегментарний характер. Недостатня оксигенація організму може бути причиною невдалих наслідків епітелізації ран.

1.3 Методи діагностики стриктур уретри

Діагностика стриктур уретри включає оцінку ступеня обструкції нижніх сечовивідних шляхів. Необхідним вважається проведення урофлоуметрії, заповнення пацієнтом опитувальників Міжнародної системи сумарної оцінки захворювань передміхурової залози (IPSS), також можливе заповнення Міжнародного індексу еректильної функції 5 (МІЕФ-5) [1, 25]. Ці методи є базовими і для післяопераційного моніторингу хворих, хоча загальноприйнятних стандартів післяопераційного спостереження досі не вироблено.

У сучасній літературі недостатньо уваги приділено проблемам передопераційної діагностики та оперативного планування. На сьогоднішній день крім рутинних методів урологічного скринінгу у стандарті базового обстеження хворого зі стриктурою уретри включено ретроградну уретрографію у поєднанні з цистоуретрографією. Ця методика дозволяє визначити локалізацію та протяжність стриктури. Незважаючи на свою високу чутливість (75-100%) та специфічність (72-97%), уретрографія має дві істотні недоліки. По-перше, при стандартному розташуванні пацієнта в 3/4 виникають проекційні спотворення розмірів сечівника, що може стати причиною недооцінки протяжності стриктури, а, отже, і неправильного вибору методу хірургічного лікування. По-друге, ретроградна уретрографія не дає уявлення про глибину та протяжність спонгіофіброзу, який є найважливішим чинником

у виборі лікувальної тактики. Також, слід зазначити щодо можливості різної інтерпретації уретрографії рентгенологами та урологами. Цікавими видаються дані щодо неоднозначної оцінки показників 10-ти уретрограм 60-ма ординаторами-урологами та фахівцями променевої діагностики Вашингтонського, Стенфордського та Північно-західного університетів (США). Правильно ретроградні уретрограми та низхідні цистоуретрограми були інтерпретовані 18-ма з 31-го рентгенологів (58%) та 19-ма з 29-ти урологів (65%) [62]. В іншому дослідженні канадські урологи проаналізували опис уретрограм лікарями-рентгенологами у групі з 397-ми пацієнтів, які перенесли згодом уретропластику. Лише у 49 % випадків опис рентгенограм був адекватним і збігалося з інтраопераційною картиною. У 13% пацієнтів стриктура уретри взагалі описана не була [26].

Уретроскопія допомагає визначити ступінь звуження сечівника. За наявності надлонного епіцистостомічного каналу іноді доцільно застосовувати фіброцистоуретроскопію, доповнену рентгенологічним контролем, визначення проксимальної межі стриктури та стану сфінктерного апарату. У рекомендаціях SIU/ICUD (2014) щодо діагностичної цінності уретроскопії сказано наступне:

а) уретроскопія рекомендована як найбільш специфічний метод встановлення наявності стриктури сечівника (рівень доказовості 4A); б) метод рекомендований як допоміжний при діагностиці стриктур переднього відділу уретри у разі неоднозначного трактування інших досліджень (рівень доказовості 3B).

З середини 1980-х років великий інтерес у дослідників викликала поява соноуретрографії [123]. Чутливість цього методу діагностики уретральних стриктур коливається в межах 66-100%, а специфічність 97-98%. На жаль, під час виконання даного дослідження точність визначення протяжності звуження лімітована 3-5 см [116]. Також до недоліків методу умовно можна віднести те, що лікар, який проводить дослідження, повинен мати високу кваліфікацію, як у методиці його виконання, так і в інтерпретації отриманих даних [40]. Слід зазначити загальну тенденцію зниження інтересу урологів до застосування соноуретрографії, про що останніми роками свідчить явне зменшення кількості

публікацій, у яких згадується це дослідження. Неоднозначність сучасних уявлень про роль соноуретрографії у діагностиці уретральних стриктур знайшла своє відображення у рекомендаціях SIU/ICUD (2014): а) соноуретрографія може бути використана як доповнення до уретрографії у передопераційному обстеженні хворих зі стриктурою передньої частини сечівника (рівень доказовості 2С); б) соноуретрографія може бути більш чутливим методом діагностики, ніж ретроградна уретрографія в оцінці протяжності стриктури і ступеня спонгіофіброзу, однак, клінічне значення цих результатів залишається поки що невизначеним (рівень доказовості 2С) [25, 47].

Порівняння діагностичної цінності магнітно-резонансної та ретроградної уретрографії виявило, що хоча загальна точність діагностики стриктур сечівника була практично однакова між двома видами досліджень (85%), магнітно-резонансна уретрографія дає додаткові клінічні дані, що впливають на вибір методу лікування у 35 % випадків [62]. До подібних висновків дійшли й інші дослідники [177]. Вони продемонстрували, що магнітно-резонансне дослідження сечівника має значно меншу похибку вимірювання протяжності стриктури, ніж поєднання ретроградної та мікційної цистоуретрографії. Іншою основною перевагою магнітно-резонансної уретрографії є можливість точно оцінити зміни спонгіозного тіла уретри. Пізніше, аналізуючи достовірність методів діагностики патології чоловічої уретри, ряд дослідників першорядне значення відвели магнітно-резонансній діагностиці порівняно з ретроградною уретрографією, соноуретрографією або комп'ютерною томографією [91]. З модернізацією магнітно-резонансних томографів зазнавали зміни і методики дослідження. Вважається, що інформативність магнітно-резонансної уретрографії в вивченні стриктурної хвороби сечівника наближається до інформативності морфологічного дослідження макропрепарату цього органу.

Отже, наведені дані свідчать про перспективність застосування магнітно-резонансної уретрографії як для виявлення стриктур сечівника, так і для уточнення їх локалізації та довжини, а найголовніше глибини та протяжності спонгіофіброзу, що є необхідною умовою для якісного оперативного планування. Однак, невирішеними проблемами залишаються дорожнеча та

обмежена доступність у поєднанні з відсутністю стандартизованого протоколу цього дослідження.

Таким чином, діагностика звужень сечівника ґрунтується на зборі скарг, анамнезу, заповненні опитувальників, фізикальному огляді та інструментальному обстеженні. Основними діагностичними дослідженнями для визначення локалізації, протяжності та ступеня звуження сечівника, а також підтвердження діагнозу «стриктура уретри» є поєднання висхідної та мікційної уретрографії з виконанням уретроскопії. Уретроскопія може виконуватися ретроградно через сечівник, так і антеградно – за наявності цистостомічного каналу. Уретроскопію бажано виконувати гнучким інструментом маленького діаметра. Важливим моментом для визначення тактики лікування у складних випадках є оцінка глибини та протяжності спонгіофіброзу. Найбільш часто в клінічній практиці для цього використовують ультразвукові та радіологічні методи, проте більш специфічною та чутливою є магнітно-резонансна діагностика.

1.4 Методи лікування стриктур уретри

Донедавна вважалося, що при лікуванні звужень уретри необхідно дотримуватися, так званих, «хірургічних сходів». Перш ніж приступити до складних відкритих методів корекції, необхідно було використовувати прості, нехай не завжди ефективні, але доступні методи лікування, такі як бужування та внутрішня оптична уретротомія (ВОУ). Нині такий підхід не завжди є оправданим. Загалом методи лікування стриктур уретри можна розділити на ендоуретральні та відкриті оперативні втручання. Найбільш ранній та широко відомий спосіб лікування – бужування уретри. Метод є мало витратним, проте незначна ефективність (менше 10%), висока частота рецидивів та ускладнень, а також необхідність систематичного повторення, зумовлюють обмеженість показань до використання цієї методики.

Балонна дилатація – більш сучасний і схожий за принципом дії спосіб, що полягає в механічному збільшенні просвіту сечівника. Її ефективність аналогічна бужуванню [42, 87].

Подібні з бужуванням результати лікування досягаються застосуванням ВОУ, як правило, «холодним ножем» або різними видами лазерів [58]. Незважаючи на те, що в даний час у США близько 20% урологів використовують лазерні технології для лікування стриктур уретри, застосування даної методики не рекомендовано, зважаючи на співставність результатів лікування з ВОУ при значно більших фінансових витрат [138].

Починаючи з 1970-х років, для зниження частоти рецидивів було запропоновано інтраопераційно в ділянку рубцевої тканини під слизову оболонку вводити фармакологічні препарати, що мають антиколагеновий та антифібробластний ефекти. Досліджували стероїдні препарати, цитостатики (мітоміцин С), інгібітори циклооксигенази 2 типу, глюкокортикоїди, проте до значущого збільшення ефективності це не призвело [121, 122, 179, 183, 184]. Інтенсивно вивчалася питання використання уретральних стентів у поєднанні з внутрішньою оптичною уретротомією, але через високу частоту ускладнень (біль у промежини, рубцювання, міграція стенту, інкрустація камінням, нетримання сечі, інфікування) ці методи не знайшли широкого застосування в повсякденній практиці [124, 163].

Відповідно до сучасних рекомендацій, ВОУ може бути використана як перша лінія лікування лише у пацієнтів з короткими (менше 1,0 см), одиничними стриктурами бульбарного відділу уретри без вираженого спонгіофіброзу [42]. Однак, у ослаблених хворих або у пацієнтів, які відмовилися від радикального лікування, застосування ендоуретральних процедур можливе як паліативний метод лікування. Ефективність ендоуретральних методів не перевищує 10–35 %, але більшість урологів як у нашій країні, так і за кордоном, не поспішають відмовлятися від їх застосування. На думку багатьох авторів, невиправдане повсюдне застосування ендоскопічних методик та ігнорування показань до відкритої уретропластики

може призвести до зростання захворюваності на протяжні стриктури передньої уретри в майбутньому [40].

Відкриті операції у сучасній реконструктивній хірургії уретри є домінуючими в ряді розвинутих країн, оскільки мають високу ефективність, характеризуються малою частотою ускладнень та хорошими віддаленими результатами. Хоча анастомотична уретропластика виконується понад 100 років, до сьогодні не проведено жодного проспективного рандомізованого дослідження, присвяченого цьому виду оперативного лікування. Усі роботи є ретроспективними популяційними дослідженнями. Більшість експертів сходяться на наступному [48, 79, 127]: а) показаннями для анастомотичної уретропластики є стриктури бульбарного відділу уретри, довжина яких не перевищує 2,0-3,0 см; б) виконання анастомозу при стриктурах пенільного відділу уретри не рекомендовано, оскільки пов'язано з високим ризиком укорочення та викривлення статевого члена; в) анастомоз повинен супроводжуватись розсіченням країв уретри, що дозволяє збільшити внутрішній діаметр просвіту сечовипускального каналу і, як наслідок, знизити ризик виникнення рецидивів.

Аналіз публікацій показує, що анастомотична уретропластика успішна більш ніж у 90% випадків [79, 127]. Слід зазначити, що виконання спатуляції призводить до збільшення натягу країв приблизно на 1,0-1,5 см. Тому, в приграничних випадках, коли довжина стриктури 2,5-3,0 см, слід віддавати перевагу збільшувально-анастомотичним методикам або аугментації уретри [47]. До ускладнень анастомотичної уретропластики варто віднести еректильну дисфункцію, яка зустрічається дещо частіше, ніж при замісних уретропластиках (24,6% та 9,1% відповідно). Еректильна функція самостійно відновлюється практично у всіх пацієнтів приблизно через 12 місяців після операції [60, 207].

Нещодавно запропонована оригінальна техніка нетранссекційного анастомозу, що дозволяє зберегти осьовий кровообіг спонгіозного тіла уретри [22, 87]. Однак, ця операція не показана при посттравматичних стриктурах.

Також слід зазначити подібну, в порівнянні зі звичайним анастомозом ефективність, при більшій технічній складності цього хірургічного методу. Тому, враховуючи малу кількість публікацій та відсутність даних про віддалені результати, робити висновок про те, яке місце має займати ця операція в арсеналі сучасного уролога поки що важко.

В основі замісної уретропластики лежить концепція часткового або повного заміщення просвіту сечівника фрагментом тканини. Незважаючи на різноманіття, всі ці хірургічні підходи можна поділити на 3 групи: а) збільшувальна уретропластика (аугментація уретри, аугментація з анастомозом); б) етапна уретропластика; в) уретропластика трубчастими тканинами.

Як пластичний матеріал використовують ряд відповідних тканин. Серед вільних трансплантатів найбільшого поширення набуло застосування слизової порожнини рота (букальний та лінгвальний графти), рідше використовують шкіру препуція, а серед переміщених – препуціальний та пенільний фрагменти тканин на фасціальній живильній ніжці. Від застосування шкіри калитки зараз відмовилися через наявність у ній волосяних фолікулів. «Золотим стандартом» одноетапного лікування протяжних стриктур бульбарного відділу уретри визнано збільшувальну (аугментаційну) уретропластику, що полягає у збільшенні просвіту каналу сечівника за рахунок поздовжньо розташованого у вигляді латки шматочка тканини. Ефективність цих операцій, за даними літератури, коливається не більше 75–91% [47]. Латеральна аугментація використовується порівняно рідко. Результати дорзального та вентрального способу фіксації трансплантату при аугментації бульбарного відділу уретри є порівняльними та становлять приблизно 85% [113-115]. При вентральному методі велике значення має глибина і локалізація спонгіофіброзу, так як спонгіозне тіло уретри є в цьому живильним ложем для трансплантату, від його кровопостачання залежить результат хірургічного лікування. При корекції стриктур пенільного відділу сечівника вентральна аугментація вільними шматочками тканин не рекомендована. Це пов'язано з анатомією сечівника, тому що в пенільному його відділі товщина спонгіозного тіла по вентральній

поверхні недостатня для хорошого укриття трансплантата. Тому, як метод вентральної аугментації пенільної уретри, єдиною актуальною на сьогоднішній день залишається операція із застосуванням пенільного шкірно-фасціального переміщеного шматочка тканини. Однак, часте утворення післяопераційних нориць зробило цю операцію значно менш популярною останніми роками, порівняно з дорзальною аугментацією сечівника букальним трансплантатом. Також, дуже ефективна дорзо-латеральна аугментація уретри [99]. Запропоновано проведення дорзальної аугментації сечівника через вентральний сагітальний уретротомічний доступ. Перевагою останніх двох методик є відсутність необхідності мобілізації дорзальної частини уретри. Дещо пізніше при операціях на бульбарному відділі була удосконалена ця техніка за рахунок фіксації додаткового вентрального аутоотрансплантата [141, 142]. Останні рандомізовані дослідження показують відсутність значних відмінностей у результатах лікування при застосуванні дорзальної, вентральної, латеральної техніки фіксації тканин або їх комбінації [17, 47, 105, 185]. Загалом ефективність аугментації пенільного відділу уретри за даними літератури знаходиться у межах 85–90 % [40, 43, 111].

У випадках високого ризику рецидиву (множинні уретральні нориці, протяжні стриктури, облітерації сечівника, важкі форми ліхенсклерозу, численні невдалі спроби уретропластики) виконуються двоетапні операції. Якщо тканини ще можуть бути використані, то на першому етапі лікування поздовжньо розсікають звужену ділянку уретри з підшиванням розсічених країв до шкіри, в інших випадках змінену частину повністю розсікають з формуванням широкої ділянки з пластичного матеріалу (шкірний клапоть, слизова оболонка щоки). На другому етапі через 6–12 місяців формують сечівник шляхом тубуляризації [99]. Слід відзначити, що назва двоетапна уретропластика носить вельми умовний характер, так як частота ускладнень, що вимагають подальшої корекції для першого етапу становить 10–39 %, а другого – близько 30 %. Також, слід враховувати тривалість лікування, яке іноді розтягується на роки та вимагає значного терпіння як від пацієнта, так і від лікаря. Багато авторів вважають, що в особливо складних випадках виконання

перинеостоми є розумним виходом із ситуації. Тим не менш, кінцева ефективність багатоетапної уретропластики дуже висока і, незважаючи на наведені вище результати, варіює в межах 78-100% [40]. Ефективність уретропластики тубуляризованими тканинами значно нижча, ніж при двоетапних операціях, і становить від 45 до 80 %.

На думку багатьох авторів, корекція стриктур човноподібної ямки є найскладнішим розділом в уретральній хірургії [47]. Це пояснюється тим, що крім відновлення просвіту сечівника, лікар має вирішувати й естетичні проблеми, пов'язані із зовнішнім виглядом головки статевого члена після операції. Слід пам'ятати, що саме в човноподібній ямці відбувається перетворення турбулентного потоку сечі на ламінарний і уретропластика в цій зоні вимагає від спеціаліста особливі підходи.

Існує величезне різноманіття оперативних методик, запропонованих для корекції стриктур головчастого відділу сечівника [81, 83]. Ще однією важливою обставиною, яка впливає на вибір методу оперативного лікування, є етіологія стриктур човноподібної ямки. За цією ознакою всі звуження головчастого відділу уретри можна розділити на стриктури, асоційовані з ліхенськлерозом, та інші, найчастіше ятрогенні [40]. Особливістю патологічних станів, пов'язаних з ліхенськлерозом є те, що як пластичний матеріал підходять тільки екстрагенітальні фрагменти тканин, так як генітальна шкіра вважається потенційно хворою та її використання призводить до багаторазового зростання кількості рецидивів [34].

При тривалих звуженнях головчастого відділу уретри, асоційованих з ліхенськлерозом, застосовуються одно- або двоетапні операції з пересадкою слизової щоби. Їхня ефективність згідно з літературними даними становить 72-93% [47]. Відповідно до рекомендацій SIU/ICUD (2014) одноетапні операції застосовуються, коли просвіт уретри становить щонайменше 6 мм. Більшість авторів у цих випадках застосовують методику «Snodgraft», при виконанні якої робиться розріз слизової дорзальної стінки уретри і в овальний дефект, що утворився, вшивається букальний шматочок [168, 173]. При двоетапній хірургічній техніці сечівник повністю висікається і на першому етапі фіксується

широкий букальний шматочок тканини. Другим етапом виконується його тубуляризація та гландулопластика. Для корекції стриктур човноподібної ямки, не пов'язаних з ліхенськлерозом, запропоновано велику кількість хірургічних технік. Ці операції демонстрували хороші функціональні результати, але не влаштовували пацієнтів з косметичної точки зору [114, 115]. У зв'язку з цим, останніми роками найбільше поширення набули методики вентральної аугментації уретри переміщенням препуціального кусочка тканини. Розміри тканини при транспозиції необхідно підбирати таким чином, щоб просвіт човноподібної ямки був не менше 24 мм, і згідно з літературними даними ефективність цих операцій наближається до 100% з добрим косметичним результатом [40].

За останні півстоліття було запропоновано безліч різних способів корекції стриктурної хвороби уретри, що призвело до якісного прогресу у лікуванні даної патології. Основним досягненням, що забезпечило прорив у розвитку хірургії сечівника, слід вважати використання букальної тканини. На думку ведучих світових експертів, букальна слизова є ідеальним пластичним матеріалом для пересадки в уретру [40, 195]. У випадках, коли букальний фрагмент не вдається застосувати – можливо використання тканин статевого члена, шкіри передньої черевної стінки, слизової сечового міхура або прямої кишки, проте такі операції складніші та ефективність їх нижча [41, 109, 139].

У дослідженні, яке включало 359 пацієнтів, було показано, що ефективність операцій при терміні спостереження понад 6 років із використанням шкіри статевого члена склала 62,0 %, при застосуванні букального шматочка тканини – 78,0% [28].

У нещодавньому мультимодальному дослідженні, яке включало 466 пацієнтів, рецидиви стриктури уретри та післяопераційні ускладнення частіше зустрічалися у групі, де використовували шкірні фрагменти тканини (32 %) порівняно з групою, де застосовували щічні трансплантати (14%) [193].

Таким чином, на сьогоднішній день бужування уретри за рахунок низької ефективності не може бути віднесено до радикальних методів лікування, та

повинно застосовуватись у обмеженої групи пацієнтів з тяжкою супутньою патологією як паліативна допомога. Оптична уретротомія може бути використана при первинних, коротких (менше 1,0 см) звуженнях бульбарного відділу сечівника. Повторні уретротомії у разі рецидивування – малоефективні. Відкриті оперативні підходи залишаються основними методами лікування стриктур уретри. За останнє століття було запропоновано безліч варіантів оригінальних та удосконалених уретропластик.

1.5 Механізми післяопераційного загоєння ран

Одним з факторів, що впливають на загоєння ранових поверхонь, є адекватне живлення пошкоджених тканин, що корелює з процесом утворення нових судин – ангіогенезом. Функціонування цього механізму залежить від великої кількості активаторів та інгібіторів проліферації клітин і мікроциркуляторного русла. Найбільш вивченим та потужним стимулятором активації ангіогенезу є фактор росту ендотелію судин (Vascular endothelial growth factor – VEGF) [68].

Існує 7 ізоформ фактору росту ендотелію судин: А – бере участь у диференціюванні, стимуляції проліферації та міграції попередників ендотеліальних клітин – ангіобластів, В – в ембріональному ангіогенезі, С – в лімфогенезі, D - необхідний для розвитку лімфатичного русла, що оточують бронхіоли легень, Е - зустрічається тільки у вірусів, F – в отруті деяких змій, плацентарний фактор зростання судин. Коли говорять про фактор росту ендотелію судин VEGF мають на увазі його ізоформу А [16, 57].

Процес утворення нових судин залежить від балансу активаторів та інгібіторів ангіогенезу. Одним із стимуляторів активації продукування ендотеліальними клітинами VEGF є тканинна гіпоксія [97, 130]. Зв'язування VEGF з його рецепторами активує експресію протеаз в ендотеліальних клітинах, що змінює полярність базальної мембрани капілярної стінки з наступною міграцією і проліферацією ендотеліальних клітин в ішемізованій зоні з формуванням нових капілярів [16]. Пошук безпечних активаторів

ангіогенезу проводиться з моменту відкриття VEGF. Так, еритропоєтин, впливаючи через еритропоєтинові рецептори, збільшує експресію VEGF та стимулює ангіогенез [57, 102, 112]. В експерименті на щурах показані покращені результати приживання фрагментів шкіри при застосуванні витяжки з рослини родіоли рожевої як активатора VEGF. В експерименті на мишах показано ангіогенний ефект витяжки з кореня женьшеню на ішемізовані тканини під час пересадки шкіри.

Перспективним напрямом покращення репаративних можливостей організму є використання аутоплазми, збагаченої тромбоцитами (АПТ). Основна функція тромбоцитів - участь у гемостазі організму та формування тромбів при пошкодженні судин. Найбільше у тромбоцитах α -гранул, які містять білки, що беруть участь у процесах адгезії, агрегації тромбоцитів, а також репарації тканин. Мембрана тромбоциту має тришарову структуру з широким набором поверхневих рецепторів, які у відповідь на пошкодження або запалення активізуються та вивільняють внутрішньоклітинний вміст [56, 67, 73, 198, 209]. У нормі концентрація тромбоцитів у крові становить 200 000 ($\pm$ 75 000) 1 мікролітр. Ангіогенний ефект проявляється при концентрації тромбоцитів близько 1000000 в 1 мікролітрі [118, 119]. Існує безліч протоколів отримання збагаченої тромбоцитами аутоплазми, однак єдиного стандарту немає. Найчастіше користуються методикою подвійного центрифугування, що полягає в відділенні плазми від червоних та білих кров'яних клітин, з її подальшою концентрацією [200].

Механізм дії АПТ обумовлений руйнуванням α -гранул тромбоцитів, що містять більше 30 факторів росту, основні з них сім: VEGF, три ізомери тромбоцитарних факторів росту (platelet derived growth factor – PDGF- $\alpha\alpha$, PDGF $\alpha\beta$, PDGF- $\beta\beta$), два трансформуючі фактори росту (transforming growth factor – TGF- β 1, TGF- β 2), фактор росту фібробластів (fibroblast growth factor – FGF), інсуліноподібні фактори росту (insulin-like growth factor – IGF1, IGF2) та епітеліальний фактор росту (epithelial growth factor EGF), які є тригерами тканинної регенерації [119].

Існує два методи «активації» (вивільнення) факторів росту з тромбоциту – додавання до АПТ препаратів, що містять тромбін або кальцій; фізична дія, наприклад заморожуванням або обробкою ультразвуковою хвилею [152, 175, 194]. Отриманий продукт вводиться місцево. Сьогодні аутоплазма ефективно застосовується в травматології, стоматології, щелепно-лицьовій, реконструктивно-відновній, ортопедичній, серцево-судинній хірургії, трансплантології, оториноларингології, офтальмології, спортивної медицини та косметології [78, 95, 107, 158].

В даний час успішно проводяться експериментальні та клінічні дослідження щодо застосування АПТ у лікуванні післяопераційних ран та ушкоджень [84, 179]. Цікавими є дослідження бактеріостатичних властивостей АПТ. Було показано, що АПТ у перші кілька годин після введення уповільнює швидкість розмноження широкого спектра бактерій: *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Kl. pneumoniae* та ін. [63]. Механізм бактеріостатичної дії невідомий, повного знищення мікроорганізмів не відбулося. При використанні АТР слід мінімізувати прийом препаратів інших фармакологічних груп, які мають антикоагуляційною активністю – інгібітори циклооксигенази, інгібітори зворотного захоплення аденозину, інгібітори фосфодіестерази [200].

Таким чином, результати експериментальних та клінічних досліджень АПТ, дозволяють припускати, що цей метод може покращити приживаність загоєння ранових поверхонь і тим самим бути ефективним у лікуванні пацієнтів із стриктурами уретри. Розробка та впровадження нового методу лікування стриктурної хвороби із застосуванням аутоплазми, збагаченої тромбоцитарними факторами зростання, є перспективним напрямком у регенеративної медицини, що потребує подальшого вивчення.

1.6 Особливості механізму дії мітоміцину С на проліферацію клітин

Для запобігання формування стриктур, зокрема при ятрогенних втручаннях, іноді використовують цитостатики, зокрема мітоміцин С.

Мітоміцин С – антибіотик, що продукується культурою грибів *Streptomyces caespitosus* [88]. Речовина термостабільна, легко розчиняється в органічних розчинниках. Після проникнення в клітину виявляє властивості бі- та трифункціонального алкілюючого агента та вибірково інгібує синтез ДНК [88, 101, 143, 189]. У високих концентраціях спричиняє пригнічення синтезу клітинної РНК та білка. Однак, основний механізм дії препарату мітоміцин пов'язаний з утворенням поперечних зшивок між нитками ДНК, що перешкоджають дії гелікази [88, 101, 143, 189] і, як наслідок, проліферації клітин [66, 122, 136].

Мітоміцин С застосовується у комбінації з іншими протипухлинними препаратами при різних видах раку: метастичному раку шлунку та підшлункової залози; а також як паліативний засіб при раку стравоходу, колоректальної зони, печінки та жовчевого міхура, шийки матки та вульви, молочної залози, сечового міхура, простати, недрібноклітинного раку легень, раку ділянки голови та ший, мезотеліомі, хронічному мієлолейкозі тощо [75, 86, 88]. Також, мітоміцин застосовується при глаукомі в післяопераційному періоді як антиметаболіт для зменшення рубцювання після операції та попередження заростання дренажного каналу, для виходу внутрішньоочної рідини та профілактики підвищення внутрішньоочного тиску. У клінічних дослідженнях мітоміцин застосовують для профілактики післяопераційних стриктур травного тракту.

Мітоміцин швидко розподіляється в організмі після ін'єкції. Після внутрішньовенного введення біодоступність препарату становить 100 %. Препарат швидко виводиться із плазми крові. Препарат погано проходить через гематоенцефалічний бар'єр, проходить через плацентарний бар'єр, а даних щодо проникнення в грудне молоко немає. Метаболізується мітоміцин переважно в печінці, частково метаболізується також ензимами в інших органах та тканинах. Виводиться препарат із організму переважно із сечею, частково у незміненому вигляді. Період напіввиведення мітоміцину при болюсному введенні складає 17 хвилин, а при крапельному введенні в середньому складає

50 хвилин, і цей час може збільшуватися при порушеннях функції печінки або нирок [19, 88, 189]

При застосуванні мітоміцину дуже часто спостерігаються побічні ефекти. Найхарактернішим з них є:

- Алергічні реакції та з боку шкірних покривів — алопеція, гарячка, шкірний висип.
- З боку травної системи — стоматит, нудота, блювання, погіршення апетиту, діарея, порушення функції печінки.
- З боку нервової системи — головний біль, запаморочення, погіршення гостроти зору, сонливість, сплутаність свідомості, загальна слабкість.
- З боку дихальної системи — задишка, сухий кашель, інфільтрати в легенях, респіраторний дистрес-синдром.
- З боку серцево-судинної системи — артеріальна гіпертензія, периферичні набряки, ураження судин (у тому числі судин мозку із неврологічними порушеннями).
- З боку сечостатевої системи — порушення функції нирок (часто незворотня, із формуванням ниркової недостатності), гемолітико-уремічний синдром.
- Зміни в лабораторних аналізах — лейкопенія, тромбоцитопенія, анемія, мікроангіопатична гемолітична анемія, підвищення рівня креатиніну та сечовини в плазмі крові.
- Інші побічні ефекти — флебіт у місці ін'єкції, інфільтрат та некроз тканин у місці потрапляння розчину препарату під шкіру, тератогенна та онкогенна дія.

Здебільшого мітоміцин застосовується внутрішньовенно, хоча при ряді захворювань – місцево. Часто використовується при рубцевих змінах. Рубцеві зміни є одним із ускладнень оперативних втручань і можуть зустрічатися, за даними різних авторів, у 0,5-37% хворих [20]. Як правило, стриктури з'являються протягом 1 року з моменту операції, але за деякими даними, у більшості хворих вони формуються вже через 3,8 місяців після операції. Інші

автори відзначали появу стриктур у зоні анастомозу у 66% хворих протягом 6 місяців після операції [20]. Серед рубцевих змін вагоме місце займають уретральні стриктури [80, 100, 101, 122, 154, 196, 197].

Так, мітоміцин С застосовується для лікування чи попередження формування рубцевих змін, зокрема уретральних стриктур, в постопераційний період [122, 154]. В залежності від локалізації оперативного поля його вводять внутрішньовенно, внутрішньоміхурово, внутрішньочеревно, а також місцево. Препарат мітоміцин С має виражені антифіброblastичні властивості та перешкоджає утворенню колагену у тканинах. Саме мітоміцин С відповідає вимогам до місцевої фармакологічної активності і широко доступний у практиці лікаря.

У літературі зустрічається велика кількість повідомлень про ефективність мітоміцину С у боротьбі з надмірною проліферацією фіброblastів, проте поки що його більш активно застосовують в інших галузях медицини, зокрема в онкології. Обширний ряд захворювань, при яких рекомендовано використовувати мітоміцин, обумовлений різними можливими способами введення.

Однак, відомо, що великий ряд антибіотиків та цитостатиків може також спричиняти оксидативний стрес [5, 93, 151, 152]. А пероксидація ліпідів – універсальний механізм ушкодження клітинних мембран при різних патологіях [4, 5, 29, 121, 122, 133, 151, 152]. У знешкодженні вторинних продуктів пероксидації та інших окиснених речовин провідну роль відіграє глутатіонова антипероксидна система [4, 5, 64, 65, 93]. Завдяки каталітичній активності глутатіонпероксидази (ГП) в клітинах відбувається відновлення H_2O_2 та гідропероксидів органічних молекул до відповідних гідросполук [5, 33, 64, 65, 133]. Цей процес здійснюється з використанням відновленого глутатіону (GSH). Глутатіонредуктаза – NADPH-залежний ензим, що забезпечує реакцію відновлення окисненої форми глутатіону та, відповідно, рециклювання GSH [44]. До складу цієї антипероксидної системи також входить глутатіон-S-трансфераза, ензим, що каталізує кон'югацію відновленого глутатіону з електрофільними сполуками, а також виконує захисну функцію [5, 44, 65].

Імунна система є однією з інтегральних систем організму, що дуже швидко реагує на будь-які впливи, а стан імунної реактивності сьогодні розглядається як один із ранніх і чутливих критеріїв несприятливого впливу шкідливих чинників екзо- та ендогенного походження [13, 50, 72, 167]. Лімфоцити є гетерогенною популяцією клітин і центральною ланкою в специфічних імунних реакціях. Лімфоцити швидко реагують на оксидативний і нітразивний стреси, а активність ензимів антиоксидантного захисту лімфоцитів може слугувати маркерами на патологічні стани та адаптивні механізми організму [13, 33, 72, 167]. Наявні деякі дані про вплив мітоміцину на активність йон-транспортуючих систем.

Таким чином, незважаючи на значну кількість оперативних підходів до лікування стриктури уретри та використання фармпрепаратів для запобігання формування стриктур, йде пошук оптимізації методів в залежності від протяжності стриктури, її локалізації, використання цитостатиків тощо.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Об'єкт досліджень. Загальна характеристика досліджуваних груп

Обстежено та прооперовано 366 пацієнтів зі стриктурами уретри та клінічно-вираженим порушенням акту сечовипускання, які знаходились в урологічному відділенні КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня». У передопераційний період усім пацієнтам проведено ультразвукові дослідження нирок, сечового міхура та простати з визначенням об'єму залишкової сечі, а також уретрографію, урофлоуметрію та анкетування за шкалою IPSS (міжнародний індекс сумарної оцінки захворювань передміхурової залози) МІЕФ-5 (міжнародний індекс еректильної функції).

Фізикальне обстеження виконували за загальноприйнятою схемою. При огляді зовнішніх статевих органів визначали ступінь їх розвитку, стан шкіри статевого члена, наявність норицевих отворів, рубцевих змін, деформації статевого члена. Пальпаторно визначали еластичність статевого члена, щільність стінок уретри, рухливість її щодо навколишніх тканин. При проведенні ректального пальцевого дослідження оцінювали тонус анального сфінктера, стан стінок прямої кишки, наявність рубцевих змін, стан передміхурової залози (форма, розміри, консистенція, контури серединної борозенки, болючість).

Критерії включення: наявність у пацієнтів стриктури уретри протяжністю до 20 мм, вік старше 18 років. Вік пацієнтів коливався від 18 до 78 років, із середнім показником 64 роки.

Критерії виключення: наявність у пацієнтів стриктури уретри протяжністю понад 20 мм, вік до 18 років, пацієнти з важкими коагулопатіями, з важким імунodefіцитом, запальним процесом в активній фазі, індивідуальною непереносимістю мітоміцину С, наявність злоякісних новоутворень будь-якої локалізації, тяжкі супутні захворювання, обсяг

залишкової сечі понад 300 мл, доброякісна гіперплазія передміхурової залози 2, 3 стадії.

Пацієнтів було розділено на 2 групи: контрольну, - оптична уретротомія виконана без введення мітоміцину С (n=147) та дослідну – оптична уретротомія виконувалась із введенням мітоміцину С (n=219) (рис. 2.1).

2.2 Загальноклінічні дослідження

Лабораторні дослідження включали загальний і біохімічний аналізи крові, групи крові та резус-фактора, коагулограму, загальний аналіз сечі та посів сечі на мікрофлору з визначення чутливості до антибіотиків, пальцеве ректальне дослідження передміхурової залози, визначення сироваткового рівня простат-специфічного антигену пацієнтам віком понад 50 років.

2.3 Методи діагностики та лікування стриктур передньої уретри

З метою діагностики, окрім лабораторних досліджень використовували і спеціалізовані методи. До них відносили: анкетування (IPSS, Qmax, MIEФ-5), урофлоуметрію, оцінку кількості залишкової сечі, ретроградну та мікційну уретрографію, ультразвукове дослідження органів сечовидільної системи, уретроскопію та/або антеградну цистоуретроскопію.

Урофлоуметрію виконували всім пацієнтам із збереженим самостійним сечовипусканням на апараті Urolyn 1000 фірми Medtronic (США). Реєстрували такі параметри сечовипускання: максимальну швидкість сечовипускання (Qmax, мл/с), середню швидкість сечовипускання (Qave, мл/с), а також загальний обсяг виділеної сечі (Vol, мл). Для пацієнтів зі звуженнями сечівника була характерна «платоподібна» крива урофлоурограми, що характеризується збільшеним часом сечовипускання та зниженими значеннями максимальної швидкості сечовипус

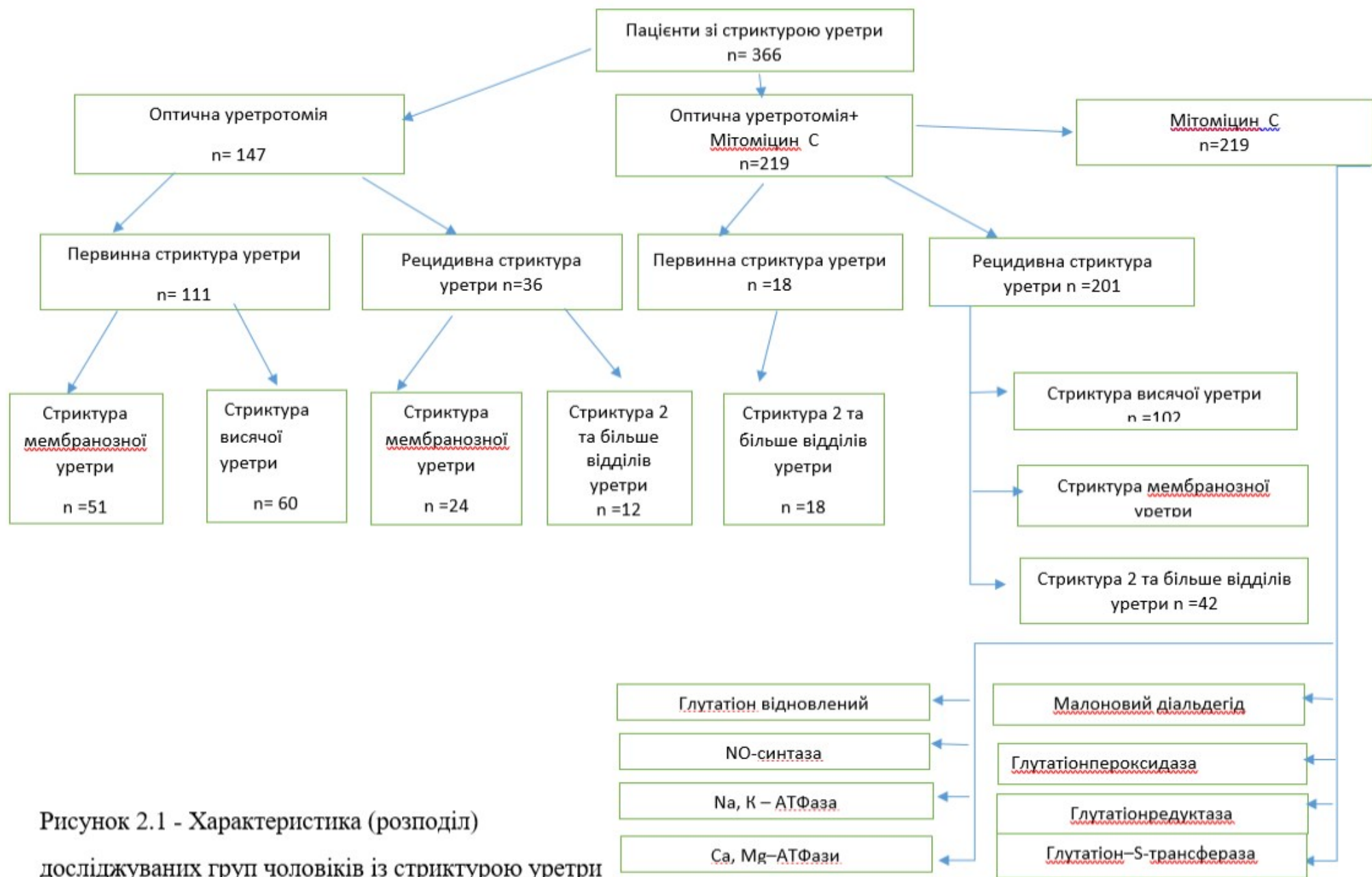


Рисунок 2.1 - Характеристика (розподіл)
досліджуваних груп чоловіків із стриктурою уретри

Уретрографія була основним методом діагностики звужень сечівника. У дослідженні ми використали ретроградну, мікційну (антеградну) цистоуретрографію та їх комбінацію – зустрічну уретрографію.

Для уточнення проксимального кордону стриктури пацієнтам виконували мікційну цистоуретрографію. Положення хворого на столі було таке ж, як за проведення стандартної ретроградної уретрографії. Сечовий міхур ретроградно заповнювали контрастним препаратом до появи позову та при сечовипусканні виконували серію знімків.

Всім пацієнтам виконували ультразвукове дослідження нирок, сечового міхура та передміхурової залози на апараті Siemens Sonoline Sienna (Японія) використанням конвексного датчика (3,5-5,0 МГц). Визначали функціональний стан нирок, їх супутні захворювання (камені, пухлини, гідронефроз, кисти та аномалії), дивертикули, конкременти, функціональний обсяг сечового міхура, а також залишкову сечу після сечовипускання. При виконанні уретросоноскопії стриктури підрозділяли на ступені звуження просвіту сечівника: легку оклюзію (до 1/3 просвіту уретри), помірну (1/3-1/2 просвіту) і виражену (більше 1/2 просвіту уретри). За допомогою трансректального датчика оцінювали форму, розміри та структуру передміхурової залози.

Уретроскопію проводили у всіх випадках для підтвердження діагнозу та виключення новоутворень, дивертикулів та сторонніх тіл сечівника. Дослідження виконувалося уретроцистоскопом фірми Karl Storz (Німеччина).

Оптична уретротомія проводилась за стандартною методикою з використанням уретротома з «холодним» ножом до відновлення адекватного просвіту, що не чинить перешкоди для проведення інструменту [155, 157, 182].

Результати оцінювали через 7 днів (момент видалення уретрального катетеру), а також через 3 місяці та 12 місяців.

Для з'ясування ефективності лікування досліджували об'єм залишкової сечі, проводили анкетування пацієнта за шкалою IPSS, урофлоуметрію (на 3 та 12 місяць після операції).

Мітоміцин С застосовувався в концентрації 0,2 мг/мл і вводився за допомогою ін'єкційної голки Williams для цистоскопії. Препарат вводився в

рубцеву тканину радіально у 9 рівновіддалених секторів умовного циферблату, по 0,5-1,0 мл до моменту проведення інцизії.

Для пацієнтів із протяжними стриктурами уретри було властиво звернення до лікувальних закладів після попереднього лікування бужування та/або внутрішньої оптичної уретротомії. Першою та основною характеристикою була скарга на тонкий, слабкий і млявий струмінь сечі. Для таких пацієнтів характерні обструктивні симптоми – затримка перед початком сечовипускання, переривчасте та тривале сечовипускання, почуття неповного випорожнення сечового міхура, хронічна затримка сечі. При зборі анамнезу звертали увагу на наявність у минулому трансуретральних втручань, травматичних та/або тривалих катетеризації, інфекцій сечовивідних шляхів та травм промежини.

За наявності у хворого сечоміхурової епіцистостомічної нориці контрастування робили через цистостомічний дренаж. Зустрічну уретрограму виконували при одночасній комбінації мікційної та ретроградної уретрографії. Уретрографію на металевих бужах не застосовували через можливу травматизацію.

2.4 Виділення лімфоцитів периферичної крові

Для виділення лімфоцитів, забір периферичної крові в осіб дослідних і контрольних груп, проводили після попереднього завершення їхнього клінічного обстеження, перед призначенням оперативного лікування.

Забір крові, шляхом венепункції, *проводився з ліктьової вени* у ранішні години, в умовах фізіологічного спокою, натще, у кількості 20 мл в пробірки, які стабілізували гепарином (кінцеве розведення 1:100).

Лімфоцити периферичної крові виділяли за модифікованим методом Воум А. [2]. Кров, розведену в співвідношенні 1:1 фізіологічним розчином, нашаровували у градієнті густини фікол-тріумбасту ($\rho = 1,08 \text{ г/см}^3$) й

центрифугували 20 хвилин при 500 g. Зняті інтерфазні кільця моонуклеарних клітин двічі відмивали впродовж 10 хвилин фізіологічним розчином.

Після останнього центрифугування, до осаду додавали невелику кількість фізіологічного розчину, ресуспензували та, за допомогою трипанового синього, проводили підрахунок кількості живих і мертвих клітин в камері Горяєва. Цілісність і життєздатність лімфоцитів крові в усіх дослідах становила не менше 95 %.

Для пермеабілізації мембран лімфоцитів крові та розкриття латентних ензиматичних активностей до суспензії додавали сапонін [6]. Лімфоцити крові інкубували впродовж 10 хв при помірному струшуванні у розчині, який містив сапонін у концентрації 0,2 % (оптимальна концентрація) [5, 6].

2.5 Оцінка стану пероксидації ліпідів за визначенням концентрації малонового діальдегіду

Принцип методу визначення МДА полягає в тому, що при високій температурі в кислому середовищі він реагує з 2-тіобарбітуровою кислотою, створюючи забарвлений триметиленовий комплекс з максимумом поглинання при $\lambda=532$ нм [5, 13].

Оптичну густину вимірювали при $\lambda=532$ нм проти контрольної проби. Розрахунок вмісту МДА проводили використовуючи коефіцієнт молярної екстинції $1,56 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$.

2.6 Визначення глутатіонпероксидазної активності

Суть методу полягає у розвитку кольорової реакції з 5,5-дітіо-біс(2-нітро-бензойною кислотою (ДТНБК) з утворенням кольорового продукту тіонітрофенільного аніону (ТНФА), кількість якого прямо пропорційна кількості SH-груп, що прореагували з ДТНБК [5, 64, 93].

Для визначення глутатіонпероксидазної активності, 0,1 мл суспензії лімфоцитів вносили в 0,8 мл інкубаційного середовища, що готували на 0,1 М трис-HCl буфері (pH 8,0) та містило 2 мМ ЕДТА, 12 мМ NaN_3 , 4,8 мМ GSH.

Після 10 хв інкубації, при 37°C, додавали 100 мкл 20 мМ гідро-пероксиду тредбутилу та інкубували ще 30 хв. Реакцію зупиняли додаванням 0,2 мл 20 % ТХО охолодженої. Проби центрифугували 10 хв при 800 g. До 50 мкл супернатанту додавали 5 мл 0,1 М трис-НСІ буферу, 50 мкл реактиву Елмана. В контрольні зразки 0,1 мл гемоліату додавали після ТХО. Через 5 хв визначали оптичну густину проб на спектрофотометрі СФ-46 при $\lambda = 412$ нм в 1 см кюветі проти H_2O . Активність ензиму відображали в нмоль GSH/хв на 1 мг протеїну, враховуючи молярний коефіцієнт екстинції ТНФА $13,6 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$.

2.7 Визначення глутатіонредуктазної активності

Глутатіонредуктазну активність визначали спектрофотометрично при $\lambda = 340$ нм в 0,2 М калій-фосфатному буфері (рН 7,0), що містив 2 мМ ЕДТА. На 1 мл об'єму кювети вносили 0,5 мл калій-фосфатного буферу (30°C), 50 мкл 2 мкМ NADPH, приготованому на 10 мкМ трис-НСІ буфері (рН 7,0), 50 мкл 20 мкМ GSH. До кінцевого об'єму доводили дистильованою водою. Реакцію ініціювали додаванням до кювети 100 мкл суспензії клітин чи сироватки крові. Час інкубації становив 10 хв. В якості контролю використовували проби без NADPH, без GSH і без субстрату. ГР-активність виражали в нмолях NADPH/хв на 1 мг протеїну, враховуючи, що молярний коефіцієнт екстинції NADPH = $6,22 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ [5, 64].

2.8 Визначення глутатіон-S трансферазної активності

Глутатіонтрансферазну активність сироватки крові чи лімфоцитів визначали спектрофотометрично при $\lambda = 340$ нм в 0,1 М калій-фосфатному буфері (рН 6,5), що містив 1 мМ ЕДТА 1 мМ 1-хлор-2,4-динітробензол, 5 мМ GSH. Суспензію клітин доводили до 0,4 мг протеїну на 1 мл реакційного середовища. ГТ-активність розраховували в нмоль GSH/хв на 1 мг протеїну [65], враховуючи, що молярний коефіцієнт екстинції 1-хлор-2,4-динітробензолу = $9,6 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$.

2.9 Визначення вмісту відновленого глутатіону

Для дослідження вмісту відновленого глутатіону, використовували інкубаційне середовище (37⁰C), що містило 0,2 мл 1,5 мкМ DTNB у 0,1 М калій-фосфатному буфері (рН 7,0), 0,2 мл H₂O. У цю суміш вносили 0,1 мл суспензії лімфоцитів, перемішували та через 10 хв визначали оптичну густину при $\lambda=412$ нм. Кількість відновленого глутатіону відображали в нмоль GSH/мг протеїну [5].

2.10 Визначення аргіназної активності

Активність аргінази в сироватці крові і лімфоцитах визначали за утворенням сечовини, вміст якої вимірювали за допомогою діагностичного набору відповідно до інструкції фірми-виробника (Simko, Україна). Ензиматичну реакцію ініціювали внесенням аліквоти (150 мкл) протеїну в інкубаційне середовище наступного складу (мМ): 20 Тріс HCl, 100 L-аргінін, 2 MnCl₂ (рН = 9,5), об'ємом 300 мкл; кількість протеїну у пробі – 50 – 100 мкг/мл. Інкубацію здійснювали 30 хв, при температурі 37⁰ С на шейкері. Реакцію зупиняли внесенням в інкубаційне середовище 40 мкл 50%-ї трихлороцтової кислоти. У контрольні зразки замість протеїну вносили відповідну аліквоту фізрозчину. Крім дослідних і контрольних, проб готували також пробу, що містить стандартний розчин сечовини (16,65 мМ). Усі зразки спектрофотометрували проти контрольних при $\lambda=520$ нм. Активність аргінази обчислювали і виражали у нмолях сечовини/хв·мг загального протеїну у пробі.

2.11 Визначення активності Ca²⁺-залежної та Ca²⁺-незалежної ізоформ NO-синтази

Визначення NO-синтазної ензиматичної активності сироватки крові і лімфоцитів проводили при 37⁰ С у середовищі інкубації об'ємом 1,5 мл

наступного складу: трис- HCl – 0,08 М (рН 7,4), CaCl_2 – 10 мМ, L -аргінін – 0,15 мМ, $\text{NADPH}(\text{H}^+)$ – 0,12 мМ. Контрольні та безсубстратні зразки (до яких субстрат не вводили) готували аналогічно до дослідних, але вони замість $\text{NADPH}(\text{H}^+)$ та L -аргініну містили бідистильовану воду. NO-синтазну реакцію ініціювали внесенням до інкубаційного середовища аліквоти протеїну (70 мкл); кількість протеїну у пробі не перевищувала 50–70 мкг/мл.

Дослідні проби спектрофотометрували проти контрольних та безсубстратних зразків при $\lambda=340$ нм, після чого їх інкубували протягом 20 хв при 37°C. Реакцію зупиняли внесенням до реакційного середовища HClO_4 (1,5 М) [5, 94]. Активність NO-синтази виражали в наномолях окисненого $\text{NADPH}(\text{H}^+)/\text{хв}$ на 1 мг загального протеїну у пробі.

Активність Ca^{2+} -незалежної iNOS визначали аналогічно, додаючи в інкубаційне середовище селективний інгібітор індукцйбельної ізоформи аміногуанідин, замість CaCl_2 . Активність Ca^{2+} -залежної ізоформи NOS, що згідно з даними літератури, відповідає конститутивній ізоформі NOS (cNOS), розраховували, як різницю між загальною активністю NOS і активністю Ca^{2+} -незалежної ізоформи NOS.

2.12 Визначення концентрації кінцевих метаболітів NO – нітрит- та нітрат-аніонів

Кількість нітрит-аніону (NO_2^-) визначали в плазмі крові в колориметричній реакції з використанням реактиву Гріса [2]. Для цього будували калібрувальну криву з використанням NaNO_2 .

Кількість нітрат-аніону (NO_3^-) визначали бруциновим методом спектрофотометрично [2]. Для цього будували калібрувальну криву з використанням NaNO_3 .

2.13 Визначення Na^+, K^+ -АТФазної активності

Na^+, K^+ -АТФ-азну активність лімфоцитів крові визначали реєструючи процес гідролізу АТФ по накопиченню P_i .

Визначення загальної АТФазної ензиматичної активності клітин проводили при 37°C у середовищі інкубації (об'ємом 1 мл) наступного складу (мМ): 120 NaCl , 30 KCl , 5 MgCl_2 , 1,5 АТР, 1 ЕГТА, 1 NaN_3 (інгібітор мітохондріальної АТФази), 20 Нерес-Tris-буфер ($\text{pH} = 7,4$), 0,1 мкМ тапсигаргін (селективний інгібітор $\text{Ca}^{2+}, \text{Mg}^{2+}$ -АТФази ЕПР) [5]. Наявність Ca^{2+} -хелатора ЕГТА в середовищі інкубації забезпечувало зв'язування в ньому ендогенних йонів Ca^{2+} .

АТФ-гідролазну реакцію ініціювали внесенням до інкубаційного середовища аліквоти суспензії клітин (100 мкл); кількість протеїну в пробі не перевищувала 50 – 100 мкг. Тривалість інкубації – 5 хв. Ензиматичну реакцію зупиняли додаванням 1 мл охолодженого “стоп-розчину” наступного складу: 1,5 М натрій ацетат, 3,7 % формальдегід, 14 % етанол, 5 % ТХО ($\text{pH} = 4,3$).

“Базальну” Mg^{2+} -АТФазну активність клітин тестували в аналогічному середовищі інкубації, але у присутності 1 мМ убаїну – селективного інгібітора Na^+, K^+ -АТФази [5]. Убаїнчутливу Na^+, K^+ -АТФазну активність сперматозоїдів обчислювали за різницею між величиною загальної АТФазної і “базальної” Mg^{2+} -АТФазної активності і виражали у нмолях P_i у перерахунку за хв на 1 мг протеїну.

Контролем на неензиматичний гідроліз АТФ та вміст ендогенного P_i виступали проби, що за своїм складом відповідали стандартному середовищу інкубації, але містили клітини з попередньо інактивованою АТФазою, шляхом їх оброблення “стоп-розчином”.

2.14 Визначення Ca^{2+} -активованої, Mg^{2+} -залежної АТФазної активності плазматичної мембрани та ендоплазматичного ретикулуму

$\text{Ca}^{2+}, \text{Mg}^{2+}$ -АТФазну активність лімфоцитів крові у пацієнтів визначали, реєструючи процес гідролізу АТФ за накопиченням P_i [5]. Визначення загальної $\text{Ca}^{2+}, \text{Mg}^{2+}$ -АТФазної активності проводили при 37°C в інкубаційному

середовищі (об'єм – 1 мл) такого складу (мМ): 150 KCl; 0,05 CaCl₂; 5 MgCl₂; 5 АТФ; 1 NaN₃ (інгібітор мітохондріальної АТФази); 1 оуабайн (інгібітор Na⁺, K⁺-АТФази); 20 Нерес-Трис-буфер (pH = 7,4).

Для розділення загальної Ca²⁺,Mg²⁺-АТФазної активності на компоненти: тапсигаргін-нечутливу Ca²⁺,Mg²⁺-АТФазу плазматичної мембрани і тапсигаргін-чутливу Ca²⁺,Mg²⁺-АТФазу мембран ЕПР до стандартного Ca²⁺- та Mg²⁺-вмісного середовища інкубації додавали інгібітор Ca²⁺,Mg²⁺-АТФази ЕПР – тапсигаргін (0,1 мкМ). Активність “базальної” Ca²⁺-незалежної, Mg²⁺-залежної АТФази лімфоцитів крові визначали за тих же умов, але за відсутності CaCl₂ і з додаванням 1 мМ EGTA та 0,1 мкМ тапсигаргіну.

Ca²⁺,Mg²⁺-АТФазу плазматичної мембрани розраховували як різницю між Ca²⁺,Mg²⁺-АТФазною активністю в присутності тапсигаргіну та “базальною” Ca²⁺-незалежною, Mg²⁺-залежною АТФазною активністю. Ca²⁺,Mg²⁺-АТФазу мембран ЕПР оцінювали як різницю між загальною Ca²⁺,Mg²⁺-АТФазною активністю і Ca²⁺,Mg²⁺-АТФазною активністю в присутності тапсигаргіну. Ca²⁺,Mg²⁺-АТФазну активність виражали в мкмольх P_i у перерахунку за хв на 1 мг протеїну.

2.15 Визначення кількості неорганічного фосфату для оцінки АТФазних активностей

Після зупинки ензиматичної реакції “стоп-розчином” суспензію центрифугували (10 хв, 1500 g) і в отриманому супернатанті, який не містив протеїну, визначали вміст неорганічного фосфору P_i за методом W. Rathbun, V. Betlach [148].

Метод базується на колориметричному визначенні кількості P_i, який утворюється в результаті ензиматичної реакції гідролізу АТФ. Фосфорна кислота здатна утворювати з молібденовою кислотою комплексну сполуку, яка легко відновлюється хлоридом олова (SnCl₂) з утворенням забарвленої в синій колір молібденової сині. До проб додавали 50 мкл 0,2 % розчину амоній молібдату, перемішували та додавали 100 мкл 6,75 мМ хлориду олова. Для

розвитку забарвлення проби інкубували протягом 20 хв при кімнатній температурі. *Вимірювання абсорбції* проводили на однопроменевому спектрофотометрії СФ-46 при довжині хвилі $\lambda = 660$ нм.

Визначення вмісту P_i проводили за калібрувальним графіком, для побудови якого використовували розчини однозаміщеного ортофосфату калію різної концентрації.

2.16 Визначення концентрації протеїну

Вміст протеїну в сироватці крові чи лімфоцитарній суміші визначали за модифікованим методом Лоурі, який базується на вимірюванні інтенсивності забарвлення розчину внаслідок проходження двох біохімічних реакцій: біуретової та реакції реактиву Фоліна. *Вимірювання абсорбції* проводили на однопроменевому спектрофотометрії СФ-46 при довжині хвилі $\lambda = 750$ нм. Значення концентрації протеїну знаходили по калібрувальному графіку. В якості еталону використовували бичачий сироватковий альбумін (Sigma, США).

2.17 Методи статистичної обробки даних

Варіаційно-статистичне опрацювання даних здійснювали з використанням програмного пакета для персональних комп'ютерів *Microsoft Excel*. Визначали такі основні статистичні показники, як середнє арифметичне значення (M), стандартну похибку (m) та середнє квадратичне відхилення (σ). Достовірність змін встановлювали за t -критерієм Ст'юдента. Критичні рівні достовірності при перевірці статистичних гіпотез у дослідженнях брали рівними 0,95, 0,99 та 0,999.

Результати представлені як середнє арифметичне (M) $\pm$ стандартна похибка середнього (m). Кількість дослідів (n) відповідає кількості осіб, досліджених у кожному випадку.

Рівняння прямої лінії, що найкраще апроксимує еспериментальні дані, розраховували із використанням методу найменших квадратів. Абсолютне

значення коефіцієнта кореляції r становило 0,90 – 0,98. Достовірність розрахованих параметрів прямої перевіряли за F -критерієм Фішера: достовірною вважали апроксимацію за якої $p \leq 0,05$.

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ НЕПРОТЯЖНИХ СТРИКТУР УРЕТРИ З ВІКОРИСТАННЯМ МІТОМІЦИНУ С

3.1 Розподіл пацієнтів за етіологічним фактором виникнення стриктури уретри

Оснoву дослідження складають результати обстеження та лікування 366 пацієнтів, у котрих була діагностована стриктура уретри, і які знаходились в урологічній клініці КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня» в період 2017-2023 роки.

Проведені дослідження виявили, що стриктури ятрогенного генезу зустрічаються найчастіше, у 198 (54 %) пацієнтів (табл. 3.1). Серед них виявляли пацієнтів, які раніше перенесли трансуретральні операції з приводу захворювань пов'язаних із сечостатевою системою – 141 пацієнт (38 %) і пацієнтів, в анамнезі котрих були катетеризації сечового міхура – 57 пацієнтів (16 %). На другому місці зустрічались посттравматичні стриктури. Ці стриктури виявлені у 87 пацієнтів (23,9 %). Кількість пацієнтів зі стриктурою уретри постінфекційного та ідіопатичного генезу була приблизно однаковою, відповідно 42 (11,5 %) та 39 (10,6 %) пацієнтів.

Таблиця 3.1 – Розподіл пацієнтів за етіологічним фактором виникнення стриктури уретри.

Етіологічний фактор	Кількість пацієнтів	
	Абсолютна	Відносна, %
Травматичний	87	23,9
Постінфекційний	42	11,5
Ідіопатичний	39	10,6
Ятрогенний	198	54,0
зокрема в анамнезі:		
– катетеризація	57	16,0
– трансуретральні операції	141	38,0
Всього	366	100

На рис. 3.1 наведений розподіл пацієнтів за віком у відповідності до класифікації ВООЗ. Серед них понад 40 % були працездатного віку.

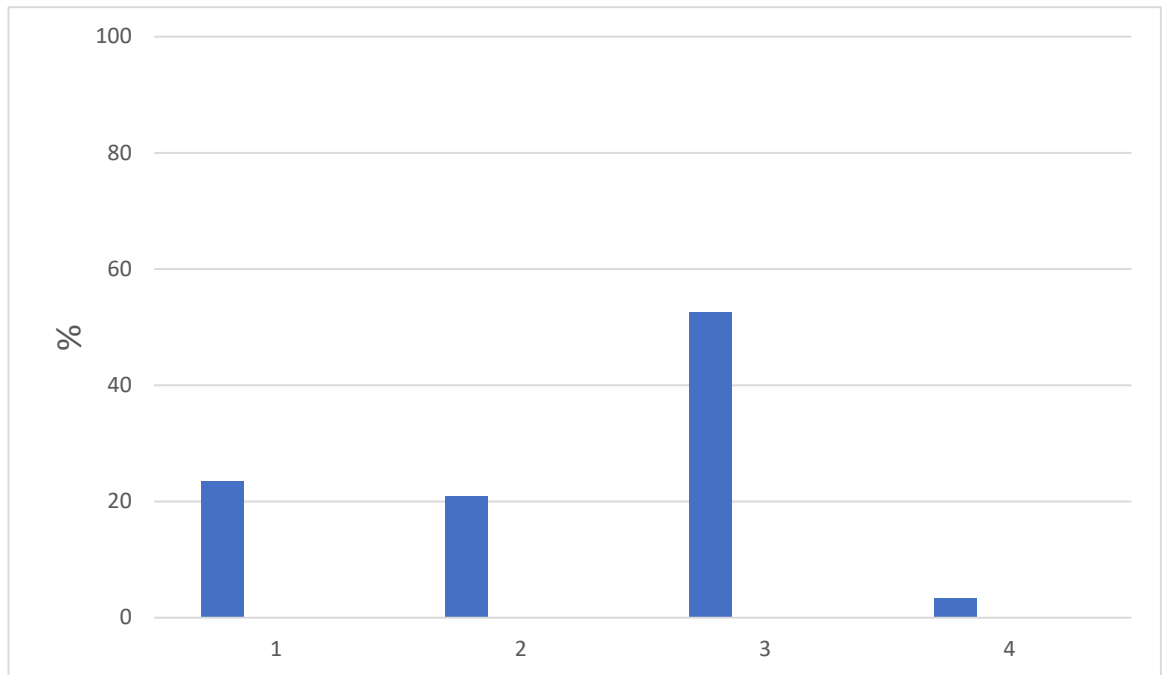


Рисунок 3.1 - Розподіл пацієнтів за віком (1 – до 45 років, 2 – 45-59 років, 3 - 60-74 роки, 4 – понад 75 років).

У чоловіків віком до 45 років стриктура уретри виявлена в 22 %, віком 45-59 років – у 20 % і віком понад 60 років – у 58 %.

3.2 Характеристика локалізації та протяжності стриктури уретри у пацієнтів

Аналіз локалізації стриктур висячої уретри (147 пацієнтів) виявив, що у 33 (9 %) пацієнтів вона знаходиться в човноподібній ямці, у 114 пацієнтів (31,1 %) - у пенільному відділі уретри. Стриктура мембранозної уретри виявлена у 147 (40,2 %) пацієнтів, а стриктура у двох і більше пошкоджених відділах уретри – у 72 (19,7 %) пацієнтів (рис. 3.2).

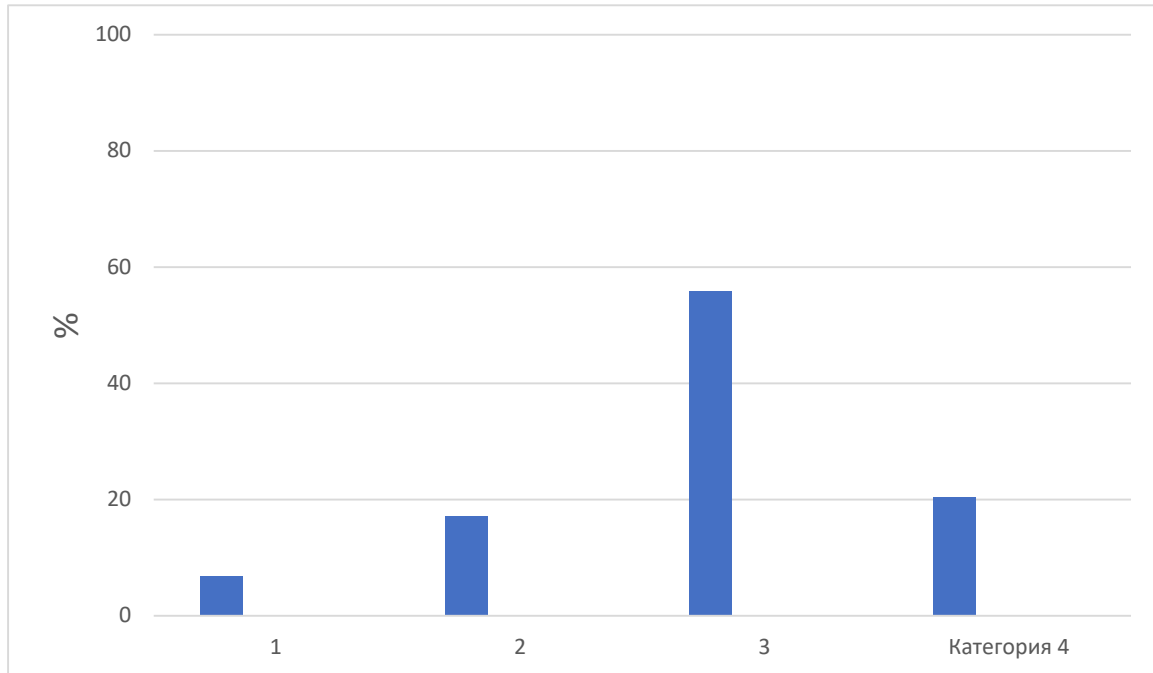


Рисунок 3.2 - Локалізація стриктури уретри у пацієнтів (1 – човноподібна ямка, 2 – пенільний відділ, 3 – мембранозний відділ, 4 – пошкодження 2х і більше відділів).

За протяжністю стриктури уретри усіх 366 пацієнтів було поділено на три групи. До 5 мм – 117 (32,0 %) пацієнтів, 6–15 мм – 177 (48,4 %) пацієнтів і понад 15 мм – 72 (19,6 %) пацієнта (табл. 3.2).

Таблиця 3.2 – Протяжність стриктури уретри у пацієнтів

Кількість пацієнтів	%	Протяжність стриктури
117	32,0	до 5 мм
177	48,4	6–15 мм
72	19,6	>15 мм

3.3 Особливості виконання оптичної уретротомії стриктури уретри з використанням мітоміцину С

Оптична уретротомія проведена 147 пацієнтам, із яких 111 (75,5 %) пацієнтам - первинної нерецидивної стриктури і 36 (24,5 %) пацієнтам – рецидивної стриктури (табл. 3.3). Первинна (нерецидивна) оптична уретротомія

проведена 129 (35,3 %) пацієнтам, а при рецидивних стриктурах – 237 (64,7 %) пацієнтам.

Таблиця 3.3 – Оптична уретротомія нерезидивних і рецидивних стриктур уретри

Оптична уретротомія (n=147)		Оптична уретротомія + мітоміцин С (n=219)	
Нерезидивна (кількість)	Рецидивна (кількість)	Нерезидивна (кількість)	Рецидивна (кількість)
111 (75,5%)	36 (24,5%)	18 (8,2 %)	201 (91,8 %)

Із 111 пацієнтів, у яких була діагностована первинна нерезидивна стриктура, в 51 виявлялась у мембранозному відділі (табл. 3.4). У 15ти з цих пацієнтів довжина стриктури складала 1-5 мм, з яких у 9 – посттравматичного походження, а у 6 – ідіопатичного. У 36ти пацієнтів довжина стриктури складала 6-15 мм: у 30ти – посттравматичного походження, а у 6 - постінфекційного.

Таблиця 3.4 – Розподіл пацієнтів при виконанні оптичної уретротомії в залежності від локалізації стриктури, її протяжності та етіологічного чинника

Метод	Первинна/ рецидивна	Відділ	Підвідділ	Протяжність (мм)	Етіологічний чинник
Оптична уретро- томія (n=147)	Первинні (n=111)	Мембра- нозної уретри (n=51)		1-5 (n=15)	Ідіопатичні (n=6)
					Пост- травматичні (n=9)
				6-15 (n=36)	Пост- травматичні (n=30)
					Пост- інфекційні (n=6)
		Висячої уретри (n=60)	Човно- подібної ямки (n=9)	1-5 (n=9)	Після ТУР (n=9)
				Пенільного відділу (n=51)	1-5 (n=21)
			6-15 (n=30)		Після ТУР (n=30)
	Рецидивні (n=36)	2 і більше відділів (n=12)		Понад 15 (n=12)	Пост- інфекційні (n=12)
		Мембра- нозної уретри (n=24)		1-5 (n=15)	Ідіопатичні (n=15)
				6-15 (n=9)	Ідіопатичні (n=9)

Із 60 пацієнтів із нерезидивною стриктурою висячої уретри у 9 вона знаходилась у човноподібній ямці, протяжністю 1-5 мм, ятрогенного

походження після ТУР. У 51 пацієнта знаходилась в пенільному відділі, із них у 21 протяжністю 1-5 мм внаслідок попередньої катетеризації і у 30 пацієнтів протяжністю 6-15 мм після ТУР.

У 36 пацієнтів із 147 була діагностована рецидивна стриктура. У 12 пацієнтів виявлена в 2 і більше відділах уретри, усі протяжністю понад 15 мм і постінфекційної етіології. Стриктура мембранозної уретри виявлена у 24 пацієнтів: у 15 протяжністю 1-5 мм ідіопатична та в 9 пацієнтів протяжністю 6-15 мм ідіопатична.

При виконанні оптичної уретротомії з використанням мітоміцину С із 219 пацієнтів у 18 була діагностована нерезидивна стриктура, уражені кілька відділів з протяжністю стриктури була понад 15 мм. У 9 пацієнтів стриктура була ідіопатичного генезу та у 9 – наслідком ТУР (табл. 3.5).

У 201 пацієнта діагностована рецидивна стриктура. Із них у 42 пацієнтів були уражені кілька відділів уретри: у 15 – протяжність стриктури складала 6-15 мм як наслідок катетеризації, у 27 – протяжність була понад 15 мм як результат ТУР. У 57 пацієнтів виявлена стриктура мембранозного відділу – у 18 протяжністю 1-5 мм посттравматичного генезу, у 39 – протяжністю 6-15 мм, із них у 30 посттравматичного генезу і у 9 після ТУР.

102 пацієнти мали стриктуру висячої уретри. У 24 із них вона локалізувалась в човноподібному відділі, протяжністю 1-5 мм внаслідок ТУР. У 78 локалізувалась в пенільному відділі. Із них протяжністю 1-5 мм виявлено у 15 чоловіків після катетеризації. Стриктур протяжністю 6-15 мм виявлено у 48 чоловіків: у 6 після катетеризації, у 18 після ТУР і у 24 як результат перенесеної інфекції. 15 пацієнтів мали протяжність стриктури понад 15 мм як результат ТУР.

Таблиця 3.5 – Розподіл пацієнтів при виконанні оптичної уретротомії з використанням мітоміцину С в залежності від локалізації стриктури, її протяжності та етіологічного чинника

Метод	Первинна/ рецидивна	Вид	Підвідділ	Протяжність (мм)	Етіологічний чинник
Оптична уретро- томія + Мітоміцин С (n=219)	Первинні (n=18)	2 і > відділів (n=18)		>15 (n=18)	Ідіопатичні (n=9)
					Після ТУР (n=9)
	Рецидивні (n=201)	2 і > відділів (n=42)		6-15 (n=15)	Після катетиризації (n=15)
				>15 (n=27)	Після ТУР (n=27)
		Мембра- нозної уретри (n=57)		1-5 (n=18)	Пост- травматичні (n=18)
				6-15 (n=39)	Пост- травматичні (n=30)
					Після ТУР (n=9)
		Висячої уретри (n=102)	Човно- подібної ямки (n=24)	1-5 (n=24)	Після ТУР (n=24)
				1-5 (n=15)	Після кате- тиризації (n=15)

			Пенільного відділу (n=78)	6-15 (n=48)	Після кате- тиризації (n=6)
					Після ТУР (n=18)
					Постінфек- ційні (n=24)
				>15 (n=15)	Після ТУР (n=15)

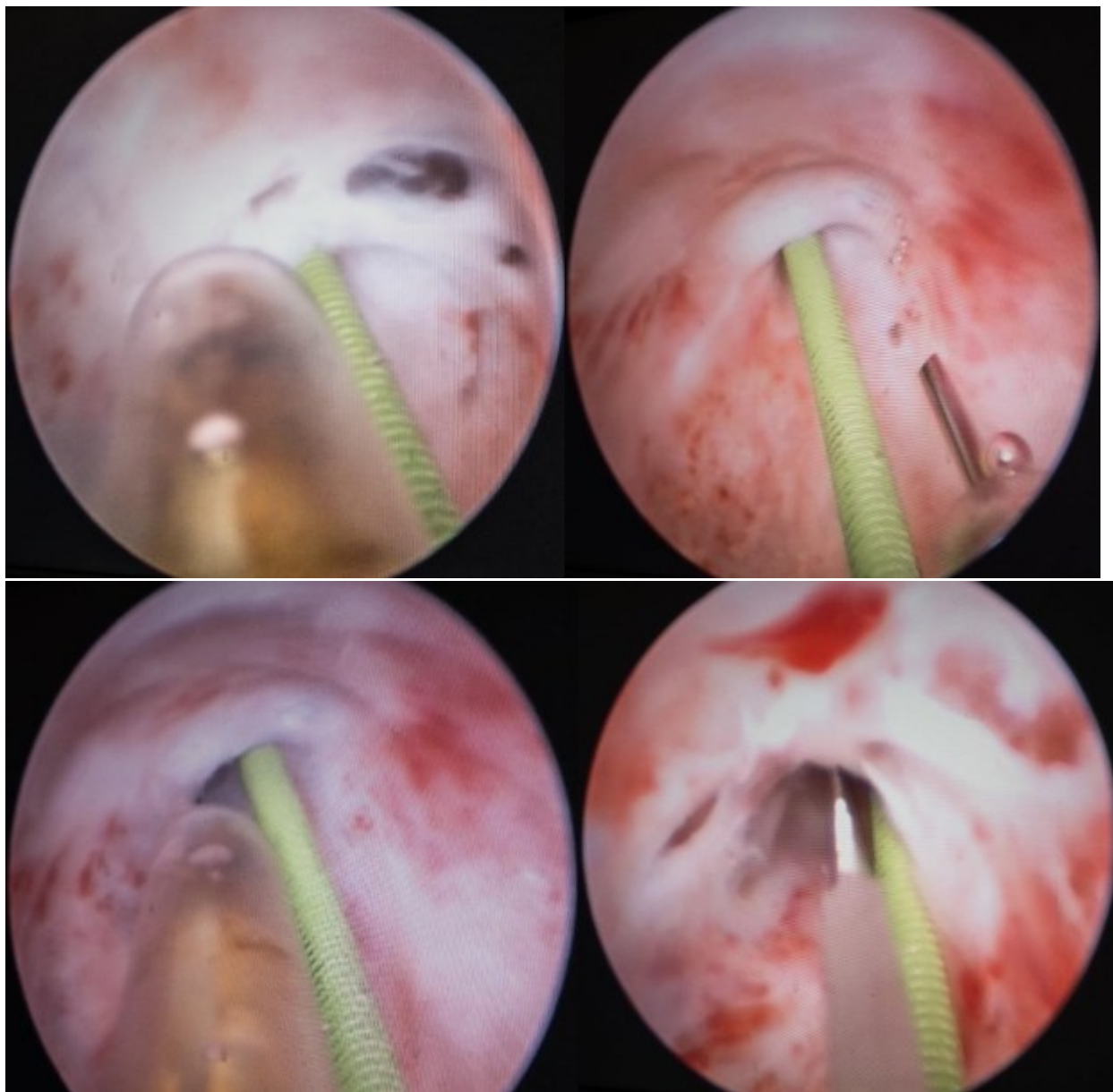


Рисунок 3.3 – Пацієнт Л., 68 років. Уретроскопія. Стриктура бульбарного відділу уретри. Процес циркулярного введення мітоміцину С та виконання оптичної уретротомії за допомогою «холодного» ножа
Діагноз: Стриктура бульбарного відділу уретри. Гостра затримка сечі.
Епіцистостома Скарги: на наявність епіцистостоми.

Анамнез хвороби: зі злів пацієнта, приблизно за три тижні до госпіталізації почав відмічати утруднення акту сечовипускання, стоншення струменя сечі, що поступово наростали, аж до моменту, коли 8 вересня трапилась ГЗС. За місцем проживання пацієнта спроба встановлення уретрального катетера, яка виявилась невдалою (перешкода, яку не вдалось подолати) встановлено троакарну епіцистостому. Дообстежений. Виконане стандартне пердоопераційне обстеження.

25.09.19 – операція: оптична уретротомія, введення розчину Мітоміцину С в рубцеву тканину з подальшим розсіченням тканини «холодним ножом». Післяопераційний період без ускладнень. Епіцистостому видалено. Пацієнт отримував антибактеріальну, дезінтоксикаційну, протизапальну терапію. Виписаний для подальшого лабораторного лікування у задовільному стані, із функціонуючим катетером Фолея.

Спостереження за пацієнтами проводили на 7 день, на 3-му та 12 місяцях після проведення уретротомії та відновлення адекватного просвіту уретри.

Відповідно, значення IPSS реєструвалися до лікування, на 7 день, 3-ій і 12-ий місяці спостереження. Середнє значення IPSS до лікування становило $23,2 \pm 2,1$ бала (табл. 3.6). Через 3 місяці після хірургічного лікування в групі 1 – $19,0 \pm 12,0$, а через 12 місяців – $9,7 \pm 1,2$ бала. В групі 2, на фоні введення мітоміцину, середнє значення IPSS на 3-му місяці становило $7,2 \pm 0,9$, а на 12-му місяці – $5,5 \pm 0,8$ бала. За результатами аналізу виявлено, що спостерігаються відмінності в бальній оцінці IPSS залежно від післяопераційного періоду та групи дослідження.

Введення мітоміцину при оптичній уретротомії на 3-му і 12-му місяцях призводить до покращення симптоматики. Найбільш виражене покращення спостерігається на 3-му місяці – в 2,7 раза ($p < 0,001$).

Таблиця 3.6 – Динаміка балів IPSS у контрольній і дослідній групах

Показники	Значення IPSS (M $\pm$ m), бали			
	До операції	7 днів	3 місяць	12 місяців
Оптична уретротомія (n=147)	23,2 $\pm$ 2,1	20,8 $\pm$ 2,0	19,0 $\pm$ 2,0	9,7 $\pm$ 1,2
Оптична уретротомія + мітоміцин С (n=219)		20,2 $\pm$ 2,4	7,2 $\pm$ 0,9**	5,5 $\pm$ 0,8*

Примітка: * статистично значущі відмінності від показників групи 1 ($p < 0,05$);
 ** статистично значущі відмінності від показників групи 1 ($p < 0,001$).

Показники урофлоуметрії реєструвалися до операції, на 7-ий день, 3 та 12 місяці спостереження. Середнє значення максимальної швидкості сечовипускання на 3 місяць після оптичної уретротомії (група 1) було в 3,4 рази більше ($19,4 \pm 3,6$ мл/с), ніж до операції ($5,7 \pm 2,2$ мл/с) ($p < 0,001$) (табл. 3.7). Через 12 місяців ця різниця складала 3,0 рази ($p < 0,001$).

Введення мітоміцину С при виконанні оптичної уретротомії призводило до покращення сечовипускання на 3-ій і 12-ий місяці, відповідно в 3,7 і 3,5 рази щодо контрольних значень.

За результатами аналізу виявлено, що спостерігаються відмінності максимальної швидкості сечовипускання залежно від післяопераційного періоду ($p < 0,001$) та використання мітоміцину С.

Таблиця 3.7 - Розподіл максимальної швидкості сечовипускання в контрольній і дослідній групах

Показники	Значення $Q_{\max}$ ($M \pm m$), мл/с			
	До операції	7 днів	3 місяць	12 місяців
Оптична уретротомія (n=147)	$5,7 \pm 2,2$	$21,4 \pm 3,1$	$19,4 \pm 3,6^{**}$	$17,3 \pm 4,1^{**}$
Оптична уретротомія + мітоміцин С (n=219)		$22,4 \pm 1,9$	$21,3 \pm 1,9^{**}$	$20,2 \pm 2,3^{**}$

Примітка: **статистично значущі відмінності показників на 7 день, 3 і 12 місяці щодо передопераційних показників ($p < 0,001$).

Всім пацієнтам проводилася оцінка еректильної функції до і після виконання оптичної уретротомії з використанням чи без мітоміцину С (табл. 3.8).

Середнє значення Міжнародного індексу еректильної функції (МІЕФ-5) до хірургічного лікування становило $20,1 \pm 3,2$. Через 7 днів після операції за відсутності мітоміцину С воно знижувалось до $13,6 \pm 4,5$, тобто в 1,5 раза ($p < 0,05$), а за присутності мітоміцину С знижувалось в 1,3 раза ($p < 0,05$).

За результатами аналізу встановлено, що спостерігаються відмінності в залежності від післяопераційного періоду, однак показники між двома групами достовірно не відрізняються.

Таблиця 3.8 – Динаміка балів МІЕФ-5 у контрольній і дослідній групах

Показники	Середнє значення ($M \pm m$), бал			
	До лікування	7 днів п/о	3 місяці п/о	12 місяців п/о
Оптична уретротомія (n=147)	$20,1 \pm 3,2$	$13,6 \pm 4,5^*$	$17,5 \pm 2,8$	$18,8 \pm 2,4$
Оптична уретротомія + мітоміцин С (n=219)		$14,9 \pm 3,7^*$	$18,4 \pm 3,6$	$19,7 \pm 2,8$

Примітка: * статистично значущі відмінності щодо контрольних значень.

Тобто, спостерігається зниження еректильної функції в обох групах на 7 день після оптичної уретротомії. Промірне зниження загального середнього балу на 7 день та 3 місяць після оперативного лікування практично нівілювалось до кінця першого року спостереження.

Таким чином, ефективність оптичної уретротомії із введенням мітоміцину С за даними анкети IPSS через 12 місяців складає 76 %, а даними максимальної швидкості сечовипускання 17 %.

Так, на 3-му місяці спостереження у контрольній групі (n=147) у 105 пацієнтів на контрольному УЗ обстеженні з'явилась залишкова сеча. Середній бал за шкалою IPSS становив 19 балів, а щодо урофлоуметрії, то середня $Q_{\max}$ сягала 8,8 мл/сек.

У дослідній групі (n=219) у 43 пацієнтів виявлявся істотний об'єм залишкової сечі. Середній бал за шкалою IPSS становив 7 балів, а щодо урофлоуметрії, то середня $Q_{\max}$ сягала 14,8 мл/сек.

Через 12 місяців спостереження у контрольній групі ще у 4 пацієнтів, згідно вказаних показників, спостерігались ознаки рецидиву стриктури. У дослідній групі 2 пацієнти не з'явилися на контрольний огляд, проте явищ рецидиву не було виявлено у жодного пацієнта щодо попереднього контрольного візиту через 3 місяці.

Оскільки ендоскопічні методи розсічення стриктур загалом є менш ефективними за реконструктивні пластичні методики, нашою метою було статистично довести кращу ефективність інтрафібротичного введення мітоміцину С разом з виконанням оптичної уретротомії, у порівнянні з лише оптичною уретротомією. У таблиці 3.9 представлені показники рецидивів стриктур уретри через 3 та 12 місяців після операції в абсолютних числах, а також відсотках від кількості доопераційних відповідних пацієнтів, залежно від типу проведеного лікування (оптична уретротомія чи оптична уретротомія в поєднанні з підслізовим введенням мітоміцину С), ураженого відділу уретри, протяжності стриктури, генезу виникнення стриктури.

Для виявлення рецидиву враховували скарги пацієнтів на стоншення струменю сечі, странгурію, що супроводжувалось дообстеженням – виконанням урофлоуметрії та уретрографії у всіх випадках. Рецидив констатували при наявності візуального звуження при уретрографії. При сумнівних даних урофлоуметрії та уретрографії обстеження доповнювали уретроскопією.

Опτική уретротомія, n=147

111 нерезидивні:

51 мембранозної

15 1-5мм

6 ідіопатичні

2

2

33,3

33,3

9 посттравматичні

4

6

44,4

66,7

30 посттравматичні

15

19

50

63,3

60 висячої

6 постінфекційні

2

4

33,3

66,7

9 човноподібної

9 1-5мм

9 після ТУР

2

7

22,2

77,8

51 пенільної

21 1-5мм

21 після катетеризації

9

13

42,9

61,9

30 6-15мм

30 після ТУР

13

21

43,3

70

36 рецидивні:

12 кілька відділів

12 >15 мм

12 постінфекційні

7

10

58,3

83,3

24 мембранозної

15 1-5мм

15 ідіопатичні

6

11

40

73,3

9 6-15мм

9 ідіопатичні

5

5

55,6

55,6

60%

77,8%

66,7%

n=72, 64,9%

n=26, 72,2%

n=98, 66,7%

Опτική уретротомія+мітомія С, n=219

18 нерезидивні:

18 кілька відділів

18 >15мм

9 ідіопатичні

3

4

33,3

44,4

9 після ТУР

4

5

44,4

55,6

9, 50%

201 рецидивні:

42 кілька відділів

15 6-15 мм

15 після катетеризації

3

5

20

33,3

27 >15мм

27 після ТУР

8

10

29,6

37

57 мембранозної

18 1-5мм

18 посттравматичні

3

4

16,7

22,2

39 6-15мм

30 посттравматичні

5

7

16,7

23,3

102 висячої

9 після ТУР

2

3

22,2

33,3

24 човноподібної

24 1-5мм

24 після ТУР

3

4

12,5

16,7

78 пенільної

15 1-5мм

15 після катетеризації

3

5

20

33,3

48 6-15мм

6 після катетеризації

1

2

16,7

33,3

18 після ТУР

4

5

22,2

27,8

24 постінфекційні

4

7

16,7

29,2

15 >15мм

15 після ТУР

4

6

26,7

40

35,7%

24,6%

28,8%

28,4%

n=58, 28,8%

n=67, 30,6% p<0,05

Таблиця 3.9 - Кількість рецидивних стриктур через 3 та 12 місяців після лікування, залежно від проведеної операції, характеру стриктури, ураженого відділу/відділів уретри, протяжності та генезу стриктури

Як видно з таблиці 3.10, серед шести пацієнтів з ідіопатичними первинними стриктурами мембранозної уретри до 5 мм, котрим проводили оптичну уретротомію холодним ножом як монотерапевтичну методику, рецидив відбувся у двох через 3 місяці (33,3%), після чого до 12 місяців не спостерігався більш у жодного. З дев'яти хворих з посттравматичними первинними стриктурами мембранозної уретри до 5 мм через 3 місяці після оптичної уретротомії спостерігався рецидив у чотирьох (44,4%) і ще у двох через 12 місяців, - всього 6 (66,7%). З тридцяти посттравматичних нерезидивних стриктур мембранозної уретри протяжністю 6-15 мм рецидив за 3 місяці констатували у п'ятнадцяти (50%) і ще у чотирьох через 12 місяців, - всього 19 (63,3%). У двох через 3 місяці п/о та всього чотирьох з шести через 12 місяців п/о (33,3% та 66,7%, відповідно) пацієнтів з постінфекційними первинними стриктурами мембранозної уретри 6-15 мм відмічали рецидив. Серед дев'яти хворих з первинними ятрогенними стриктурами човноподібної ямки до 5 мм після трансуретральних резекцій, у двох через 3 місяці та сумарно сімох через 12 місяців настав рецидив (22,2% та 77,8%, відповідно). З двадцяти одного пацієнта з ятрогенними нерезидивними посткатетеризаційними стриктурами висячої уретри до 5 мм рецидив відбувся у дев'яти через 3 та всього тринадцяти через 12 місяців (42,9% та 61,9%, відповідно). Також, рецидив спостерігали у тринадцятьох через 3 та двадцяти одного через 12 місяців з тридцяти хворих з ятрогенними первинними стриктурами висячої уретри після ТУР (43,3% та 70%, відповідно).

Усього рецидив через 12 місяців констатували у 31/51 (60,7%) пацієнтів з нерезидивними стриктурами мембранозної уретри 1-15 мм та у 41/60 (68,3%) пацієнтів з нерезидивними стриктурами висячої уретри.

Щодо рецидивних стриктур, які лікували лише методом оптичної уретротомії, семеро через 3 місяці та всього десятеро через 12 місяців з-поміж дванадцяти з постінфекційними стриктурами кількох відділів уретри загальною протяжністю >15 мм відмітили рецидив (58,3% та 83,3%, відповідно). Серед п'ятнадцяти хворих з ідіопатичними рецидивними стриктурами мембранозної

уретри до 5 мм, рецидив спостерігався у шести (40%) через 3 місяці та одинадцяти (73,3%) через 12 місяців після оптичної уретротомії. У п'яти пацієнтів з ідіопатичними рецидивними стриктурами мембранозної уретри 6-15 мм з-поміж дев'яти (55,6%) відбувся рецидив до 3го місяця після операції. Усього повторно зрецидивували стриктури у 26/36 (72,2%) пацієнтів з рецидивними стриктурами уретри, котрим виконано лише оптичну уретротомію.

Рецидив за 12 місяців відбувся у 98/147 (66,7%) пацієнтів після оптичної уретротомії як монотерапевтичної методики.

Серед 30 пацієнтів з первинними стриктурами невизначеного генезу усіх відділів і різної протяжності рецидив через 3 місяці спостерігався у 13 (43,3%), а через 12 місяців – сумарно у 18 (60%). З-поміж 39 пацієнтів з посттравматичними нерезидивними стриктурами рецидив через 3 місяці відмічали у 19 (48,7%), через 12 місяців – у 25 (64,1%). З 60 хворих з первинними стриктурами ятрогенного генезу рецидив через 3 місяці настав у 24 (40%), через 12 місяців – у 41 (68,3%). З 18 хворих з нерезидивними постінфекційними стриктурами рецидив через 3 місяці відбувся у 9 (50%), а через 12 місяців у 14 (77,8%).

Серед дев'яти пацієнтів з ідіопатичними нерезидивними стриктурами протяжністю >15 мм, котрих лікували застосуванням оптичної уретротомії разом з підслизовим введенням мітоміцину С, рецидив через 3 місяці спостерігали всього лише в трьох (33,3%), а через 12 місяців у чотирьох (44,4%). З-поміж дев'яти хворих з первинними стриктурами уретри після ТУР, рецидив через 3 місяці відбувся у чотирьох (44,4%), а через 12 місяців у п'яти (55,6%). Усього за 12 місяців після операції зрецидивували первинні стриктури у 9/18 (50%) пацієнтів, котрим вводили мітоміцин С.

У більшості випадків 201/219 (91,8,%) пацієнтів на підслизове введення мітоміцину С під час оптичної уретротомії підбирали з рецидивними стриктурами. Серед п'ятнадцяти таких пацієнтів зі стриктурами кількох відділів уретри 6-15 мм після катетеризації, рецидив настав у трьох (20%) через 3 місяці та у п'яти (33,3%) через 12 місяців після операції. Серед двадцяти семи

аналогічних пацієнтів зі стриктурами >15 мм після ТУР, рецидив через 3 місяці відбувся у восьми (29,6%), а через 12 місяців у десяти (37%). З вісімнадцяти пацієнтів з рецидивними посттравматичними стриктурами мембранозної уретри 1-5 мм, через 3 місяці рецидив спостерігали у трьох (16,7%), а через 12 місяців у чотирьох (22,2%) чоловіків. З-поміж тридцяти осіб з рецидивними посттравматичними стриктурами мембранозної уретри протяжністю 6-15 мм, рецидив через 3 місяці після операції спостерігали у п'яти (16,7%), через 12 місяців у семи (23,3%). З дев'яти пацієнтів з рецидивними стриктурами після ТУР 6-15 мм, котрим в подальшому вводили мітоміцин С, рецидив через 3 місяці все ж настав у двох (22,2%), а через 12 місяців ще в одного, - 3/9 (33,3%). Серед двадцяти чотирьох хворих з рецидивними стриктурами після ТУР човноподібної ямки 1-5 мм, повторний рецидив після оптичної уретротомії та застосування мітоміцину С спостерігали у трьох (12,5%) через 3 місяці та всього у чотирьох (16,7%) через 12 місяців. З п'ятнадцяти чоловіків з рецидивними стриктурами висячої уретри 1-5 мм, які виникли після попередніх катетеризацій, рецидив через 3 місяці після підслизового введення мітоміцину С відбувся у 3 (20%), а через 12 місяців у 5 (33,3%). З шести осіб з рецидивними посткатетеризаційними стриктурами пенільної уретри 6-15 мм, рецидив відмітив один (16,7%) через 3 місяці п/о та усього двоє (33,3%) через 12 місяців після оптичної уретротомії + мітоміцин С. З вісімнадцяти пацієнтів з вторинними ятрогенними стриктурами після ТУР протяжністю 6-15 мм рецидив відбувся у 4 (22,2%) через 3 та 5 (27,8%) через 12 місяців після оптичної уретротомії + мітоміцин С. Серед двадцяти чотирьох хворих з рецидивними постінфекційними стриктурами пенільної уретри 6-15 мм, котрим вводили підслизово вводили мітоміцин С під час виконання оптичної уретротомії, рецидив настав через 3 місяці у 4 (16,7%) та у 7 (29,2%) через 12 місяців. З-поміж п'ятнадцяти подібних пацієнтів зі стриктурами >15мм пенільної уретри внаслідок ТУР, рецидив через 3 місяці настав у 4 (26,7%) та через 12 місяців у всього 6 (40%).

Рецидив через 12 місяців після оптичної уретротомії та одночасного підслизового введення розчину мітоміцину С в уретру спостерігали у 67/219

пацієнтів (30,6%), що на 36,1% менше ($p<0,05$), ніж при застосуванні лише оптичної уретротомії.

При порівнянні показників рецидивування через 3 місяці після монотерапевтичної оптичної уретротомії та оптичної уретротомії, яка супроводжувалась підслизовим ввеженням розчину мітоміцину С, отримано наступні результати (табл. 3.11): стриктури мембранозної уретри 34/75 (45,3%) проти 10/57 (17,5%), - перевага оптичної уретротомії + мітоміцин С 27,8% ($p<0,05$); стриктури висячої уретри 24/60 (40%) проти 19/102 (18,6%), - перевага оптичної уретротомії + мітоміцин С 38,4% ($p<0,05$); стриктури кількох відділів уретри 7/12 (58,3%) проти 18/60 (30%), перевага оптичної уретротомії + мітоміцин С 28,3%; нерезидивні стриктури 47/111 (42,3%) проти 7/18 (38,8%), перевага оптичної уретротомії + мітоміцин С 3,5%; рецидивні стриктури 18/36 (50%) проти 40/201 (19,9%), - перевага оптичної уретротомії + мітоміцин С 30,1% ($p<0,05$); ідіопатичні стриктури 13/30 (43,3%) проти 3/9 (33,3%), - перевага оптичної уретротомії + мітоміцин С 10%; посттравматичні стриктури 19/39 (48,7%) проти 8/48 (16,7%), - перевага оптичної уретротомії + мітоміцин С 32% ($p<0,05$); ятрогенні стриктури 24/60 (40%) проти 32/138 (23,2%), - перевага оптичної уретротомії + мітоміцин С 16,8% ($p<0,05$); постінфекційні стриктури 9/18 (50%) проти 4/24 (16,7%), - перевага оптичної уретротомії + мітоміцин С 33,3% ($p<0,05$); стриктури протяжністю 1-5 мм 23/60 (38,3%) проти 9/57 (15,8%), - перевага оптичної уретротомії + мітоміцин С 22,5% ($p<0,05$); стриктури протяжністю 6-15 мм 33/75 (44%) проти 9/102 (8,8%), - перевага оптичної уретротомії + мітоміцин С 35,2% ($p<0,05$); стриктури протяжністю >15 мм 7/12 (58,3%) проти 15/60 (25%), - перевага оптичної уретротомії + мітоміцин С 33,3%.

При порівнянні показників рецидивування через 12 місяців після монотерапевтичної оптичної уретротомії та оптичної уретротомії, яка супроводжувалась підслизовим ввеженням розчину мітоміцину С, отримано наступні результати: стриктури мембранозної уретри 47/75 (62,7%) проти 14/57 (24,5%), - перевага оптичної уретротомії + мітоміцин С 38,2% ($p<0,05$); стриктури висячої уретри 41/60 (68,3%) проти 29/102 (28,4%), - перевага

оптичної уретротомії + мітоміцин С 39,9% ($p<0,05$); стриктури кількох відділів уретри 10/12 (83,3%) проти 24/60 (64%), перевага оптичної уретротомії + мітоміцин С 19,3%; нерецидивні стриктури 98/111 (88,2%) проти 9/18 (50%), перевага оптичної уретротомії + мітоміцин С 38,2%; рецидивні стриктури 26/36 (72,2%) проти 58/201 (28,8%), - перевага оптичної уретротомії + мітоміцин С 43,3% ($p<0,05$); ідіопатичні стриктури 18/30 (60%) проти 4/9 (44,4%), - перевага оптичної уретротомії + мітоміцин С 15,6%.

Таблиця 3.10 - Порівняння рецидивування після застосування оптичної уретротомії та оптичної уретротомії з підслизовим введенням розчину мітоміцину С через 3 та 12 місяців після операції

Характеристика стриктури	Оптична уретротомія		Оптична уретротомія + мітоміцин С	
	3 місяці	12 місяців	3 місяці	12 місяців
Мембранозної уретри	34/75 (45,3%)	47/75 (62,7%)	10/57 (17,5%)*	14/57 (24,5%)*
Висячої уретри	24/60 (40%)	41/60 (68,3%)	19/102 (18,6%)*	29/102 (28,4%)*
Кількох відділів	7/12 (58,3%)	10/12 (83,3%)	18/60 (30%)	24/60 (64%)
Нерецидивні	47/111 (42,3)	98/111 (88,2%)	7/18 (38,8)	9/18 (50%)
Рецидивні	18/36 (50%)	26/36 (72,2%)	40/201 (19,9%)*	58/201 (28,8%)*
Ідіопатичні	13/30 (43,3%)	18/30 (60%)	3/9 (33,3%)	4/9 (44,4%)
Посттравматичні	19/39 (48,7%)	25/39 (64,1%)	8/48 (16,7%)*	11/48 (22,9%)*

Ятрогенні	24/60 (40%)	41/60 (68,3%)	32/138 (23,2%)*	45/138 (32,6%)*
Постінфекційні	9/18 (50%)	14/18 (77,8%)	4/24 (16,7%)	7/24 (29,2%)
1-5 мм	23/60 (38,3%)	39/60 (65%)	9/57 (15,8%)*	13/57 (22,8%)*
6-15 мм	33/75 (44%)	49/75 (65,3%)	9/102 (8,8%)*	29/102 (28,4%)*
> 15 мм	7/12 (58,3%)	10/12 (83,3%)	15/60 (25%)	25/60 (41,7%)

* - різниця між групами вірогідна

Посттравматичні стриктури 25/39 (64,1%) проти 11/48 (22,9%), - перевага оптичної уретротомії + мітоміцин С 41,2% ($p<0,05$); ятрогенні стриктури 41/60 (68,3%) проти 45/138 (32,6%), - перевага оптичної уретротомії + мітоміцин С 35,7% ($p<0,05$); постінфекційні стриктури 14/18 (77,8%) проти 7/24 (29,2%), - перевага оптичної уретротомії + мітоміцин С 48,6% ($p<0,05$); стриктури протяжністю 1-5 мм 39/60 (65%) проти 13/57 (22,8%), - перевага оптичної уретротомії + мітоміцин С 42,2% ($p<0,05$); стриктури протяжністю 6-15 мм 49/75 (65,3%) проти 29/102 (28,4%), - перевага оптичної уретротомії + мітоміцин С 36,9% ($p<0,05$); стриктури протяжністю >15 мм 10/12 (83,3%) проти 25/60 (41,7%), - перевага оптичної уретротомії + мітоміцин С 41,6%.

Таким чином, складна анатомія уретри, використання ригідного інструменту, невідповідність його діаметру просвіту уретри, тривала ішемія органу під час і після ендоеурологічних маніпуляцій – це фактори, що можуть призводити до ятрогенних пошкоджень. Також, існують невиявлені ятрогенні пошкодження уретри при катетеризації сечового міхура, що виконується практично при будь-якій хірургічній операції. Так, протягом 6 місяців були виявлені значні пошкодження уретри при плановій катетеризації сечового міхура - 7,7 випадків на 1000 пацієнтів [12 Davis20]. Впровадження трансуретральних методик, використання цитостатиків для запобігання формування стриктур, призвело до зменшення долі використання відкритих

оперативних втручань, однак сприяло зростанню складних протяжних звужень уретри.

На основі наведених результатів можна зробити такі висновки:

1. Аналізуючи пацієнтів із рецидивом стриктури як у контрольній, так і дослідній групах, де пацієнти належали до підгрупи первинних стриктур (від 1,6 до 2 см), виявлено, що проведення оптичної уретромії та проведення оптичної уретромії із введенням мітоміцину С найменш ефективне при протяжних стриктурах. Воно не повинно пропонуватись при лікуванні протяжних рубцевих процесів в уретрі.
2. Найкращі показники урофлоуметрії та балу IPSS припадали на підгрупи з протяжністю стриктури від 0,5 до 1 см.
3. Рецидивів через 12 місяців після оптичної уретротомії та одночасного підслізового введення розчину мітоміцину С в уретру спостерігали у на 36,1% менше ($p < 0,05$), ніж при застосуванні лише оптичної уретротомії, що засвідчує ефективність мітоміцину С.

Результати, що висвітлені у розділі, опубліковано у наукових працях автора [8].

РОЗДІЛ 4

ВПЛИВ МІТОМІЦИНУ С НА ПРО-/АНТИОКСИДАНТНУ ТА АРГІНАЗО-NO-СИНТАЗНУ СИСТЕМУ КЛІТИН

4.1 Оцінка прооксидантних властивостей мітоміцину С

Випадки рецидивуючих стриктур міхурово-уретрального анастомозу і стриктур уретри, що не піддаються одноразовому оперативному лікуванню у вигляді оптичної уретротомії, спонукають пошуку додаткових медикаментозних методів лікування [144]. Одним із таких методів на сьогоднішній день є комбінація стандартної оптичної уретротомії з підслизовим введенням у зону стриктури препарату, що володіє цитостатичним та імуносупресивним ефектом. У цьому випадку найбільш ефективний препарат – мітоміцин С [66, 101, 122, 136, 143]. Саме мітоміцин С відповідає вимогам до місцевої фармакологічної активності і широко доступний у практиці лікаря.

Варто зазначити, що препарат мітоміцин С має виражені антифіброblastичні властивості та перешкоджає утворенню колагену у тканинах. У літературі зустрічається велика кількість повідомлень про ефективність мітоміцину С у боротьбі з надмірною проліферацією фіброblastів, проте поки що його більш активно застосовують в інших галузях медицини, зокрема в онкології. Обширний ряд захворювань, при яких рекомендовано використовувати мітоміцин, обумовлений різними можливими способами введення: внутрішньовенно (внутрішньоартеріально), внутрішньоміхурово, внутрішньоплеврально, внутрішньочеревно, локально [20, 122].

Однак, відомо, що великий ряд антибіотиків та цитостатиків може також спричиняти оксидативний стрес [10, 11, 151, 152]. А пероксидація ліпідів – універсальний механізм ушкодження клітинних мембран при різних патологіях [13, 29, 121, 122, 133, 151, 152]. У знешкодженні вторинних продуктів пероксидації та інших окиснених речовин провідну роль відіграє глутатіонова антипероксидна система [5, 13, 93, 133]. Завдяки каталітичній активності

глутатіонпероксидази (ГП) в клітинах відбувається відновлення H_2O_2 та гідропероксидів органічних молекул до відповідних гідросполук [5, 33, 64, 133]. Цей процес здійснюється з використанням відновленого глутатіону (GSH). Глутатіонредуктаза – NADPH-залежний ензим, що забезпечує реакцію відновлення окисненої форми глутатіону та, відповідно, рециркулювання GSH [5, 44, 64]. До складу цієї антипероксидної системи також входить глутатіон-S-трансфераза, ензим, що каталізує кон'югацію відновленого глутатіону з електрофільними сполуками, а також виконує захисну функцію [5, 44, 65].

Імунна система є однією з інтегральних систем організму, що дуже швидко реагує на будь-які впливи, а стан імунної реактивності сьогодні розглядається як один із ранніх і чутливих критеріїв несприятливого впливу шкідливих чинників екзо- та ендогенного походження [3, 13, 72, 197]. Лімфоцити є гетерогенною популяцією клітин і центральною ланкою в специфічних імунних реакціях. Лімфоцити швидко реагують на оксидативний стрес, а активність ензимів антиоксидантного захисту лімфоцитів може слугувати маркерами на патологічні стани та адаптивні механізми організму [3, 33, 72, 137, 197].

Метою фрагменту даного дослідження, проведеного на лімфоцитах периферичної крові, було з'ясувати зв'язок між дією мітоміцину C та станом про-/антиоксидантної системи.

Глутатіонзалежні механізми внутрішньоклітинної детоксикації продуктів пероксидного окиснення ліпідів відіграють провідну роль в модуляції впливу антибіотиків, цитостатиків та інших лікарських засобів на життєдіяльність клітин [5, 13, 44, 64, 191].

Оксидативний стрес, що спричиняється мітоміцином C, індукували додаванням його в інкубаційне середовище для проведення біохімічної реакції, в концентраціях 10^{-6} – 10^{-3} М та оцінювали за вмістом кінцевого продукту пероксидації ліпідів – малонового діальдегіду.

Не дивлячись на те, що система глутатіону є об'єктом багатьох досліджень, в літературі немає одностайної думки щодо її ролі в розвитку патологічних процесів, запальних реакцій, дії антибіотиків і цитостатиків на

організм. У зв'язку з тим, аналіз функціонального стану ензимів системи глутатіону та пероксидації ліпідів дозволить детальніше з'ясувати механізм дії мітоміцину С на клітини.

Нами проведено порівняльне дослідження процесів ПОЛ та активності ензимів глутатінової антиоксидантної системи в лімфоцитах периферичної крові при дії мітоміцину С. Виявлено зростання процесів ПОЛ за дії різних концентрацій мітоміцину, яку оцінювали за визначенням концентрації малонового діальдегіду (рис. 4.1). Так, у контролі концентрація МДА у лімфоцитах крові складає $(63,3 \pm 5,5)$ мкмоль/мг протеїну. При дії різних концентрацій мітоміцину С (10^{-6} – 10^{-3} М) ця величина зростає.

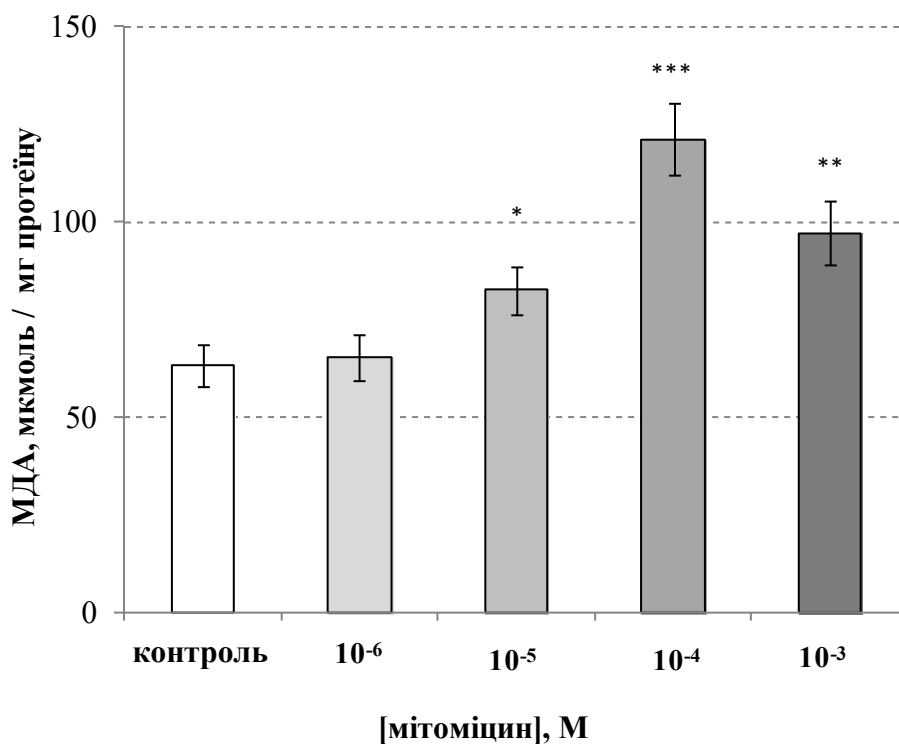


Рисунок 4.1 - Вплив мітоміцину С на пероксидацію ліпідів лімфоцитів периферичної крові.

Примітка: $p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$ щодо контрольних значень.

За наявності 10^{-6} М концентрації вона становить $(65,3 \pm 5,8)$, при 10^{-5} М – $(82,4 \pm 6,2)$, при 10^{-4} М – $(121,1 \pm 9,2)$, а при концентрації 10^{-3} М – $(97,1 \pm 8,2)$, мкмоль/мг протеїну.

Таким чином, у лімфоцитах крові виявлено достовірне зростання процесів ПОЛ за дії мітоміцину в концентраціях вище 10^{-5} М.

Зростання ліпопероксидації за дії мітоміцину С спостерігали і інші автори [37, 151, 152].

4.2 Характеристика показників активності ензиматичної та неензиматичної ланок глутатіонової антиоксидантної системи

Одночасно з незначним зниженням процесів ПОЛ, виявлені відповідні зміни в активності ензимів глутатіонової антиоксидантної системи. Так, показано, що в контролі глутатіонпероксидазна активність лімфоцитів складає $(158,8 \pm 12,7)$ нмоль GSH/хв·мг протеїну (рис. 4.2). За дії мітоміцину С ця активність практично дозозалежно зростає при всіх його концентраціях і сягає найвищого значення при 10^{-3} М - $(196,0 \pm 11,5)$ нмоль GSH/хв·мг протеїну.

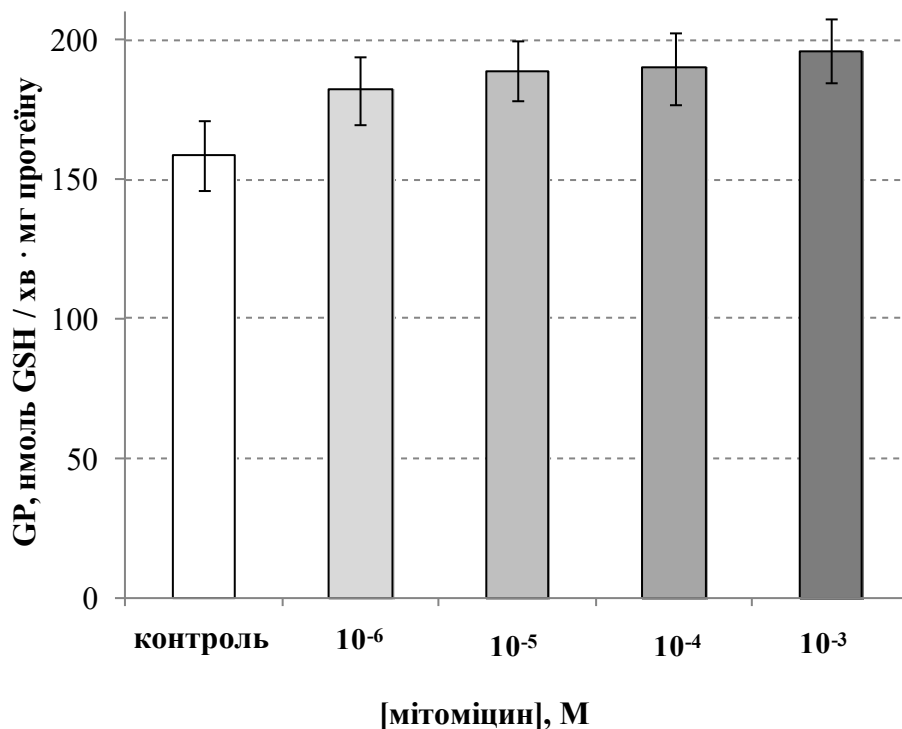


Рисунок 4.2 - Вплив мітоміцину С на глутатіонпероксидазну активність лімфоцитів периферичної крові.

Однак, концентрація відновленого глутатіону при дії мітоміцину в концентраціях (10^{-6} – 10^{-4} М) практично не змінюється щодо контрольних значень і знаходилась в межах (17,8 – 22,0) нмоль GSH/мг протеїну (рис. 4.3).

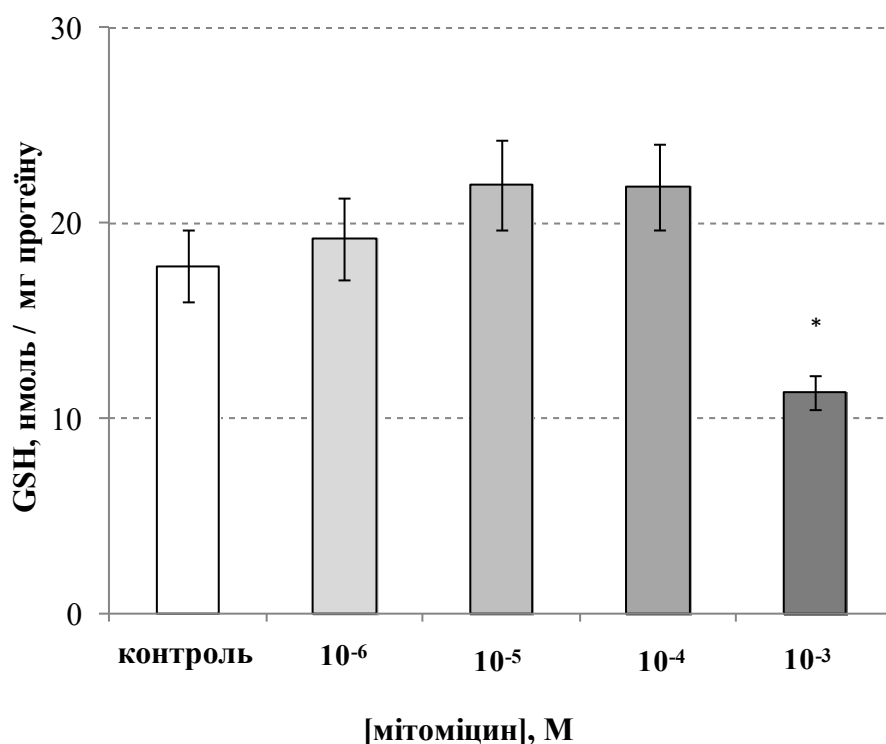


Рисунок 4.3 - Вплив мітоміцину С на концентрацію відновленого глутатіону лімфоцитів периферичної крові.

Примітка: $p < 0,05$ щодо контрольних значень.

Достовірне зниження кількості відновленого глутатіону спостерігається тільки при високих концентраціях мітоміцину С (10^{-3} М).

Раніше було нами було показано, що зовсім інший клас антибіотиків - фторхінолони - теж дозозалежно стимулюють пероксидне окиснення ліпідів і незначною мірою глутатіонпероксидазну активність та практично не впливають на концентрацію відновленого глутатіону [93].

Щодо глутатіонредуктазної активності, то в контролі вона складає ($51,9 \pm 5,1$) нмоль NADPH/хв·мг протеїну (рис. 4.4). За дії мітоміцину С в концентраціях 10^{-6} М і 10^{-5} М ця активність достовірно зростала до ($72,3 \pm 6,8$) і ($85,1 \pm 6,2$) нмоль NADPH/ хв·мг протеїну, відповідно.

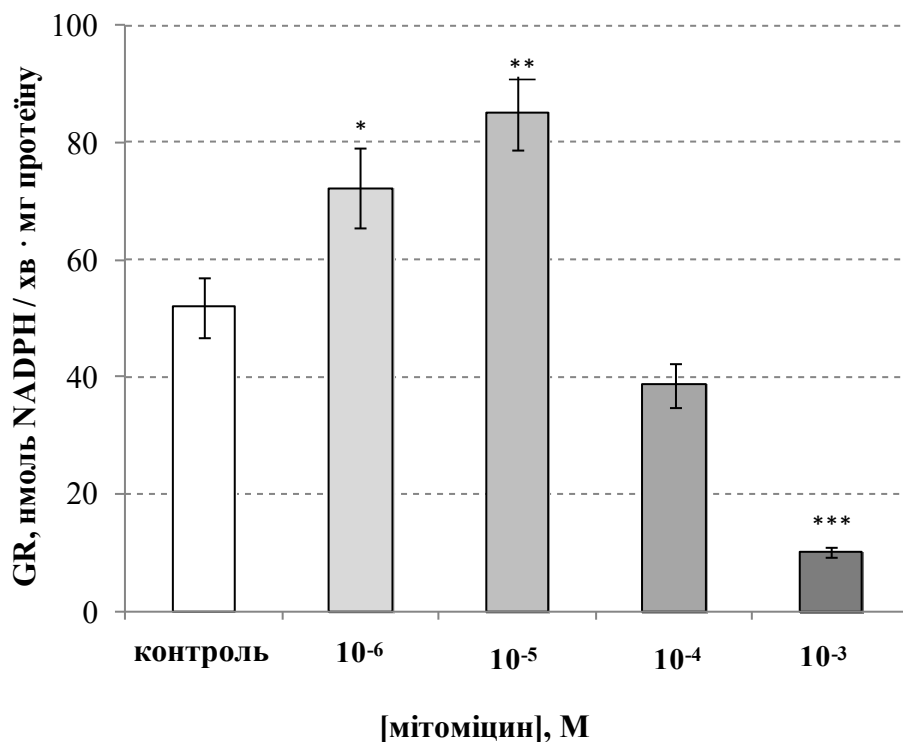


Рисунок 4.4 - Вплив мітоміцину С на глутатіонредуктазну активність лімфоцитів периферичної крові.

Примітка: $p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$ щодо контрольних значень.

При вищих концентраціях мітоміцину С - 10^{-4} М і 10^{-3} М, глутатіонредуктазна активність знижувалась до $(38,6 \pm 3,7)$ і $(10,1 \pm 0,8)$ нмоль NADPH/ хв·мг протеїну, відповідно.

Глутатіон-S-трансферазна активність в контролі складала $(114,9 \pm 9,2)$ нмоль GSH/хв·мг протеїну (рис. 4.5). Додавання в інкубаційне середовище для визначення ензиматичної активності мітоміцину С в концентраціях 10^{-6} – 10^{-3} М дозозалежно знижувало активність цього ензиму в 1,8 – 4,0 рази.

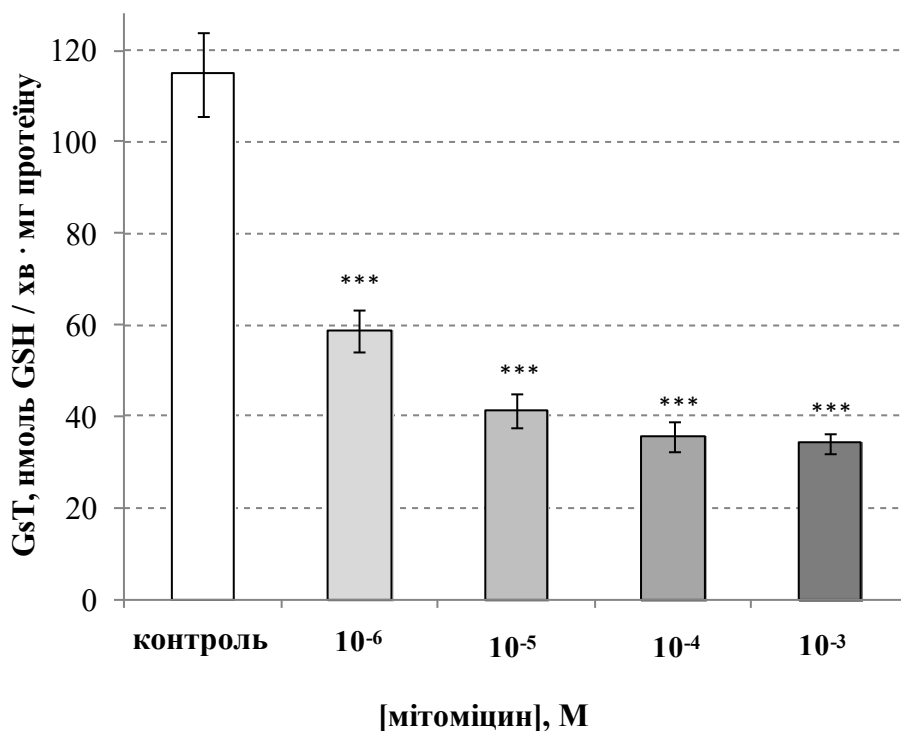


Рисунок 4.5 - Вплив мітоміцину С на глутатіон-S-трансферазну активність лімфоцитів периферичної крові.

Примітка: $p < 0,001$ щодо контрольних значень.

Отже, антибіотик мітоміцин С суттєво впливає на регуляторні механізми клітини, зокрема в лімфоцитах крові. Активує пероксидне окиснення ліпідів та суттєво модулює активність ензимів глутатіонової антиоксидантної системи. Дозозалежно (10^{-6} 10^{-3} M) стимулює глутатіонпероксидазну активність, у низьких концентраціях (10^{-6} 10^{-5} M) призводить до зростання концентрації відновленого глутатіону, а при високих (10^{-3} M) – до зниження. При всіх досліджуваних концентраціях мітоміцину С інгібує глутатіон-S-трансферазну активність. При дії мітоміцину С в концентрації 10^{-5} M глутатіонредуктазна активність достовірно зростає в 1,6 раза. При вищих концентраціях мітоміцину - 10^{-3} M, активність ензиму знижувалась в 5,1 раза щодо контрольних значень.

Таким чином, окрім відомого механізму дії мітоміцину С, який пов'язаний із формуванням зшивок ДНК-ДНК, інгібуванням проліферації фібробластів і запобіганням постопераційного рубцювання тканин, цей

препарат суттєво впливає на про-/антиоксидантний статус лімфоцитів периферичної крові.

4.3 Вплив мітоміцину С на аргіназну активність

В літературі появляється все більше даних про участь оксиду азоту (NO) у формуванні стриктури уретри [37, 71, 74]. У зв'язку з цим, видається актуальним дослідити функціонування аргіназа/NO-синтазної системи за дії мітаміцину С, що часто використовується для запобігання рубцювання тканин.

Відомо, що NO - це внутрішньоклітинний месенджер, який взаємодіє із численними молекулярними мішенями та контролює практично всі клітинні функції, включаючи судинний тонус, транскрипцію генів, трансляцію мРНК, забезпечує пост-трансляційну модифікацію протеїнів тощо [71]. Важливою реакцією NO є його взаємодія з супероксид-аніоном ($O_2^{\cdot-}$) з утворенням пероксинітриду ($ONOO^-$) як потужного окиснювача. Ця сполука може спричинити окисне пошкодження, нітрування та S-нітрозилювання біомолекул, включаючи протеїни, ліпіди та ДНК. Відомо, що нітрозативний стрес, спричинений $ONOO^-$, причетний, наприклад, до розриву одноланцюгової ДНК [71].

У ссавців NO може продукуватися трьома різними ізоформами ензиму NO-синтази (NOS) – ендотеліальною та нейрональною, що належать до конститутивних ізоформ (експресуються постійно) та індукцибельної ізоформи, синтез якої спричиняється прозапальними цитокінами при різних запальних процесах. Усі три ізоформи NOS використовують L-аргінін в якості субстрату. Для протікання ензиматичної реакції необхідний також молекулярний кисень і відновлений нікотинамід-аденін-динуклеотидфосфат (НАДФН) [5, 64].

Дослідження метаболізму аргінази у клітинах, зокрема лімфоцитах периферичної крові, при дії мітоміцину С практично відсутні, хоча, як свідчать дані літератури, мітоміцин С впливає на синтез інтерлейкінів і проліферацію імунокомпетентних клітин [169].

Нами виявлено, що мітоміцин С у концентраціях 10^{-6} – 10^{-3} М дозозалежно призводить до зростання аргіназної активності в лімфоцитах крові (рис. 4.6). За 10^{-6} М концентрації мітоміцину С – в 1,2 раза, з $(126,2 \pm 13,3)$ до $(151,4 \pm 13,9)$ нмоль сечовини/хв·мг протеїну, а за 10^{-3} М концентрації до $(188,5 \pm 13,4)$ нмоль сечовини/хв·мг протеїну, тобто в 1,5 раза щодо контрольних значень ($p < 0,05$).

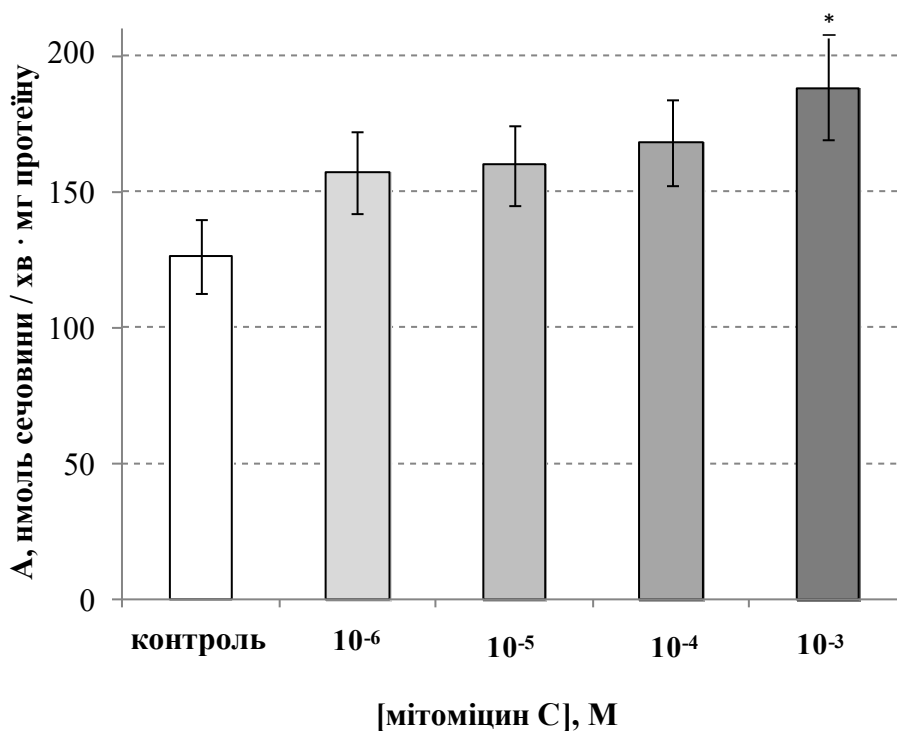


Рисунок 4.6 - Аргіназна активність лімфоцитів крові за дії різних концентрацій мітоміцину С ($M \pm m$, $n=5$).

* $p < 0,05$ – зміни статистично вірогідні стосовно контролю

4.4 Вплив мітоміцину С на окремі ізоформи NO-синтази

Паралельно зі зростанням активності аргінази за дії мітоміцину С, виявлені відповідні зміни в активності конститутивної ізоформи NO-синтази. Так, показано, що в контролі ця активність в лімфоцитах складає $(71,4 \pm 6,9)$, а активність індукцибельної ізоформи - $(1,58 \pm 0,18)$ нмоль NADPH(H^+)/хв на 1 мг протеїну (рис. 4.6). За дії мітоміцину С в концентрації 10^{-6} М активність cNOS знижується в 1,4 раза ($p < 0,05$), щодо контрольних величин, а активність iNOS практично не виявляється.

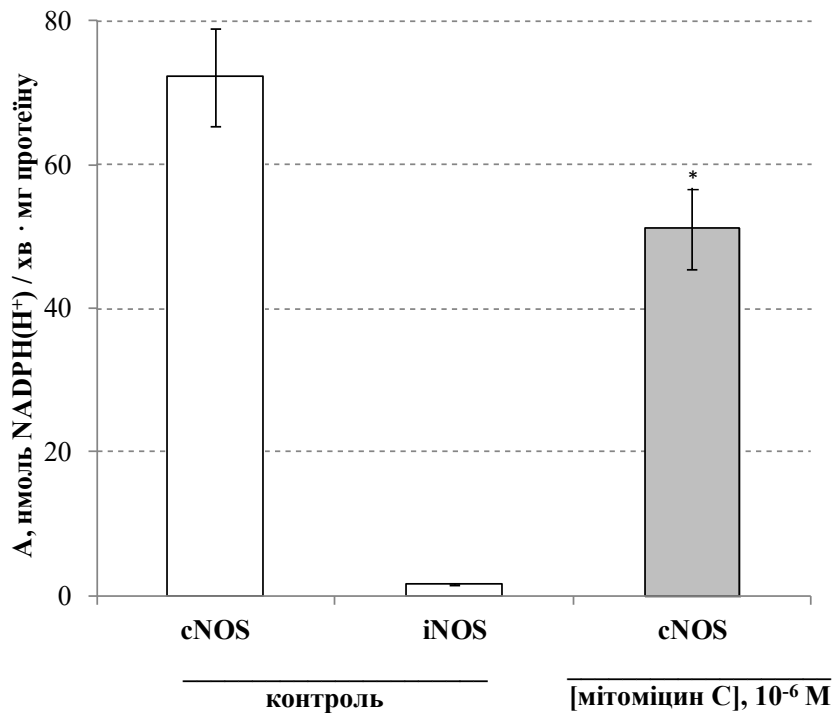


Рисунок 4.6 - Активність конститутивної та індукцйбельної ізоформ NO-синтази лімфоцитів периферичної крові за дії мітоміцину С ($M \pm m$, $n=5$).

* $p < 0,05$ – зміни статистично вірогідні стосовно контролю

При вивченні впливу мітоміцину С на активність iNOS лімфоцитів, виділених із крові практично здорових чоловіків, активації даного ензиму не спостерігали, а інгібуючий ефект неможливо було досліджувати через низьку активність. Для вирішення цієї проблеми проводили індукування iNO-синтазної активності в лімфоцитах крові із використанням оксидативного стресу, преінкубуючи лімфоцити з H_2O_2 . Виявлено, що преінкубація лімфоцитів із 0,2 мМ H_2O_2 призводить до зростання активності індукцйбельної NO-синтази в 22,4 раза, з $(1,57 \pm 0,17)$ до $(35,2 \pm 0,28)$ нмоль NADPH(H⁺)/хв на 1мг протеїну (рис. 4.7). На фоні суттєвої активації iNOS гідроген пероксидом, мітоміцин С в концентрації 10^{-6} М призводить до інгібування ензиматичної активності в 1,4 раза ($p < 0,05$).

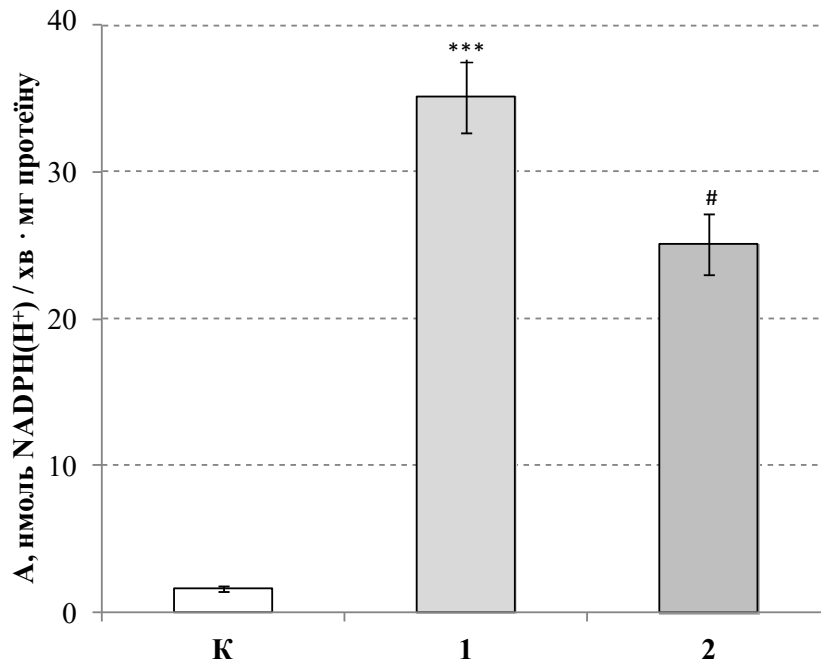


Рисунок 4.7 - Вплив мітоміцину С (10^{-6} М) на активність індукцйбельної ізоформи NO-синтази в лімфоцитах периферичної крові за умов H_2O_2 -індукованого стресу ($M \pm m$, $n=5$).

Примітка: К – контроль; 1 – за присутності H_2O_2 в інкубаційному середовищі; 2 – за присутності H_2O_2 + мітоміцин С.

*** $p < 0,001$ – зміни статистично вірогідні стосовно контролю

$p < 0,05$ – зміни статистично вірогідні стосовно 1

Слід відмітити, що подібні результати щодо модулювання аргіназа/NO-синтазної системи мітоміцином С отримані і на інших об'єктах. Так, показано взаємозв'язок між ефектами мітоміцину С, оксидом азоту та оксидативним стресом на культуральних клітинах FancC^{-/-} Cells [37].

Показано, що ряд патофізіологічних процесів супроводжуються дерегулюванням балансу аргінази/NOS, порушенням гомеостазу та функціональності організму. Підвищена експресія аргінази пов'язані з кількома патологічними процесами, які можуть варіюватися від серцево-судинних, імуноопосередкованих і пухлинних станів до нейродегенеративних розладів [51, 54].

Зростання аргіназної активності пригнічує продукування NO кількома потенційними механізмами, включаючи конкуренцію з NO-синтазою за

субстрат L-аргінін, роз'єднання NOS, що призводить до взаємодії NO і супероксиду та утворення пероксинітриту, пригнічення трансляції та стабільності індукцибельної NOS, інгібування активності індукцибельної NOS шляхом утворення сечовини та сенсibiliзації NOS до його ендogenous інгібітора, асиметричного диметил-L-аргініну [51, 59, 204]. Одночасно, зростання аргіназної активності інгібує синтез NO опосередкований ендотеліальною ізоформою NO-синтази і може призводити до розвитку ендотеліальної дисфункції при гіпертонії, старінні, ішемії, цукровому діабеті, пухлинному рості [31, 59].

На основі наведених результатів можна зробити такі висновки:

1. У лімфоцитах периферичної крові виявлено достовірне зростання процесів ПОЛ при дії мітоміцину С в концентраціях вище 10^{-5} М.
2. Окрім основного механізму дії мітоміцину С, який полягає в формуванні зшивок ДНК-ДНК, інгібуванні проліферації фібробластів і запобіганні постопераційного рубцювання тканин, цей препарат суттєво впливає на антиоксидантний статус лімфоцитів крові, зокрема дозозалежно производить до зростання глутатіонпероксидазної активності.
3. Отримані нами результати щодо механізму дії мітоміцину С також вказують на порушення аргіназа/NO-синтазної системи лімфоцитів крові, що призводить до дисбалансу регуляторних систем лімфоцитів і регуляторної функції NO. Зниження індукованої H_2O_2 активності iNOS за дії мітоміцину С свідчить про те, що ці антибіотики можуть запобігати гіперпродукції NO в лімфоцитах крові. Оксид азоту, що продукується у надмірній кількості при розвитку патологічних процесів в організмі, має виражену цитотоксичну дію внаслідок утворення пероксинітриту – продукту взаємодії NO та супероксиданіон-радикала, здатного до деструкції практично всіх компонентів клітини. Одним із механізмів дії мітоміцину С на клітини є зниження гіперпродукування оксиду азоту.

Результати, що висвітлені у розділі, опубліковано у наукових працях автора [7, 165].

РОЗДІЛ 5

Характеристика йон-транспортувальних систем клітин за дії мітоміцину С

5.1 Na^+, K^+ -АТФаза як мішень антипроліферативної дії мітоміцину С при лікуванні стриктури уретри

Дослідження йон-транспортувальних АТФ-гідролазних систем, зокрема Na^+, K^+ -АТФази плазматичної мембрани при розвитку патологічних процесів чи механізмах дії лікарських препаратів є актуальним, оскільки Na^+ прямо чи опосередковано регулює ряд внутрішньоклітинних функцій [5, 53, 145, 146]. Функціонування Na^+, K^+ -АТФази призводить до відповідної транслокації йонів Na^+ і K^+ крізь мембрану проти їх електрохімічних градієнтів і, таким чином, формує мембранний потенціал і підтримує внутрішньоклітинний гомеостаз цих йонів.

У результаті проведених досліджень виявлено, що Na^+, K^+ -АТФазна активність лімфоцитів практично здорових осіб становила $(6,3 \pm 0,4)$ мкмоль $\text{P}_i/\text{хв}$ на 1 мг протеїну (рис. 5.1). Проте абсолютні значення Na^+, K^+ -АТФазної активності різняться в ряді наукових праць, що може бути обумовлено значною варіабельністю активності даного ензиму у медико-біологічних дослідженнях, а також різними методологічними підходами, які використовуються при визначенні Na^+, K^+ -АТФазної активності.

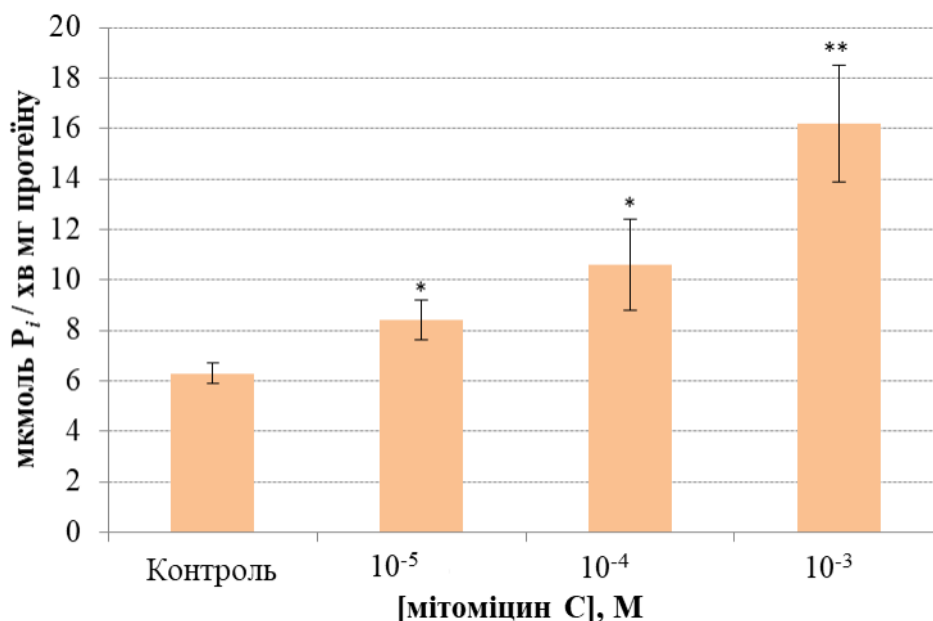


Рисунок 5.1 - Вплив мітоміцину С на Na^+, K^+ -АТФазну активність лімфоцитів крові ($M \pm m$, $n=8$).

Величина Na^+, K^+ -АТФазної активності дозозалежно зростала за дії зростаючих концентрацій мітоміцину С в діапазоні $10^{-5} \dots 10^{-3}$ М і найвищою була при 10^{-3} М концентрації, $(16,2 \pm 2,3)$ мкмоль $\text{P}_i/\text{хв}$ на 1 мг протеїну, тобто зростала в 2,6 раза ($p < 0,05$).

Результати, що стосуються зростання АТФазної активності за дії мітоміцину С узгоджуються з даними, отриманими дослідниками раніше, на інших об'єктах [192].

Зміни Na^+, K^+ -АТФазної активності лімфоцитів крові за дії мітоміцину С свідчать про порушення функціонування імунокомпетентних клітин. Це може бути зумовлено різними впливами мітоміцину С на біологічні мембрани загалом і на Na^+, K^+ -АТФазу зокрема. Можна припустити, що важливим механізмом дії мітоміцину С, який широко використовується для запобігання та лікування стриктур уретри [147], може бути такий, в якому задіяна Na^+, K^+ -АТФаза.

Модуляція активності Na^+, K^+ -АТФази також може опосередковуватись через інші регуляторні системи клітини, зокрема, в яких задіяні внутрішньоклітинні месенджери – іони Ca^{2+} , NO, цАМФ. Однак, патобіохімічні

механізми, що призводять до йон-транспортувальних АТФ-гідролазних дисфункцій здебільшого не з'ясовані.

З метою з'ясування механізмів, що лежать в основі змін активності ензиму, проведено кінетичний аналіз АТФ-гідролазної реакції за участі Na^+, K^+ -АТФази лімфоцитів крові при дії мітоміцину С.

Оскільки Na^+, K^+ -АТФаза каталізує енергозалежне транспортування одновалентних йонів Na^+ і K^+ через цитоплазматичну мембрану проти їх електрохімічного градієнта з використанням енергії гідролізу АТФ [5, 30, 145, 146], то зміни концентрації АТФ в інкубаційному середовищі впливатимуть на швидкість АТФ-гідролазної реакції.

Для з'ясування залежності швидкості Na^+, K^+ -АТФазної реакції від концентрації АТФ лімфоцити крові інкубували в стандартному середовищі, що містило АТФ в діапазоні концентрацій від 0,1 до 2,5 мМ (за сталої концентрації йонів Mg^{2+} - 5 мМ). Зі збільшенням концентрації АТФ в інкубаційному середовищі спостерігалось прогресивне зростання активності Na^+, K^+ -АТФази з виходом на плато за наявності 2,0 – 2,5 мМ АТФ (рис. 5.2).

Отримані дані свідчать, що у всьому діапазоні досліджуваних концентрацій АТФ активність Na^+, K^+ -АТФази лімфоцитів крові при дії мітоміцину С була вищою, порівняно з величиною за відсутності мітоміцину С.

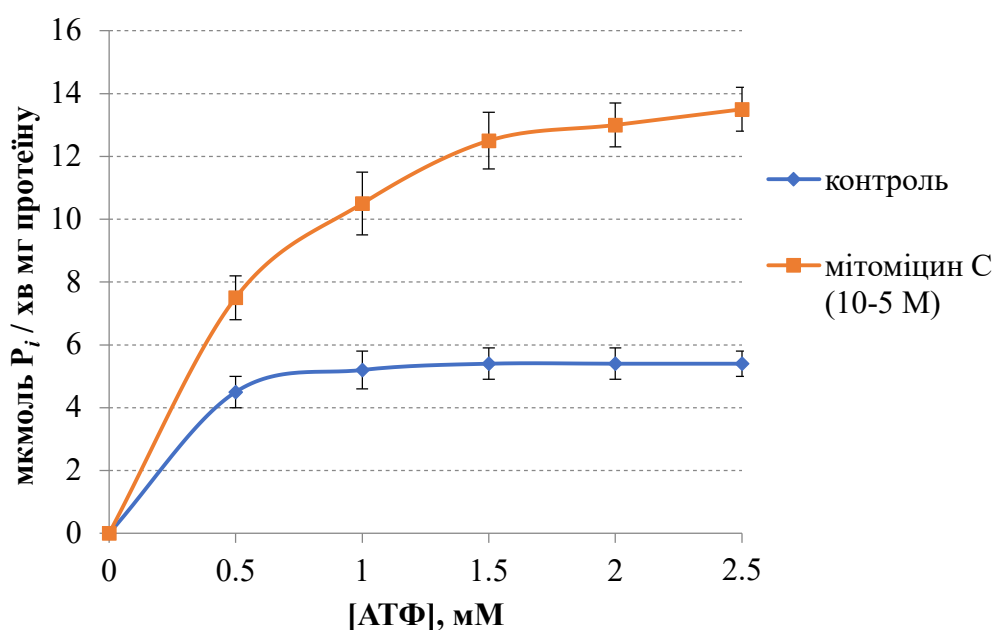


Рисунок 5.2 - Концентраційна залежність впливу АТФ на Na^+, K^+ -АТФазну активність.

З метою з'ясування механізму зміни Na^+, K^+ -АТФазної активності лімфоцитів крові при дії мітоміцину С проведено визначення основних кінетичних параметрів у координатах Лайнуівера-Берка (рис. 5.3).

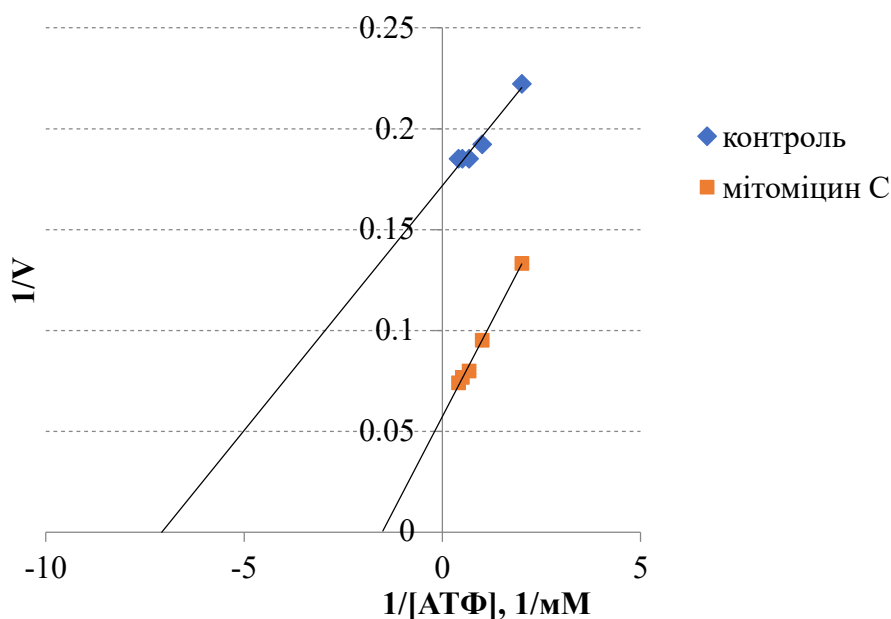


Рисунок 5.3 - Лінеаризація концентраційних кривих впливу АТФ на Na^+, K^+ -АТФазну активність лімфоцитів крові при дії мітоміцину С в координатах Лайнуівера-Берка.

Для інтерпретації отриманих даних обчислено максимальну швидкість Na^+, K^+ -активованого, Mg^{2+} -залежного гідролізу АТФ та константу афінності Na^+, K^+ -АТФази до АТФ (рис. 5.4 і рис. 5.5).

Виявлено, що початкова максимальна швидкість гідролізу АТФ в Na^+, K^+ -АТФазній реакції в лімфоцитах крові за дії мітоміцину С (10^{-5} M) зростає в 2,5 раза. Так, величина початкової максимальної швидкості гідролізу АТФ лімфоцитами крові в контролі становить $(7,1 \pm 0,7)$ мкмоль $\text{P}_i/\text{хв}$ на 1 мг протеїну. Початкова максимальна швидкість гідролізу АТФ за дії 10^{-5} M мітоміцину С

дорівнює $(17,5 \pm 1,8)$ мкмоль P_i /хв на 1 мг протеїну, що в 2,5 раза вище контрольних значень ($p < 0,05$).

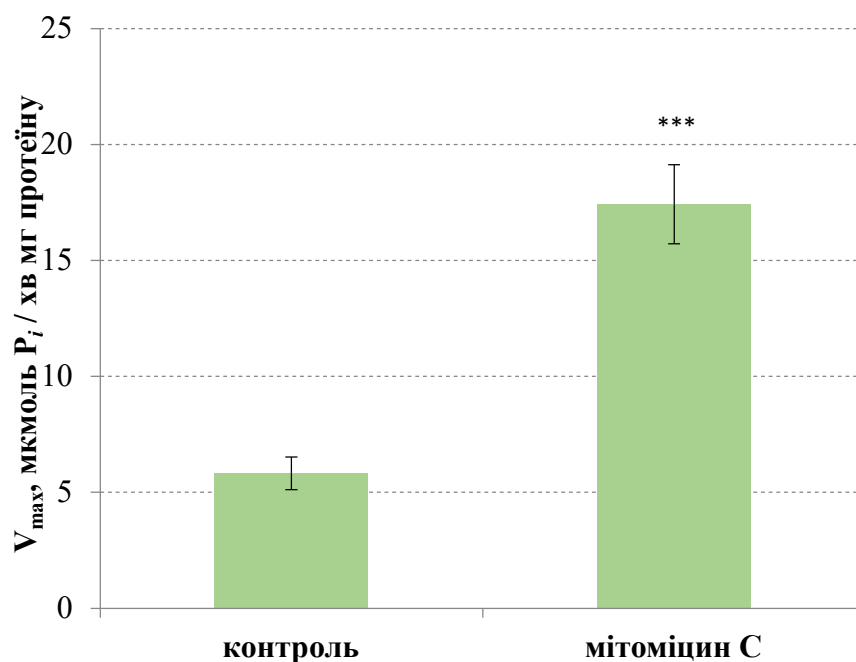


Рисунок 5.4 - Початкова максимальна швидкість гідролізу АТФ в Na^+, K^+ -АТФазній реакції при дії мітоміцину С (10^{-5} М).

Водночас, величина константи афінності за дії 10^{-5} М мітоміцину С була в 6,7 раза вищою щодо контролю. Так, значення константи афінності в контролі становили $(0,14 \pm 0,05)$ мМ, а при дії мітоміцину С $(0,66 \pm 0,09)$ мМ ($p < 0,05$), що свідчить про зниження спорідненості АТФази до АТФ.

Отримані величини константи афінності знаходяться в субмілімолярному діапазоні концентрацій, що відповідає фізіологічній концентрації $[Mg \cdot ATP]$ у цитоплазмі в різних клітинах.

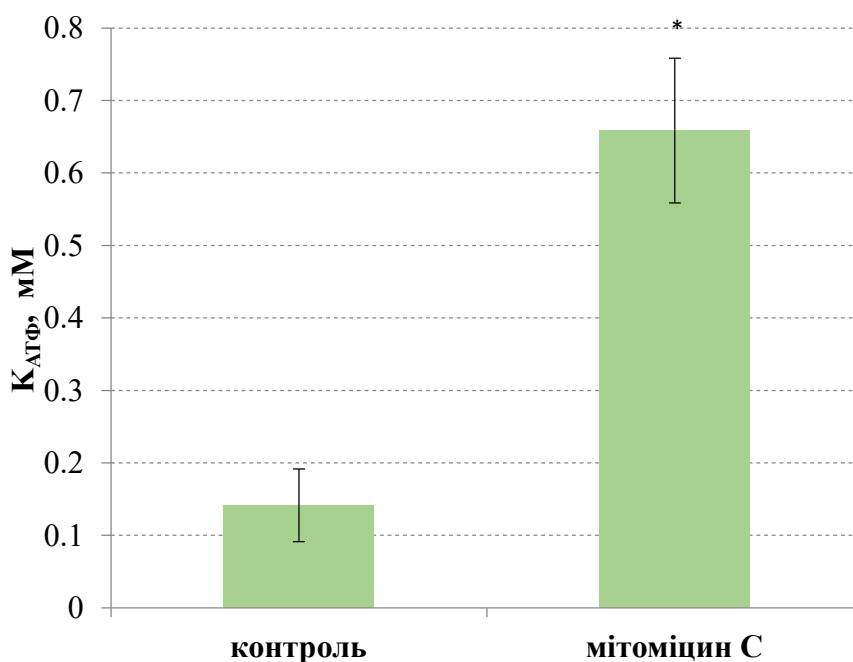


Рисунок 5.5 - Константа спорідненості ($K_{ATФ}$) Na^+,K^+ -АТФази до АТФ при дії мітоміцину С (10^{-5} М).

Отже, за умов впливу мітоміцину С на Na^+,K^+ -АТФазну активність, її зростання відбувається за рахунок збільшення числа обертів ензиму, але не за рахунок зростання спорідненості до субстрату.

Таким чином, мітоміцин С спричиняє зростання Na^+,K^+ -АТФазної активності в клітинах, що повинно призводити до зниження концентрації Na^+ в цитозолі. Зростання Na^+,K^+ -АТФазної активності за дії мітоміцину С відбувається за рахунок збільшення числа обертів ензиму. Суттєві зміни в Na^+,K^+ -АТФазній активності за дії мітоміцину С можуть свідчити про задіяння цього ензиму в сигнальному каскаді, який регулює проліферацію клітин.

5.2 Зростання Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФ-азної активності клітин як один із механізмів антипроліферативної дії мітоміцину С при лікуванні стриктури уретри

Оскільки іони кальцію (Ca^{2+}) є внутрішньоклітинними месенджерами і прямо чи опосередковано регулюють практично всі клітинні функції, вивчення АТФ-гідролазних систем, зокрема Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФаз плазматичної мембрани та ендоплазматичного ретикулулу при патологічних процесах чи механізмах дії лікарських препаратів видається актуальним [5, 35, 38, 39, 69, 70, 77]. Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФази здійснюють перенесення йонів Ca^{2+} крізь плазматичну мембрану та мембрани ендоплазматичного ретикулулу проти їх електрохімічного градієнту, і наряду з Ca^{2+} -каналами і $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обмінником підтримують внутрішньоклітинний гомеостаз цього йона.

У результаті проведених нами досліджень встановлено, що Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФазна активність ПМ лімфоцитів крові, яка є тапсигаргін-резистентною, практично здорових чоловіків становить $(2,92 \pm 0,28)$ мкмоль $\text{P}_i/\text{хв}$ на 1 мг протеїну. Зі збільшенням концентрації мітоміцину С в інкубаційному секредовищі величина Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФазної активності ПМ дозозалежно зростала і найвищою була при 10^{-3} М концентрації, $(3,98 \pm 0,42)$ мкмоль $\text{P}_i/\text{хв}$ на 1 мг протеїну ($p < 0,05$), тобто в 1,36 раза (рис. 5.5).

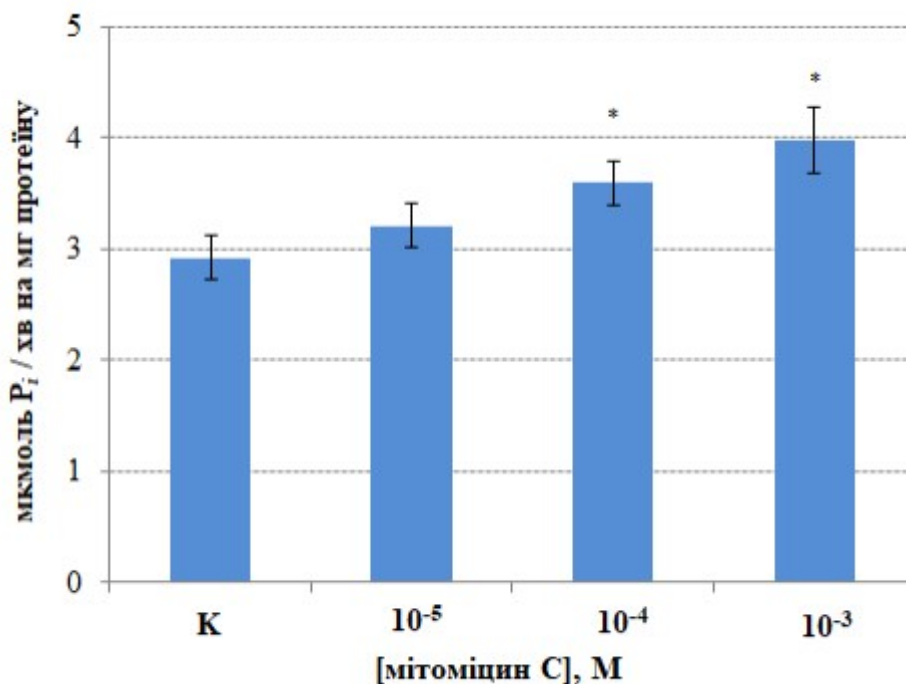


Рисунок 5.5 - Вплив мітоміцину С на $\text{Ca}^{2+}, \text{Mg}^{2+}$ -АТФазу, активність плазматичної мембрани лімфоцитів ($M \pm m$, $n=8$). К – контроль, без мітоміцину С.

Стосовно $\text{Ca}^{2+}, \text{Mg}^{2+}$ -АТФазної активності ЕПР, тобто тапсигаргін-чутливої компоненти $\text{Ca}^{2+}, \text{Mg}^{2+}$ -АТФази лімфоцитів, то в контролі, за відсутності мітоміцину С, вона складала $(2,19 \pm 0,27)$ мкмоль P_i /хв на 1 мг протеїну, а зі збільшенням концентрації мітоміцину С в середовищі інкубації вона зростала до $(2,97 \pm 0,29)$ мкмоль P_i /хв на 1 мг протеїну ($p < 0,05$), тобто в 1,35 раза (рис. 5.6).

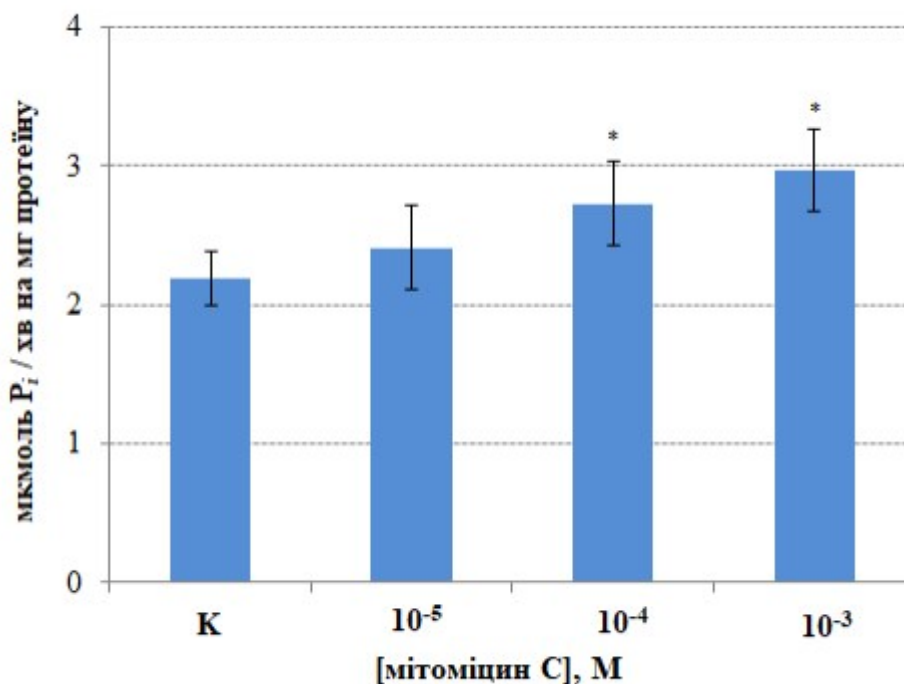


Рисунок 5.6 - Вплив мітоміцину С на $\text{Ca}^{2+}, \text{Mg}^{2+}$ -АТФазну активність ендоплазматичного ретикулуму лімфоцитів ($M \pm m$, $n=8$).

К – контроль, без мітоміцину С.

Зростання $\text{Ca}^{2+}, \text{Mg}^{2+}$ -АТФазних активностей може свідчити про зниження концентрації Ca^{2+} в цитозолі і запобігання гіперкальціфікації, що, як відомо, відбувається при проліферативних процесах і пухлинному рості [150, 166, 201, 208].

Транспортування йонів Ca^{2+} проти їх електрохімічного градієнту здійснюється з використанням енергії АТФ, тому зміни концентрації даного нуклеотидтрифосфату в інкубаційному середовищі повинні впливати на швидкість АТФ-гідролазної реакції.

Залежність $\text{Ca}^{2+}, \text{Mg}^{2+}$ -АТФазної активності від концентрації субстрату (АТФ) визначається величиною константи афінності до субстрату ($K_{\text{АТФ}}$). $K_{\text{АТФ}}$ обчислювали за величиною питомої АТФазної активності у середовищі інкубації, що містило субстрат в діапазоні 0,1 – 5,0 мМ, за сталої концентрації йонів Ca^{2+} - 0,05 мМ і Mg^{2+} - 5 мМ. Виявлено, що збільшення концентрації АТФ у вказаному діапазоні призводить до поступового зростання $\text{Ca}^{2+}, \text{Mg}^{2+}$ -АТФазної активності як ПМ (рис. 5.7), так і ЕПР (рис. 5.8) із наступним виходом на плато.

Оптимальними концентраціями для Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФ-гідролазних реакційц ПМ і мембран ЕПР є 4 мМ.

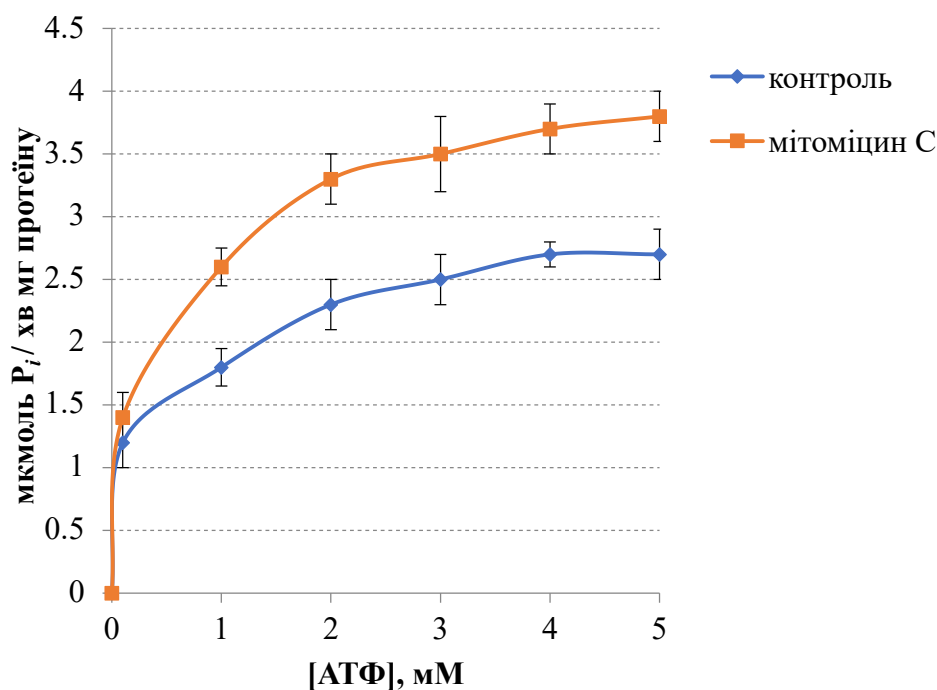


Рисунок 5.7 - Концентраційна залежність впливу АТФ на Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФазну активність плазматичної мембрани лімфоцитів крові в групі контролю та при дії мітоміцину С (n=8).

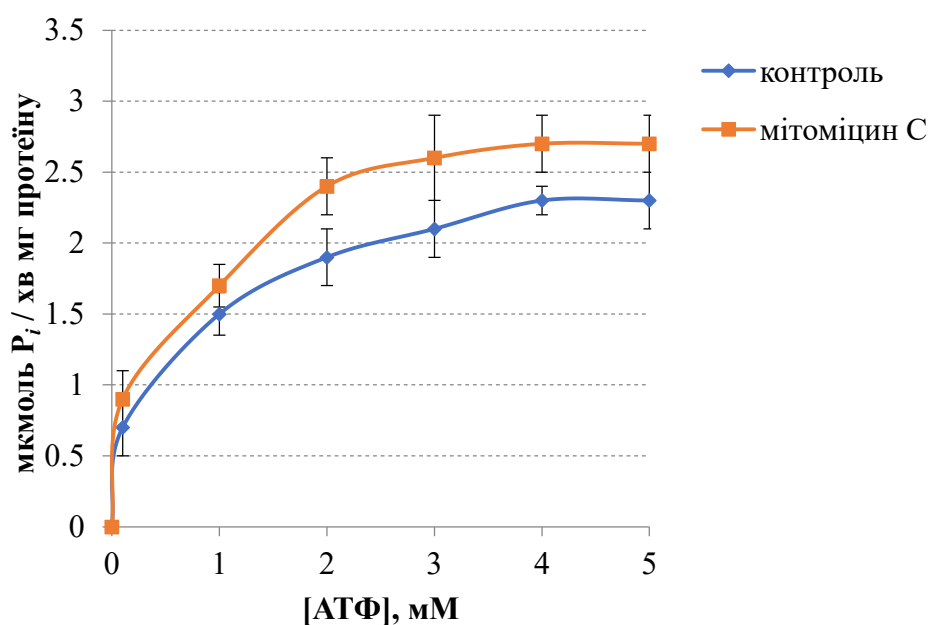


Рисунок 5.8 - Концентраційна залежність впливу АТФ на Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФазну активність мембран ендоплазматичного ретикулулу лімфоцитів крові в групі контролю та при дії мітоміцину С (n=8).

Визначення концентраційної залежності $\text{Ca}^{2+}, \text{Mg}^{2+}$ -АТФазної активності від АТФ свідчить, що в усьому діапазоні досліджуваних концентрацій субстрату активність ензиму при дії мітоміцину С в обох типах мембран була вищою у порівнянні з контролем.

Для з'ясування основних кінетичних параметрів гідролізу АТФ за участі $\text{Ca}^{2+}, \text{Mg}^{2+}$ -АТФази ПМ та ЕПР лімфоцитів крові при дії мітоміцину С та з'ясування можливого механізму зміни ензиматичних активностей цих АТФ-гідрололазних систем криві концентраційних залежностей лінеаризували в координатах Лайнуївера-Берка (рис. 5.9, рис. 5.10).

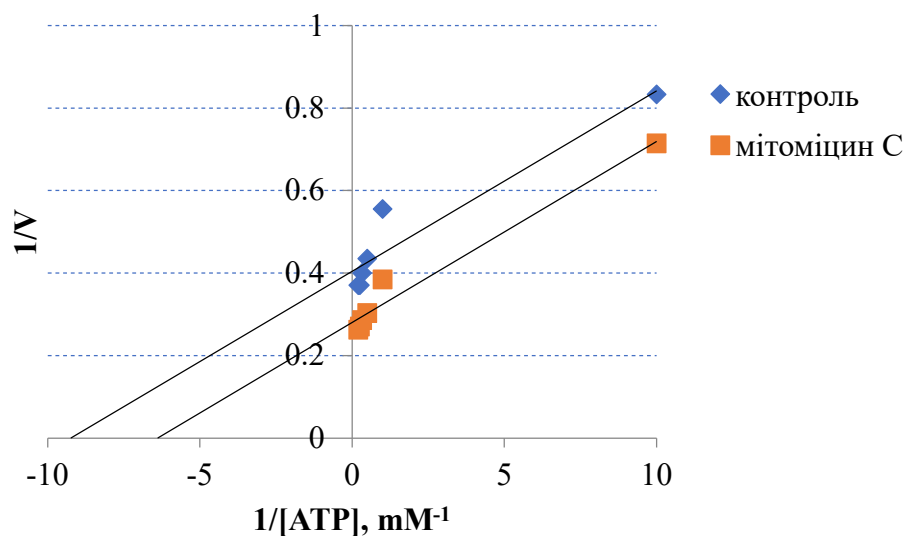


Рисунок 5.9 - Лінеаризація концентраційних кривих впливу АТФ на тапсигаргін-резистентну $\text{Ca}^{2+}, \text{Mg}^{2+}$ -АТФазну активність плазматичної мембрани від вмісту мітоміцину С в середовищі інкубації у координатах Лайнуївера-Берка ($n = 4-6$; $r > 0,9$)

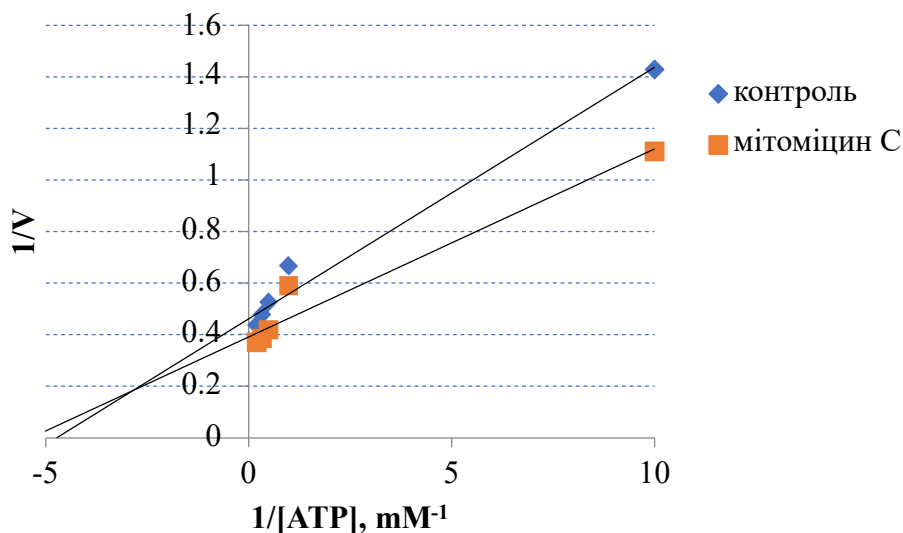


Рисунок 5.10 - Лінеаризація концентраційних кривих впливу АТФ на тапсигаргін-чутливу Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФазну активність ендоплазматичного ретикулулу від вмісту мітоміцину С в середовищі інкубації у координатах Лайнуівера-Берка ($n = 4-6$; $r > 0,9$)

Встановлено, що значення початкової максимальної швидкості гідролізу АТФ за участі Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФази ПМ лімфоцитів крові практично здорових осіб перевищувало це значення для Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФази мембран ЕПР (рис. 5.11). У контролі початкова максимальна швидкість гідролізу АТФ в Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФазній реакції за участі ПМ і мембран ЕПР становила відповідно $(3,1 \pm 0,3)$ та $(2,4 \pm 0,2)$ мкмоль P_i /хв на 1 мг протеїну відповідно.

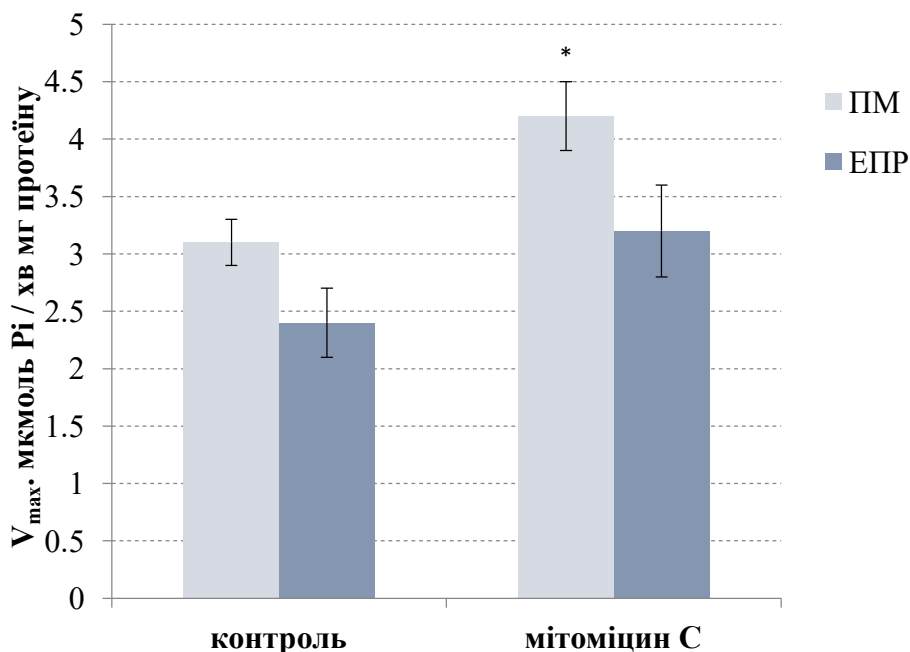


Рисунок 5.11 - Початкова максимальна швидкість гідролізу АТФ в $\text{Ca}^{2+}, \text{Mg}^{2+}$ -АТФазній реакції плазматичної мембрани та мембран ендоплазматичного ретикулуму лімфоцитів крові в групі контролю та при дії мітоміцину С ($M \pm m, n = 8$)

Початкова максимальна швидкість гідролізу АТФ $\text{Ca}^{2+}, \text{Mg}^{2+}$ -АТФазою ПМ лімфоцитів крові при дії 10^{-3} М мітоміцину С зростала в 1,3 раза, до $(4,2 \pm 0,4)$ мкмоль P_i / хв на 1 мг протеїну ($p < 0,05$). За дії мітоміцину С на $\text{Ca}^{2+}, \text{Mg}^{2+}$ -АТФазну активність мембран ЕПР початкова максимальна швидкість реакції зростала в 1,3 раза, до $(3,2 \pm 0,4)$ мкмоль P_i / хв на 1 мг протеїну ($p < 0,05$).

Водночас значення константи афінності АТФаз ПМ і ЕПР до АТФ за відсутності мітоміцину С статистично достовірно відрізнялись між собою і становили відповідно $(0,11 \pm 0,02)$ та $(0,22 \pm 0,03)$ мМ ($p < 0,05$), що свідчить про різну спорідненість обох ензиматичних систем до субстрату (рис. 5.12). За дії мітоміцину С в 10^{-3} М концентрації спорідненість $\text{Ca}^{2+}, \text{Mg}^{2+}$ -АТФази ПМ до АТФ знижувалась ($K_{\text{АТФ}}$ зростала) в 1,5 раза ($p < 0,05$), а ЕПР – достовірно не змінювалась ($p > 0,05$).

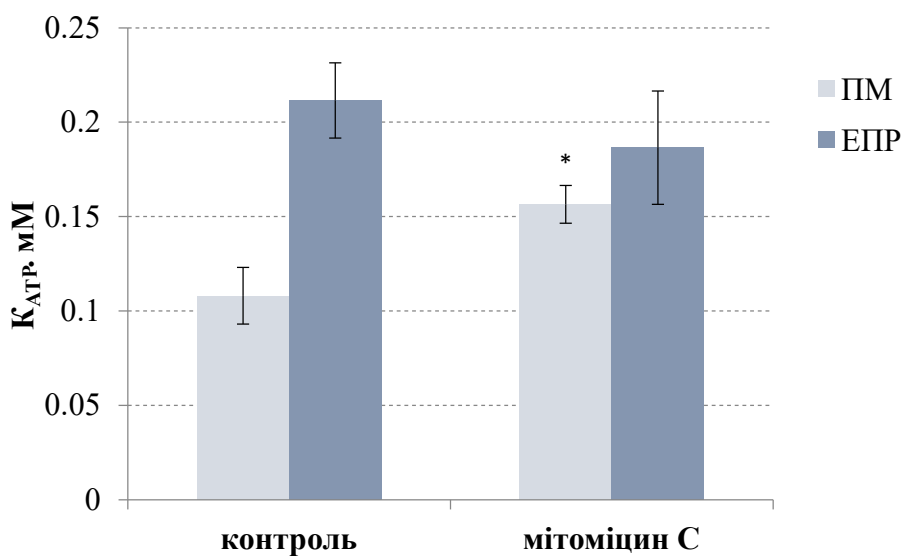


Рисунок 5.12 - Константа спорідненості ($K_{\text{АТФ}}$) до АТФ $\text{Ca}^{2+}, \text{Mg}^{2+}$ -АТФази плазматичної мембрани та мембран ендоплазматичного ретикулуму лімфоцитів крові в групі контролю та при дії мітоміцину С ($M \pm m, n = 8$)

Отримані величини константи афінності знаходяться в субмілімолярному діапазоні концентрацій, що відповідає фізіологічній концентрації $[\text{Mg} \cdot \text{АТФ}]$ у

цитоплазмі клітин (0,5 – 5 мМ). Проте, величини константи афінності до АТФ для Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФази ПМ лімфоцитів крові за дії мітоміцину С суттєво відрізнялись між собою.

Таким чином, зростання активності досліджуваних ензиматичних систем - Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФази ПМ і мембран ЕПР лімфоцитів крові відбувається за рахунок збільшення кількості обертів ензиму (максимальна швидкість гідролізу АТФ зростає), але не за рахунок зростання афінності Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФаз до субстрату.

На основі наведених результатів можна зробити такі висновки:

1. Мітоміцин С спричиняє зростання Na^+ , K^+ -АТФазної активності в клітинах, що повинно призводити до зниження концентрації Na^+ в цитозолі. Зростання Na^+ , K^+ -АТФазної активності за дії мітоміцину С відбувається за рахунок збільшення числа обертів ензиму. Суттєві зміни в Na^+ , K^+ -АТФазній активності за дії мітоміцину С можуть свідчити про задіяння цього ензиму в сигнальному каскаді, який регулює проліферацію клітин.

2. Отримані нами результати щодо механізму дії мітоміцину С вказують на додатковий його вплив на регуляторні системи клітини, зокрема, пов'язані з підтриманням гомеостазу йонів Ca^{2+} .

3. Зростання Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФазних активностей плазматичної мембрани та ендоплазматичного ретикулуму за дії мітоміцину С свідчить, що він може запобігати перевантаженню цитозолу йонами Ca^{2+} і, таким чином, інгібувати проліферативні процеси та утворення стриктур.

4. Зростання активності Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФази ПМ і мембран ЕПР лімфоцитів крові відбувається за рахунок збільшення числа обертів ензиму (максимальна швидкість гідролізу АТФ зростає), але не за рахунок зростання афінності до субстрату.

Результати, що висвітлені у розділі, опубліковано у наукових працях автора [9, 12].

РОЗДІЛ 6

Аналіз та узагальнення результатів дослідження

Проблема лікування стриктур уретри у чоловіків займає важливе місце в клінічній практиці. Особливо актуальність цієї проблеми зростає у зв'язку з розповсюдженим використанням трансуретральних «малоінвазивних» методів лікування сечостатевої системи. Такі хірургічні втручання як резекція, енуклеація, абляція та вапоризація передміхурової залози, цистолітотрипсія, резекція сечового міхура, контактна уретеролітотрипсія, ретроградна внутрішньониркова хірургія, а також втручання, що виконуються через уретру, додатково призводять до зростання кількості стриктур уретри.

Неадекватне лікування стриктур уретри призводить до рецидивного протікання хвороби і ряду ускладнень – гострої та хронічної затримки сечовипускання, інфікування, нориць сечовивідних шляхів, гіпотонії м'язів, дивертикулів, каменів сечового міхура, уретерогідронефрозу, уросепсису.

Одним із ефективних і загальноновизнаним методом лікування стриктур уретри, зокрема непротяжних, є оптична уретротомія. Для запобігання формування рецидивних стриктур все частіше застосовують антипроліферативні препарати, зокрема мітоміцин С. Однак, літературні дані щодо можливостей оптичної уретротомії та ефективності використання мітоміцину С в хірургічній практиці неоднозначні і навіть суперечливі.

Це значною мірою пов'язано з фактами, що хвороба стриктури уретри є складною та гетерогенною клінічною формою, з широкою різноманітністю етіології та проявів [14].

Незважаючи на те, що рекомендації Європейської асоціації урологів (2023) узгоджуються щодо діагностичного обстеження, наявні розбіжності у лікуванні стриктур передньої уретри, зокрема щодо ендоскопічного лікування та стентування [125]. Етіологія стриктур уретри віріює, залежно від профілю клініки надання медичної допомоги. Наприклад, нелікована інфекція, що передається статевим шляхом і спричиняє розвиток стриктури, більш поширена

в країнах із низьким і середнім рівнями доходу, а ятрогенні стриктури здебільшого пов'язані з широким використанням трансуретрального ендоскопічного інструментарію в розвинутих країнах. Ще однією причиною появи стриктур уретри є зовнішня травма промежини або тазу, а також опромінення простати чи тазових структур. Слід відмітити, що симптоми стриктури уретри є неспецифічними і можуть накладатись на інші загальні захворювання, включаючи захворювання нижніх сечовивідних шляхів, їх інфікування, що перешкоджає своєчасній і правильній діагностиці [Wessells17].

Зараз наявні доказові вказівки для лікарів і пацієнтів щодо того, як розпізнати симптоми та ознаки стриктури/стенозу уретри, провести відповідне обстеження для визначення локалізації та протяжності стриктури, а також пропонувати найкращі варіанти лікування [196, 197]. Найефективніший підхід для конкретного пацієнта найкраще визначається окремим хірургом-урологом і пацієнтом у контексті анамнезу пацієнта і цілей лікування.

Варіанти лікування первинної стриктури уретри можуть включати просту дилатацію, ендоскопічне лікування, включаючи внутрішню уретротомію під прямим наглядом або розширення уретри та відкриту реконструкцію чи уреопластику [125]. Залежно від етіології, протяжності стриктури та вибору початкового лікування, успіх первинного втручання може коливатись в широкому діапазоні - 20-90 %. Частота рецидивів після ендоскопічного лікування коливається в межах 23-92%.

Для аналізу ймовірності відсутності стриктур після першої, другої, третьої, четвертої та п'ятої оптичної уретротомії використовували метод Каплана-Майєра. Загальна частота відсутності стриктур після 36-місячного спостереження складала 8,3 %. Частота відсутності стриктур після однієї уретротомії становила 12,1 % із середнім часом по рецидиву вісім місяців. Після другої уретротомії частота відсутності стриктури становила 7,9 % із середнім часом до рецидиву 10 місяців. Після третьої-п'ятої процедури частота відсутності стриктури становила 0 %. Ці дані свідчать, що відсоток тривалих повторних оптичних уретротомій без стриктур є незначним.

В цьому плані використання Мітоміцину С дає позитивні результати [66,

122]. Так, у першому проспективному рандомізованому клінічному дослідженні успішності використання ММЦ при лікуванні стриктури уретри було зазначено, що найчастішим ускладненням оптичної уретротомії є рецидив стриктури і рівень успішності при цьому становить приблизно 20 % [122]. Підслизове введення ММЦ (0,1 мг) в місце уретротомії продемонструвало 5-кратне зниження рецидивування стриктури уретри.

При лікуванні рецидивуючих бульбарних і бульбомембранозних стриктур уретри з використанням «холодного ножа» та мітоміцину С за середній період спостереження було виявлено, що 75,0 % пацієнтів не потребували додаткового хірургічного втручання. Середній час серед пацієнтів з рецидивом складав 10,7 місяця. Друге хірургічне втручання з використанням мітоміцину С було виконано решта пацієнтам. 92,5 % із них не потребували подальших операцій [66]. Автори роблять висновок, що оптична внутрішня уретротомія із введенням мітоміцину С є прийнятною при рецидивуючих, коротких, бульбарних і бульбомембранозних стриктурах уретри, а також безпечним адекватним ендоскопічним методом із позитивними ранніми результатами.

Інші дослідники також вказують, що раніше, за відсутності використання мітоміцину С, спостерігалась висока частота рецидивів стриктури уретри після оптичної внутрішньої уретротомії, що становить проблему протягом багатьох років [203]. Отже, мітоміцин С є чудовим антифіброзним агентом, що використовується в багатьох областях хірургії, але його вплив на стриктуру уретри залишається суперечливим. Продемонстровано, що мітоміцин С у поєднанні з оптичною уретротомією був ефективним при коротких (< 2 см) стриктурах передньої уретри [203]. Це підвищило рівень успішності першої процедури уретротомії. Найпоширенішим методом застосування була локальна ін'єкція низьких доз ММЦ. Автори вважають, що ММЦ у поєднанні з оптичною уретротомією є перспективним методом зниження частоти рецидивів короткосегментної стриктури передньої уретри.

Ряд авторів зазначають, що оптична внутрішня уретротомія до цього часу вважається найпопулярнішим малоінвазивним підходом для лікування

стриктури уретри [147]. Однак, застосування цієї операції обмежується через високу частоту рецидивів. Останні дослідження показали переваги ММЦ, як ад'ювантної терапії, для зменшення частоти рецидивів стриктур під час оптичної уретротомії. Сумарний аналіз оперативних втручань показав значно нижчу частоту рецидивів у пацієнтів, котрі перенесли оптичну уретротомію з додатковим лікуванням ММЦ, у порівнянні з контрольною групою.

Таким чином, отримані нами результати щодо успішності використання мітоміцину С в лікуванні непротяжних стриктур уретри методом оптичної уретротомії, засвідчують перспективність використання цього препарату. Однак, судячи із отриманих нами даних щодо впливу ММЦ на регуляторні системи клітини, можна припустити, що його антипроліферативна дія не обмежується тільки зшивками ДНК-ДНК тощо, а є набагато складнішою із залученням про-/антиоксидантної, аргіназо-NO-синтазної та йон-транспортуючих систем.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведене 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.

1. Виявлено, що найчастішими етіологічними чинниками виникнення стриктури уретри є ятрогенний (54%), зокрема обумовлений трансуретральними операціями на нижніх і верхніх сечових шляхах (38%) і катетеризацією уретри (16%), а також посттравматичний (23,9 %), постінфекційний (11,5 %) та ідіопатичний (10,6 %).
2. Закономірними особливостями клінічних проявів стриктур уретри у чоловіків є висока частота виявлення у віці понад 60 років (58 %). Аналіз локалізації стриктури всіячої уретри виявив, що у 9 % пацієнтів вона знаходиться в човноподібній ямці, у 31,1 % пацієнтів - у пенільному відділі уретри. Стриктура мембранозної уретри виявлена у 40,2 % пацієнтів, а стриктура у двох і більше пошкоджених відділах уретри – у 19,7 %. Протяжність стриктури уретри до 5 мм виявлена у 32 % пацієнтів, 6-15 мм – у 48,4 %, а понад 15 мм – у 19,6 % пацієнтів.
3. Середня ефективність введення мітоміцину С при оптичній уретротомії за даними анкет IPSS складає 76 %, а за даними максимальної швидкості сечовипускання – 17 %. Середня ефективність введення мітоміцину С при оптичній уретротомії неречидивних стриктур через 12 міс складає 38,2 %, а речидивних – 43,3 %. Ефективність лікування мембранозної уретри з використанням мітоміцину С становить 38,2 %, всіячої – 39,9 %, а 2 і більше відділів – 19,3 %.
4. Методика підслизового введення мітоміцину С при виконанні оптичної уретротомії, порівняно з оптичною уретротомією як монотерапевтичної методики, дозволила досягти безрецидивний 12-місячний період у 38,2% більше пацієнтів зі стриктурами мембранозної уретри ($p < 0,05$), у 39,9% більше пацієнтів зі стриктурами всіячої уретри ($p < 0,05$), у 19,3% більше

пацієнтів зі стриктурами кількох відділів уретри, у 38,2% більше пацієнтів з неречидивними стриктурами, у 43,3% більше пацієнтів з рецидивними стриктурами ($p<0,05$), у 15,6% більше пацієнтів з ідіопатичними стриктурами, у 41,2% більше пацієнтів з посттравматичними стриктурами ($p<0,05$), у 35,7% більше пацієнтів з ятрогенними стриктурами ($p<0,05$), у 48,6% більше пацієнтів з постінфекційними стриктурами ($p<0,05$), у 42,2% більше пацієнтів зі стриктурами протяжністю 1-5 мм ($p<0,05$), у 36,9% більше пацієнтів зі стриктурами протяжністю 6-15 мм, у 41,6% більше пацієнтів зі стриктурами протяжністю >15 мм.

5. 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 (10^{-6} 10^{-3} М) активує глутатіонпероксидазу; у низьких концентраціях (10^{-6} 10^{-5} М) достовірно не впливає на концентрацію відновленого глутатіону, а при високих (10^{-3} М) – до його зниження; при всіх досліджуваних концентраціях мітоміцин С інгібує глутатіон-S-трансферазну активність. При дії мітоміцину С в концентрації 10^{-5} М глутатіонредуктазна активність достовірно зростала в 1,6 раза. При вищих концентраціях мітоміцину - 10^{-3} М, активність ензиму знижувалась в 5,1 рада щодо контрольних значень.
6. Мітоміцин С у концентраціях 10^{-6} 10^{-3} М дозозалежно призводить до зростання аргіназної активності в лімфоцитах периферичної крові. При 10^{-6} М концентрації препарату – в 1,2 раза, а при 10^{-3} М концентрації в 1,5 раза щодо контролю ($p<0,05$).
7. Виявлені відповідні зміни в активності конститутивної ізоформи NO-синтази. Показано, що за дії мітоміцину С в концентрації 10^{-6} М активність cNOS знижувалась в 1,4 раза щодо контрольних значень ($p<0,05$), а активність iNOS практично не детектується. Для індукування активності iNOS використовували оксидативний стрес, преінкубуючи

лімоцити з H_2O_2 . Преінкубація лімфоцитів із 0,2 мМ H_2O_2 призводить до зростання активності iNOS в 22,4 раза. На фоні активації iNOS гідроген пероксидом, мітоміцин С в концентрації 10^{-6} М призводить до інгібування активності ензиму в 1,4 раза ($p < 0,05$).

8. За дії різних концентрацій мітоміцину С в діапазоні $10^{-5} \dots 10^{-3}$ М величина Na^+, K^+ -АТФазної активності дозозалежно зростала і найвищою була при 10^{-3} М концентрації, зростала в 2,6 раза щодо контрольних значень ($p < 0,05$).
9. При дії різних концентрацій мітоміцину С величина $\text{Ca}^{2+}, \text{Mg}^{2+}$ -АТФазної активності плазматичної мембрани дозозалежно зростала і була найвищою при 10^{-3} М концентрації - в 1,36 раза щодо контрольних значень ($p < 0,05$). $\text{Ca}^{2+}, \text{Mg}^{2+}$ -АТФазна активність ендоплазматичного ретикулуму зі збільшенням концентрації мітоміцину С в середовищі інкубації зростала в 1,35 раза щодо контролю ($p < 0,05$).
10. Отримані нами результати щодо дії мітоміцину С, який застосовується при лікуванні стриктури уретри та запобіганні утворення рецидивних стриктур, вказують на додатковий його вплив на регуляторні системи клітини, зокрема, пов'язані з про-/антиоксидантною, аргіназо-NO-синтазною системами та системою підтримання гомеостазу йонів Ca^{2+} і Na^+ . Зростання Na^+, 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.
11. Загальна ефективність лікування стриктур уретри з використанням оптичної уретротомії та мітоміцину С за 12 міс спостереження зростає складає 37,5 %.

Судячи із отриманих нами даних щодо впливу мітоміцину С на регуляторні системи клітини, можна зробити висновок, що його антипроліферативна дія не обмежується тільки зшивками ДНК-ДНК тощо, а є набагато складнішою із залученням про-/антиоксидантної, аргіназо-NO-синтазної та йон-транспортуючих систем.

Практичні рекомендації

У зв'язку із високою питомою вагою пацієнтів зі стриктурами сечівника серед усіх інших урологічних патологій і складністю їхнього лікування, доцільно рекомендувати ширше впровадження описаної в дисертаційній роботі методики підслизового введення лікарського засобу Мітоміцин С з проведенням оптичної уретротомії. Застосування вказаної комбінованої методики пацієнтам, особливо із рецидивними стриктурами сечівника дозволяє суттєво знизити необхідність повторних операцій, підвищити якість життя та уникнення багатоетапних реконструктивних операцій.

Усім пацієнтам з рецидивною стриктурою сечівника рекомендовано окрім загальноклінічного обстеження проведення комплексу інструментальних обстежень до та після оперативного втручання в обсязі – уретрографії, ультразвукового обстеження з визначенням кількості залишкової сечі, урофлоуметрії, анкетування за шкалою IPSS та MIEF-5 для адекватної оцінки протяжності стриктури, її локалізації, ступеню облітерації з метою адекватного прогнозування очікуваної ефективності застосування методу.

При проведенні комбінованої методики лікування стриктури сечівника слід застосовувати стандартизовану техніку введення препарату ММС у 9-ть рівновіддалених секторів в ділянку стриктури уретри із застосуванням цистоскопічної голки в концентрації 0,2 мг/мл перед проведенням безпосередньо інцизії рубцевої тканини для забезпечення задовільної інфільтрації тканин лікарським засобом.

Хірургічне лікування пацієнтів із підслизовим введенням мітоміцину С при виконанні оптичної уретротомії призводить до нормалізації активності ензимів глутатіонової антиоксидантної, аргіназо-NO-синтазної та йон-транспортувальних стистем, що є передумовою для клініко-лабораторного одужання пацієнтів і попередження розвитку стриктури.

Практикуючим лікарям доцільно опиратися на прогностичні маркери розвитку стриктури, зокрема багатократне зростання активності індукцибельної ізоформи NO-синтази.

В призмі отриманих статистичних даних, щодо етіологічних факторів виникнення стриктур сечівника, а саме ятрогенні та травматичні ушкодження, рекомендовано дотримання заходів щодо мінімізації ризиків травмування сечовипускного каналу, дотримання принципу відповідності діаметру інструмента до розміру сечівника, запобігання непотрібних катетеризацій сечового міхура, скорочення часу перебування інструменту в просвіті уретри.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Горпинченко І.І., Воробець Д.З. Механізми розвитку сексуальної дисфункції. Львів: ЛНМУ ім. Данила Галицького, 2013. – 388 с.
2. Лаповець Л.Є., Лебедь Г.Б., Ястремська О.О. та ін. Клінічна лабораторна діагностика. Київ: Медицина. 2021. – 472 с.
3. Лаповець Л, Луцик Б. Лабораторна імунологія. К.: Арал, 2004. - 173 с.
4. Мельник О.В., Воробець М.З., Онуфрович О.К., Беседіна А.С., Фафула Р.В., Воробець З.Д. Взаємозв'язок між показниками оксидативного стресу та ідіопатичною неплідністю чоловіків. Експериментальна і клінічна медицина. 2022;91(2):1-11. DOI:10.35339/ekm.2022.91.2.mvo
5. Фафула Р.В., Воробець Д.З., Воробець З.Д. Біохімічні механізми зниження фертилізаційного потенціалу чоловіків за різних форм патоспермії. Львів: Кварт, 2020. – 252 с.
6. Фафула РВ, Єфремова УР, Мельник ОВ, Воробець ЗД, Кулачковський ОР. Методологічний підхід до вивчення ензиматичного спектру лімфоцитів при патологічних станах з використанням детергента сапоніну (ультраструктурне дослідження). Вісник проблем біології та медицини. 2012;4(96):163-166.
7. Шеремета Д.Р. Лікування стриктур уретри з використанням мітоміцину С. Збірник тез Міжнародної науково-практичної конференції «Сучасні виклики та новітні методи лікування в хірургії та гінекології». Івано-Франківськ, 2023 (27-28.07.): 21.
8. Шеремета Д.Р., Воробець Д.З. Особливості лікування непротяжних стриктур уретри з використанням мітоміцину С. Здобутки клінічної та експериментальної медицини. 2023;4:164-168.
DOI 10.11603/1811-2471.2023.v.i4.14313
9. Шеремета Д.Р., Воробець Д.З. Na^+, K^+ -АТФаза як мішень антипроліферативної дії мітоміцину С при лікуванні стриктури уретри. Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. 2023;1/2(96):60-67.

10. Шеремета Д.Р., Воробець Д.З., Воробець З.Д. Особливості лікування ятрогенних стриктур уретри з використанням мітоміцину С та його вплив на про-/антиоксидантну активність. Сучасні аспекти збереження здоров'я людини: збірник праць XVI міжнародної науково-практичної конференції. Ужгород: ДВНЗ УжНУ, 2023 (21-22.04.): 297-299.
11. Шеремета Д.Р., Свердан О.П., Воробець Д.З., Фафула Р.В., Воробець З.Д. Вплив мітоміцину С на про-/антиоксидантну систему лімфоцитів крові. Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. 2022;1/2(94):53-60.
12. Шеремета Д.Р., Свердан О.П., Воробець Д.З., Фафула Р.В., Воробець З.Д. Зростання Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФ-азної активності клітин як один із механізмів антипроліферативної дії мітоміцину С при лікуванні стриктури уретри. Медична та клінічна хімія. 2023;25(1):10-16.
DOI 10.11603/mcch.2410-681X.2023.i1.13711
13. Якубець ОЯ, Воробець ДЗ, Воробець ЗД, Гжегоцький МР. Антиоксидантний статус лімфоцитів крові здорових жінок різних вікових груп і хворих на рак яєчника. Вісник проблем біології та медицини. 2016;1(2):132-135.
14. Abbasi B, Shaw NM, Lui JL, et al. Comparative review of the guidelines for anterior urethral stricture. World Journal of Urology. 2022 Aug;40(8):1971-1980. DOI: 10.1007/s00345-022-03988-3.
15. Abdeen BM, Badreldin AM. Urethral Strictures. StatPearls [Internet]. 2022;17:1-15.
16. Adams, R. H. Molecular regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis /R. H. Adams, K. Alitalo // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. – 2007. – Vol. 8, № 6. – P. 464–478
17. Aldaqadosi, H. Dorsal onlay (Barbagli technique) versus dorsal inlay (Asopa technique) buccal mucosal graft urethroplasty for anterior urethral stricture: a prospective randomized study / H. Aldaqadosi, S. El-Gamal, M. El-Nadey [et al.] // Int. J. Urol. – 2014. – Vol. 21. – P. 185–188.
18. Alhajeri, F., Alwaal, A., & Soebadi, M. A. (2020). Etiology, epidemiology, demographic differences in urethral strictures: a worldwide perspective. In

Textbook of Male Genitourethral Reconstruction, 25-32. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-21447-0_3

19. Al-Otaibi WA, Alkhatib MH, Wali AN. Cytotoxicity and apoptosis enhancement in breast and cervical cancer cells upon coadministration of mitomycin C and essential oils in nanoemulsion formulations. *Biomed. Pharmacother.* 2018;106:946-955.
20. Alyaev YuG, Rapoport LM, Tsarichenko DG, Artemov AV. Application of mitomycin in the treatment of cicatricial complications after radical prostatectomy *Andrology and Genital Surgery.* 2014;14(2):19:25. DOI:10.17650/2070-9781-2013-2-19-25.
21. Alwaal, A. Epidemiology of urethral strictures / A. Alwaal, S. D. Blaschko, J. W. McAninch [et al.] // *Transl. Androl. Urol.* – 2014. – Vol. 3, № 2. – P. 209–213.
22. Andrich, D. E. Non-transecting anastomotic bulbar urethroplasty: a preliminary report / D. E. Andrich, A. R. Mundy // *B.J.U. Int.* – 2012. – Vol. 109, № 7. – P. 1090–1094
23. Anger, J. T. The morbidity of urethral stricture disease among male medicare beneficiaries / J. T. Anger, R. Santucci, A. L. Grossberg, C. S. Saigal // *B.M.C. Urol.* – 2010. – Vol. 10. – P. 3–7.
24. Anger, J. T. Trends in stricture management among male Medicare beneficiaries: underuse of urethroplasty / J. T. Anger, J. C. Buckley, R. A. Santucci [et al.] // *Urology.* – 2011. – Vol. 77, № 2. – P. 481–485.
25. Angermeier, K. W. SIU/ICUD Consultation on urethral strictures: evaluation and follow-up / K. W. Angermeier, K. F. Rourke, D. Dubey [et al.] // *Urology.* – 2014. – Vol. 83, Suppl. 3. – P. 8–17.
26. Bach P., Rourke K. Independently interpreted retrograde urethrography does not accurately diagnose and stage anterior urethral stricture: the importance of urologist-performed urethrography. *Urology.* 2014;83:1190–1193.

27. Barbagli, G. Long-term follow-up and deterioration rate of anterior substitution urethroplasty / G. Barbagli, S. B. Kulkarni, N. Fossati [et al.] // J. Urol. – 2014. – Vol. 192, № 3. – P. 808–813.
28. Barbagli, G. Anterior urethral strictures / G. Barbagli, E. Palminteri, M. Lazzeri // B.J.U. Int. – 2003. – Vol. 92, № 5. – P. 497–505.
29. Barreta G. Oxidative stress and lipid peroxidation products in cancer progression and therapy. *Oncology*. 2012;10:137-141.
30. Bartlett, D. E., Miller, R. B., Thiesfeldt, S., Lakhani, H. V., Shapiro, J. I., & Sodhi, K. (2018). The role of Na/K-ATPase signaling in oxidative stress related to aging: Implications in obesity and cardiovascular disease. *International journal of molecular sciences*, 19(7), 2139. <https://doi.org/10.3390/ijms19072139>
31. Barylyak R. Vorobets Z. Melnyk O Fafula R. Vortobets Z. Properties of Ca-dependent and Ca – independent isophorms of NO- synthase in blood lymphocytes of ovarian cancer women. *Світ медицини та біології*. – 2021. - № 3(77). – С. 28-33.
32. Bayne DB, Gaither TW, Awad MA, Murphy GP, Osterberg EC, Breyer BN. Guidelines of guidelines: a review of urethral stricture evaluation, management, and follow-up. *Transl Androl Urol*. 2017 Apr;6(2):288-294. doi: 10.21037/tau.2017.03.55.
33. Belikov AV, Schraven B, Simeoni L. T cells and reactive oxygen species. *Journal of Biomedical Science*. 2015;22:85-89. DOI 10.1186/s12929-015-0194-3.
34. Belsante, M. J. The contemporary management of urethral strictures in men resulting from lichen sclerosus / M. J. Belsante, J. P. Selph, A. C. Peterson // *Transl. Androl. Urol.* – 2015. – Vol. 4, № 1. – P. 22–28.
35. Berridge MJ, Bootman MD, Roderick HL. Calcium signalling: dynamics, homeostasis and remodelling. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2003;7: 517-529.

36. Bertrand, L. A. Lower urinary tract pain and anterior urethral stricture disease: prevalence and effects of urethral reconstruction / L. A. Bertrand, G. J. Warren, B. B. Voelzke [et al.] // J. Urol. – 2015. – Vol. 193, № 1. – P. 184–189.
37. Biswas P, Patra B and Verma RS. Nitric Oxide Increases Mitomycin-C Cytotoxicity by Generation of Reactive Oxygen Species and Induces Cell Death by Apoptosis in FancC-/- Cells. *Ann. Hematol. Oncol.* 2021;8(8):1-6.
38. Boczek, T., Sobolczyk, M., Mackiewicz, J., Lisek, M., Ferenc, B., Guo, F., & Zylinska, L. (2021). Crosstalk among calcium ATPases: PMCA, SERCA and SPCA in mental diseases. *International journal of molecular sciences*, 22(6), 2785. <https://doi.org/10.3390/ijms22062785>
39. Bootman MD. Calcium Signaling. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2012;4(7):a011171. DOI: 10.1101/cshperspect.a011171
40. Brandes, S. B. Advanced male urethral and genital reconstructive surgery / S. B. Brandes, A.F. Morey. – 2-nd ed. – New York : Springer, 2014. – 751 p
41. Browne, B. M. Use of alternative techniques and grafts in urethroplasty / B. M. Browne, A. J. Vanni // *Urol. Clin. North. Am.* – 2017. – Vol. 44, № 1. – P. 127–140.
42. Buckley, J. C. National trends in the management of urethral stricture disease: a 14-year survey of the nationwide inpatient sample / J. C. Buckley, N. Patel, S. Wang [et al.] // *Urol. Pract.* – 2016. – Vol. 3, № 4. – P. 315–320.
43. Bugeja, S. Non-transecting bulbar urethroplasty / S. Bugeja, D. E. Andrich, A. R. Mundy // *Transl. Androl. Urol.* – 2015. – Vol. 4, № 1. – P. 41–50.
44. Carlberg I, Mannervik B. Glutathione Reductase. *Methods in Enzymology.* 1985; 113:484-490. [http://dx.doi.org/10.1016/S0076-6879\(85\)13062-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0076-6879(85)13062-4).
45. Cavalcanti, A. The distribution of neuronal and inducible nitric oxide synthase in urethral stricture formation / A. Cavalcanti, S. Yucel, D. Y. Deng [et al.] // *J. Urol.* – 2004. – Vol. 171, № 5. – P. 1943–1947.

46. Cereda, E. A nutritional formula enriched with arginine, zinc, and antioxidants for the healing of pressure ulcers: a randomized trial / E. Cereda, C. Klersy, M. Seriola [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2015. – Vol. 162, № 3. – P. 167–174.
47. Chapple, C. SIU/ICUD Consultation on urethral strictures: the management of anterior urethral stricture disease using substitution urethroplasty / C. Chapple, D. Andrich, A. Atala [et al.] // *Urology*. – 2014. – Vol. 83, Suppl. 3. – P. 31–
48. Chauhan, S. Outcome of buccal mucosa and lingual mucosa graft urethroplasty in the management of urethral strictures: a comparative study / S. Chauhan, S. S. Yadav, V. Tomar // *Urol. Ann.* – 2016. – Vol. 8, № 1. – P. 36–41.
49. Cheng L, Li S, Wang Z, Huang B, Lin J. A brief review on anterior urethral strictures. *Asian J Urol.* 2018 Apr;5(2):88-93. doi: 10.1016/j.ajur.2017.12.005.
50. Chicharro-Alcántara, D. Platelet rich plasma: new insights for cutaneous wound healing management / D. Chicharro-Alcántara, M. Rubio-Zaragoza, E. Damiá-Giménez [et al.] // *J. Funct. Biomater.* – 2018. – Vol. 18, № 9 (1). doi: 10.3390/jfb9010010
51. Chicoine LG, Paffet ML, Young TL, Nelin LD. Arginase inhibition increases nitric oxide production in bovine pulmonary arterial endothelial cells. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2004;287:L60–L68.
52. Childs, D. R. Overview of Wound Healing and Management / D. R. Childs, A. S. Murthy // *Surg. Clin. North. Am.* – 2017. – Vol. 97, № 1. – P. 189–207.
53. Clausen MV, Hilbers F, Poulsen H. The Structure and function of the Na,K-ATPase isoforms in health and disease. *Front Physiol.* 2017;8:371.
54. Clemente GS, van Waarde A, Antunes IF et al. . Arginase as a Potential Biomarker of Disease Progression: A Molecular Imaging Perspective. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(5291):2-36. DOI:10.3390/ijms21155291
55. Davis NF, Bhatt NR, MacCraith E, Flood HD, Mooney R, Leonard G, Walsh MT. Long-term outcomes of urethral catheterisation injuries: a prospective multi-institutional study. *World J Urol.* 2020;38(2):473-480. doi: 10.1007/s00345-019-02775-x.

56. Dean, W. L. Proteomic and functional characterisation of platelet microparticle size classes / W. L. Dean, M. J. Lee, T. D. Cummins [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 2009. – Vol. 102, № 4. – P. 711–718.
57. De Lucas Cerrillo, A. M. Safety and angiogenic effects of systemic gene delivery of a modified erythropoietin / A. M. de Lucas Cerrillo, W. S. Bond, T. S. Rex // *Gene Ther.* – 2015. – Vol. 22, № 5. – P. 365–373.
58. Dubey, D. The current role of direct vision internal urethrotomy and selfcatheterization for anterior urethral strictures / D. Dubey // *Indian J. Urol.* – 2011. – Vol. 27, № 3. – P. 392.
59. Durante W, Johnson FK, Johnson RA. Arginase: a critical regulator of nitric oxide synthesis and vascular function. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2007;34(9):906–911. DOI: 10.1111/j.1440-1681.2007.04638.x
60. El-Assmy, A. Erectile function after anastomotic urethroplasty for pelvic fracture urethral injuries / A. El-Assmy, A. M. Harraz, M. Benhassan [et al.] // *Int. J. Impot. Res.* – 2016. – Vol. 28. – P. 139–142.
61. Erickson, B. A. Understanding the relationship between chronic systemic disease and lichen sclerosus urethral strictures / B. A. Erickson, S. P. Elliott, J. B. Myers [et al.] // *J. Urol.* – 2016. – Vol. 195, № 2. – P. 363–368.
62. Eswara, J. R. Urethrography interpretation skills of urology and radiology residents at tertiary care medical centers / J. R. Eswara, J. B. Song, A. J. Chang [et al.] // *Urology.* – 2014. – Vol. 83, № 6. – P. 1239–1242.
63. Fabbro, M. D. Antimicrobial properties of platelet-rich preparations. A systematic review of the current pre-clinical evidence / M. D. Fabbro, M. Bortolin, S. Taschieri, C. Ceci, R. L. Weinstein // *Platelets.* – 2016. – Vol. 27, № 4. – P. 276–285.
64. Fafula, R., Melnyk, O., Gromnatska, N., Vorobets, D., Fedorovych, Z., Besedina, A., & Vorobets, Z. Prooxidant-antioxidant balance in seminal and

- blood plasma of men with idiopathic infertility and infertile men in combination with rheumatoid arthritis. *Studia Biologica*. 2023;17(2):15–26. DOI:10.30970/sbi.1702.719
65. Fafula RV, Paranyak NM, Besedina AS, DZ, Iefremova UP, Onufrovych OK, Vorobets ZD. Biological significance of glutathione S-transferases in human sperm cells. *J of Human Reproductive Sciences*. 2019;12(1):24-28.
 66. Farrell MR, Lawrenz CW, Levine LA. Internal Urethrotomy With Intralesional Mitomycin C: An Effective Option for Endoscopic Management of Recurrent Bulbar and Bulbomembranous Urethral Strictures. *Urology*. 2017;110:223-227. doi: 10.1016/j.urology.2017.07.017
 67. Fernandez-Moure, J. S. Platelet rich plasma enhances tissue incorporation of biologic mesh / J. S. Fernandez-Moure, J. L. Van Eps, Z. K. Men [et al.] // *J. Surg. Res.* – 2015. – Vol. 199, № 2. – P. 412–419
 68. Ferrara, N. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells / N. Ferrara, W. J. Henzel // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1989. – Vol. 161, № 2. – P. 851–858.
 69. Feske S. Calcium signalling in lymphocyte activation and disease. *Nat. Rev. Immunol.* 2007;7:690-702.
 70. Friedmann K.S., Bozem M., Hoth M. Calcium signal dynamics in T lymphocytes: Comparing *in vivo* and *in vitro* measurements. *Seminars in Cell & Developmental Biology*. 2019, Volume 94, Pages 84-93. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2019.01.004>
 71. Forstermann U, Sessa WS. Nitric oxide synthases: regulation and function. *European Heart Journal*. 2012;33:829–837. DOI:10.1093/eurheartj/ehr304.
 72. Gautam N, Das S, Mahapatra SK et al. Age associated oxidative damage in lymphocytes. *Oxid Med Cell Longev*. 2010; 3(4): 275–282. doi: 10.4161/oxim.3.4.12860.
 73. Gentile, P. The use of adipose-derived stromal vascular fraction cells and platelet rich plasma in regenerative plastic surgery / P. Gentile, M. G. Scioli, A. Bielli [et al.] // *Stem Cells*. – 2017. – Vol. 35, № 1. – P. 117–134

74. Giraldez RR, Zweier JL. An improved assay for measurement of nitric oxide synthase activity in biological tissues. *Anal. Biochem.* 1998;261(1):29-35.
DOI: 10.1006/abio.1998.2721.
75. Granada JF, Ensenat D, Keswani AN et al. Single perivascular delivery of mitomycin C stimulates p21 expression and inhibits neointima formation in rat arteries. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2005;25:2343–2348.
76. Granieri, M. A. Effect of lichen sclerosis on success of urethroplasty / M. A. Granieri, A. C. Peterson, R. J. Madden-Fuentes // *Urol. Clin. North. Am.* –2017. – Vol. 44, № 1. – P. 77–86.
77. Groenendyk J., Agellon L.B., Michalak M. Chapter One - Calcium signaling and endoplasmic reticulum stress. *International Review of Cell and Molecular Biology.* 2021. Volume 363, Pages 1-20.
<https://doi.org/10.1016/bs.ircmb.2021.03.003>Get rights and content
78. Gülec, A. Effects of local platelet-rich plasma injection on the rate of orthodontic tooth movement in a rat model / A. Gülec, B. C. Bakkalbasi, A. Cumbul [et al.] // *Am. J. Orthod. Dentofacial. Orthop.* – 2017. – Vol. 151, № 1. – P. 92–104
79. Hagedorn, J. C. Patient selection for urethroplasty technique: excision and primary reanastomosis versus graft / J. C. Hagedorn, B. B. Voelzke // *Urol. Clin. North. Am.* – 2017. – Vol. 44, № 1. – P. 27–37.
80. Hampson LA, McAninch JW, Breyer BN. Male urethral strictures and their management. *Urology.* 2014;11:43-50.
81. Heyns, C., Van der Merwe, J., Basson, J., & Van der Merwe, A. (2012). Treatment of male urethral strictures – possible reasons for the use of repeated dilatation or internal urethrotomy rather than urethroplasty. *South African Journal of Surgery*, 50(3), 82-87. <https://doi.org/10.7196/sajs.1081>
82. Hofer, M. D. Treatment of radiation-induced urethral strictures / M. D. Hofer, J. S. Liu, A. F. Morey // *Urol. Clin. North. Am.* – 2017. – Vol. 44, № 1. – P. 87–92

83. Hong M.K.H., Murugappan S., Sarah M. Norton S.M., Moore E.M., Grills R. Male urethral stricture disease in a regional centre: 10 years of experience. *ANZ Journal of Surgery*. Volume 89, Issue 6 June 2019 Pages 747-751 <https://doi.org/10.1111/ans.15244>
84. Hosni, A. H. Can mesenchymal stem cells pretreated with platelet-rich plasma modulate tissue remodeling in a rat with burned skin / A. H. Hosni, L. A. Rashed, S. Mahfouz [et al.] // *Biochem. Cell Biol.* – 2017. – Vol. 95, № 5. – P. 537–548.
85. Huang, Y. Platelet-rich plasma for regeneration of neural feedback pathways around dental implants: a concise review and outlook on future possibilities / Y. Huang *Int. J. Oral Sci.* – 2017. – Vol. 9, № 1. – P. 1–9.
86. Irdam GA, Wahyudi I, Andy A. Efficacy of mitomycin-C on anterior urethral stricture after internal urethrotomy: A systematic review and meta-analysis. *F1000Res*. 2019 Aug 8;8:1390. doi: 10.12688/f1000research.19704.3.
87. Ivaz, S. The nontransecting approach to bulbar urethroplasty / S. Ivaz, S. Bugeja, A. Frost [et al.] // *Urol. Clin. North. Am.* – 2017. – Vol. 44, № 1. – P. 57–66.
88. Jamieson D. Mitomycin C. In book: *Encyclopedia of Cancer*. 2014:2879-2883.
89. Jordan GH, Schlossberg SM. Surgery of penis and urethra. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC (eds) *Campbell-Walsh urology*, 9th edn. Saunders, Philadelphia; 2007; pp. 1055-75
90. Keleidari, B. The effect of vitamin A and vitamin C on postoperative adhesion formation: A rat model study / B. Keleidari, M. Mahmoudieh, F. Bahrami [et al.] // *J. Res. Med. Sci.* – 2014. – Vol. 19, № 1. – P. 28–32.
91. Kim, B. Imaging of the male urethra / B. Kim, A. Kawashima, A. J. LeRoy // *Ultrasound CT MR.* – 2007. – Vol. 28, № 4. – P. 258–273.
92. Kirkil, C. The effect of ozonated olive oil on neovascularization in an experimental skin flap model / C. Kirkil, M. V. Yiğit, İ. H. Özercan [et al.] // *Adv. Skin Wound Care.* – 2016. – Vol. 29, № 7. – P. 322–327.

93. Kovalenko IV, Onufrovych OK, Melnyk OV, Korchynska OS, Vorobets NM, Vorobets ZD. Effect of fluoroquinolones on the activity of the glutathione system in the peripheral blood lymphocytes. *Experimental and Clinical Physiology and Biochemistry*. 2019;3(87):23-9.
94. Kovalenko I.V. Onufrovych O.K. Vorobets N.M. Melnyk O.V. Vorobets Z.D. Arginase/NO-synthase systems characteristics in blood lymphocytes under effect of fluoroquinolone. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. – 2019. – Vol. 10 (2). – P. 203–208.
95. Kraeutler, M. J. The use of platelet-rich plasma to augment conservative and surgical treatment of hip and pelvic disorders / M. J. Kraeutler, T. Garabekyan, O. Mei-Dan // *Muscles. Ligaments. Tendons. J.* – 2016. – Vol. 6, № 3. – P. 410–419.
96. Krebs J. (2022). Structure, function and regulation of the plasma membrane calcium pump in health and disease. *International journal of molecular sciences*, 23(3), 1027. <https://doi.org/10.3390/ijms23031027>
97. Krock, B. L. Hypoxia-induced angiogenesis / B. L. Krock, N. Skuli, M. Celeste // *Genes Cancer*. – 2011. – Vol. 2, № 12. – P. 1117–1133.
98. Krueger, J. K. Clearing the smoke: the scientific rationale for tobacco abstention with plastic surgery / J. K. Krueger, R. J. Rohrich / *Plast. Reconstr. Surg.* – 2001. – Vol. 108, № 4. – P. 1063–1073.
99. Kulkarni, S. Management of panurethral stricture / S. Kulkarni, J. Kulkarni, S. Surana, P. M. Joshi // *Urol. Clin. North. Am.* – 2017. – Vol. 44, № 1. – P. 67–75.
100. Kuo TL, Venugopa S, Inman RD et al . Surgical tips and tricks during urethroplasty for bulbar urethral strictures focusing on accurate localisation of the stricture: results from a tertiary centre. *Eur Urol*. 2015;67(4):764-770. doi: 10.1016/j.eururo.2014.12.029.

101. Kurt O, Gevher F, Yazic CM et al. Effect of mitomycin - C and triamcinolone on preventing urethral strictures. *Int. Braz. J. Urol.* 2017;43(5):939-945. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2016.0191.
102. Lamanuzzi, A. Role of erythropoietin in the angiogenic activity of bone marrow endothelial cells of MGUS and multiple myeloma patients / A. Lamanuzzi, I. Saltarella, A. Ferrucci // *Oncotarget.* – 2016. – Vol. 7, № 12. – P. 14510–14521
103. Latini, J. M. SIU/ICUD Consultation on urethral strictures: epidemiology, etiology, anatomy, and nomenclature of urethral stenoses, strictures, and pelvic fracture urethral disruption injuries / J. M. Latini, J. W. McAninch, S. B. Brandes [et al.] // *Urology.* – 2014. – Vol. 83, Suppl. 3. – P. 1–7.
104. Lee YJ, Park SJ, Ciccone SL, Kim CR, Lee SH. An in vivo analysis of MMC-induced DNA damage and its repair. *Carcinogenesis.* 2006;27(3):446-53.
105. 131 Levy, M. E. Graft use in bulbar urethroplasty / M. E. Levy, S. P. Elliott // *Urol. Clin. North. Am.* – 2017. – Vol. 44, № 1. – P. 39–47.
106. Li, H. B. One-stage dorsal lingual mucosal graft urethroplasty for the treatment of failed hypospadias repair / H. B. Li, Y. M. Xu, Q. Fu [et al.] // *Asian. J. Androl.* –2016. – Vol. 18, № 3. – P. 467–470.
107. Liddle, A. D. Platelet-rich plasma in the treatment of patellar tendinopathy: a systematic review / A. D. Liddle, E. C. Rodríguez-Merchán // *Am. J. Sports Med.*– 2014. – Vol. 43, № 10. – P. 2583–2590.
108. Liu, J. S. Lichen sclerosis and isolated bulbar urethral stricture disease / J. S. Liu, K. Walker, D. Stein [et al.] // *J. Urol.* – 2014. – Vol. 192, № 3. – P. 775–779.
109. Liu, J. S. Long-term outcomes of urethroplasty with abdominal wall skin grafts /J. S. Liu, J. Han, M. Said [et al.] // *Urology.* – 2015. – Vol. 85, № 1. – P. 258–262
110. Liu, J., Lilly, M. N., & Shapiro, J. I. (2018). Targeting Na/K-ATPase signaling: A new approach to control oxidative stress. *Current pharmaceutical design*, 24(3), 359–364. <https://doi.org/10.2174/1381612824666180110101052>

111. Lozano, J. L. Substitution urethroplasty. Long term follow up results in a group of 50 patients / J. L. Lozano, A. Arruza // Arch. Esp. Urol. – 2015. – Vol. 68, № 4. – P. 424–428.
112. Lu, H. Erythropoietin-activated mesenchymal stem cells promote healing ulcers by improving microenvironment / H. Lu, X. Wu, Z. Wang [et al.] // J. Surg. Res. – 2016. – Vol. 205, № 2. – P. 464–473.
113. Lumen N, Hoebeke P, Willemsen P, et al. Etiology of urethral stricture disease in the 21st century. J Urol 2009;182:983-7
114. Lumen, N. Urethral reconstruction using buccal mucosa or penile skin grafts: systematic review and meta-analysis / N. Lumen, W. Oosterlinck, P. Hoebeke //Urol. Int. – 2012. – Vol. 89, № 4. – P. 387–394.
115. Lumen N. et al., 2009 Lumen, N. Buccal versus lingual mucosa graft in anterior urethroplasty: a prospective comparison of surgical outcome and donor site morbidity / N. Lumen, S. Vierstraete-Verlinde, W. Oosterlinck [et al.] // J. Urol. – 2016. – 195, № 1. – P. 112–127.
116. Maciejewski C, Rourke K. Imaging of urethral stricture disease. Transl. Urol. 2015;4(1):2-9. DOI: 10.3978/j.issn.2223-4683.2015.02.03.
117. Martin N., Zhu K., Czarnecka-Herok J., Vernier M., Bernard D. Regulation and Role of Calcium in Cellular Senescence. *Cell Calcium*. 2023;110:102701. doi: 10.1016/j.ceca.2023.102701.
118. Martinez-Zapata, M. J. Autologous platelet-rich plasma for treating chronic wounds / M. J. Martinez-Zapata, A. J. Martí-Carvajal, I. Solà [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2016. – Vol. 5. – P. 1–68.
119. Marx, R. E. Platelet-rich plasma: evidence to support its use / R. E. Marx // J. Oral Maxillofac. Surg. – 2004. – Vol. 62. – P. 489–496.
120. Mathur, R., Aggarwal, G., Satsangi, B., Khan, F. and Odiya, S. (2011) Comprehensive Analysis of Etiology on the Prognosis of Urethral Strictures. International Brazilian Journal of Urology, 37, 362-369. <https://doi.org/10.1590/S1677-55382011000300010>

121. Mazdak H, Izadpanahi MH, Ghalamkari A et al. Internal urethrotomy and intraurethral submucosal injection of triamcinolone in short bulbar urethral strictures. *Int Urol Nephrol*. 2010;42(3):565-568. doi: 10.1007/s11255-009-9663-5.
122. Mazdak H, Meshki I, Ghassami F. Effect of mitomycin C on anterior urethral stricture recurrence after internal urethrotomy. *Eur Urol*. 2007;51(4):1089-1092. doi: 10.1016/j.eururo.2006.11.038.
123. McAninch, J. W. Sonourethrography in the evaluation of urethral strictures: a preliminary report / J. W. McAninch, F. C. Laing, R. B. Jeffrey // *J. Urol.* – 1988. – Vol. 139, № 2. – P. 294–297.
124. McKenzie, P. Critical appraisal of the Spanner™ prostatic stent in the treatment of prostatic obstruction / P. McKenzie, G. Badlani // *Med. Devices (Auckl.)*. – 2011. – Vol. 4. – P. 27–33.
125. Mershon JP, Baradaran N. Recurrent Anterior Urethral Stricture: Challenges and Solutions. *Res Rep Urol*. 2021 May 11;13:237-249. doi: 10.2147/RRU.S198792.
126. Mishell BB, Shiigi SM. Selected methods in cellular immunology. San Francisco; W.H. Freeman and Company. 1980. 486 p.
127. Morey, A. F. SIU/ICUD Consultation on urethral strictures: anterior urethra – primary anastomosis / A. F. Morey, N. Watkin, O. Shenfeld [et al.] // *Urology*. – 2014. – Vol. 83, Suppl. 3. – P. 23–26.
128. Mundy AR. Words of wisdom. Re: Outcome of dorsal buccal graft urethroplasty for recurrent urethral strictures. *Eur Urol* 2009;55:991-2
129. Mundy, A. R. Urethral strictures / A. R. Mundy, D. E. Andrich // *BJU International*. – 2011. – Vol. 107, № 1. – P. 6–26.
130. Muz, B. The role of hypoxia in cancer progression, angiogenesis, metastasis, and resistance to therapy / B. Muz, P. Puente, F. Azab, A. K. Azab // *Hypoxia*. – 2015. – Vol. 3. – P. 83–92.
131. Myers, J. B. Urethral strictures and artificial urinary sphincter placement / J. B. Myers, W. O. Brant, J. N. Hotaling, S. M. Lenherr // *Urol. Clin. North. Am.* – 2017. – Vol. 44, № 1. – P. 93–103.

132. Myers, W. T. Optimizing the patient for surgical treatment of the wound / W. T. Myers, M. Leong, L. G. Phillips // Clin. Plast. Surg. – 2007. – Vol. 34, № 4. – P. 607–620.
133. Naher ZU, Biswas SK, Mollah FH, Ali M, Arslan MI. Role of Glutathione in Male Infertility. Bangladesh J Med Biochem. 2011;4(2):20-25
134. Naudé AM, Heyns CF. What is the place of internal urethrotomy in the treatment of urethral stricture disease? Nature Clin Pract Urol 2005;2(11):538-545.
135. Nikolavsky, D. Novel concept and method of endoscopic urethral stricture treatment using liquid buccal mucosal graft / D. Nikolavsky, J. Manwaring, G. Bratslavsky // J. Urol. – 2016. – Vol. 196, № 6. – P. 1788–1795.
136. Noureldin YA, Abdallah Fathy A, Ahmed S. et al. Intralesional injection of mitomycin C following internal urethrotomy of *de novo* bulbar urethral stricture: New experience using a novel adjustable-tip needle. Arab. Journal of Urology. 2021;19(4):473-479. DOI: 10.1080/2090598X.2021.1891688.
137. Orakpoghenor O, Avazi DO, Markus TP, Olaolu OS. Lymphocytes: A Brief Review. Sci J Immunol Immunother. 2019;3(1): 004-008.
138. Osterberg, E. C. Cost-effective strategies for the management and treatment of urethral stricture disease / E. C. Osterberg, G. Murphy, C. R. Harris, B. N. Breyer // Urol. Clin. North. Am. – 2017. – Vol. 44, № 1. – P. 11–17.
139. Palmer, D. A. Urethral reconstruction with rectal mucosa graft onlay: a novel, minimally invasive technique / D. A. Palmer, P. W. Marcello, L. N. Zinman [et al.] // J. Urol. – 2016. – Vol. 196, № 3. – P. 782–786
140. Palminteri E, Berdondini E, Verze P, De Nunzio C, Vitarelli A, Carmignani L. Contemporary urethral stricture characteristics in the developed world. Urology. 2013;81(1):191-196. DOI: 10.1016/j.urology.2012.08.062.
141. Palminteri E та співавтори. (2013) Palminteri, E. The impact of ventral oral graft bulbar urethroplasty on sexual life / E. Palminteri, E. Berdondini, C. De Nunzio [et al.] // Urology. – 2013. – Vol. 81. – P. 891–898.

142. Palminteri, E. Combined dorsal plus ventral double buccal mucosa graft in bulbar urethral reconstruction / E. Palminteri, G. Manzoni, E. Berdondini [et al.] // Eur. Urol. – 2008. – Vol. 53, № 1. – P. 81–90.
143. Park JJ, Kuo TL, Chapple CR. Mitomycin C in the treatment of anterior urethral strictures. *Nature Reviews Urology*. 2018;15:717-718. DOI: 10.1038/s41585-018-0102-1.
144. Pirahanchi Y, Jessu R, Aeddula NR. Physiology, sodium potassium pump. *StatPearls* [Internet]. 2023;13:1-7
145. Pivovarov A.S, Calahorro F, Walker RJ. Na⁺/K⁺-pump and neurotransmitter membrane receptors. *Invertebrate Neuroscience*. 2019;19(1):1-7. DOI: 10.1007/s10158-018-0221-7
146. Pranata FH, Hidayatullah F, Kloping YP et al. The efficacy and safety of mitomycin C intra urethral injection to prevent recurrent urethral stricture: A systematic review and meta-analysis. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022;77:103576. DOI: 10.1016/j.amsu.2022.103576
147. Rathbun W, Betlach V. Estimation of enzymically produced orthophosphate in the presence of cysteine and adenosine triphosphate. *Anal. Biochem*. 1969;28:436-447.
148. Reinke, J. M. Wound repair and regeneration / J. M. Reinke, H. Sorg // Eur. Surg. Res. – 2012. – Vol. 49. – P. 35–43.
149. Revankar C, Advani SH, Naik NR. Altered Ca²⁺ homeostasis in polymorphonuclear leukocytes from chronic myeloid leukaemia patients. *Mol. Cancer*. 2006;275:55-65.
150. Rjiba-Touati K, Ayed-Boussema I, Guedri Y et al. Effect of recombinant human erythropoietin on mitomycin C-induced oxidative stress and genotoxicity in rat kidney and heart tissues. *Hum Exp Toxicol*. 2016;35(1):53-62. doi: 10.1177/0960327115577521.
151. Rjiba-Touati K, Ayed-Boussema I, Guedri Y et al. Heated naringin mitigate the genotoxicity effect of Mitomycin C in BALB/c mice through enhancing the antioxidant status. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2018;97:1417-1423.

- 152 . Roh, Y. H. Cytokine-release kinetics of platelet-rich plasma according to various activation protocols / Y. H. Roh, W. Kim, K. U. Park [et al.] // Bone Joint Res. – 2016. – Vol. 5, № 2. – P. 37–45.
153. Romo, T. Wound healing, skin [Электронный ресурс] / T. Romo, J. M. Pearson, H. Yalamanchili [et al.] // E-medicine specialties. – 2016. – Режим доступа: <http://www.emedicine.com/ent/topics13.htm>.
154. Rourke KF, Welk B, Kodama R. et al. Canadian Urological Association guideline on male urethral stricture. Can. Urol. Assoc. J. 2020;14(10):305-316. DOI: 10.5489/cuaj.6792.
155. Ruah J, Pereira M, Melo S, Correia F, Duarte Internal urethrotomy under direct vision. Review of 183 operations J.Arch Esp Urol. 1989 Oct;42(8):783-6
156. Ruhrberg, C. VEGF in development / C. Ruhrberg. – New York : Springer-Verlag, 2008. – 106 p
157. Sandozi S. and S. Ghazali Sachse Optical Urethrotomy, A Modified Technique: 6 Years of Experience. Journal of Urology 1988 Volume 140 Issue 5 Part 1 968-969
158. Sanchez, M. Comparison of surgically repaired Achilles tendon tears using platelet-rich fibrin matrices / M. Sanchez, E. Anitua, J. Azofra [et al.] // Am. J. Sports Med. – 2007. – Vol. 35, № 2. – P. 245–251.
159. Santucci R, Eisenberg L. Urethrotomy has a much lower success rate than previously reported. J Urol 2010;183:1859-1862.
160. Santucci RA, Joyce GF, Wise M. Male urethral stricture disease. J Urol 2007;177:1667-74
161. Scarcia, M. The use of autologous platelet rich plasma gel in bulbar and penile buccal mucosa urethroplasty: Preliminary report of our first series / M. Scarcia, F. P. Maselli, G. Cardo, G. M. Ludovico // Arch. Ital. Urol. Androl. – 2016. – Vol. 88, № 4. – P. 274–278.

162. Schreiter, F. Mesh graft urethroplasty using split thickness skin graft or foreskin / F. Schreiter, F. Noll // J. Urol. – 1989. – Vol. 142, № 5. – P. 1223–1226.
163. Sertcelik, M. N. Long-term results of permanent urethral stent Memotherm implantation in the management of recurrent bulbar urethral stenosis M. N. Sertcelik, I. H. Bozkurt, F. Yalcinkaya, K. Zengin // B.J.U. Int. – 2011. – Vol. 108, № 11. – P. 1839–1842.
164. Sharma, A. K. Lingual versus buccalmucosa graft urethroplasty for anterior urethral stricture: a prospective comparative analysis / A. K. Sharma, R. Chandrashekar, R. Keshavamurthy [et al.] // Int. J. Urol. – 2013. – Vol. 20, № 12. – P. 1199–1203.
165. Sheremeta D.R., Sverdan O.P., Vorobets D.Z., Fafula R.V., Vorobets Z.D. Mitomycin C in the treatment of urethric stricture and its effect on arginase/NO-synthase system. Bulletin of Problems in Biology and Medicine. 2022;1(164):276-286. DOI: 10.29254/2077-4214-2022-2-1-164-276-287
166. Shkrabak OA, Veklich TO, Rodik RV, Kalchenko VI, Kosterin SO. Inhibition of plasma membrane Ca^{2+} , Mg^{2+} -ATPase by calixarene sulfonylamidines. structure-activity relationship. Ukrainian Biochemical Journal. 2022;94(4):18–35.
167. Siddique YH, Ara G, Afzal M. Estimation of lipid peroxidation induced by hydrogen peroxide in cultured human lymphocytes. Dose Response. 2012;10(1):1-10.
168. Silay, M. S. Snodgraft technique for the treatment of primary distal hypospadias: pushing the envelope / M. S. Silay, H. Sirin, A. Tepeler // Urol. – 2012. – Vol. 188, № 3. – P. 938–942
169. Sinitsky MY, Kutikhin A, Tsepokina A et al. Mitomycin C induced genotoxic stress in endothelial cells is associated with differential expression of proinflammatory cytokines. Mutation Research. 2020; 858-860.
DOI:10.1016/j.mrgentox.2020.503252.
<https://doi.org/10.1097/TA.0b013e3181e45cd1>

170. Skok, M., Grailhe, R., & Changeux, J. P. (2005). Nicotinic receptors regulate B lymphocyte activation and immune response. *European journal of pharmacology*, 517(3), 246–251. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2005.05.011>
171. Skok, M., Grailhe, R., Agenes, F., & Changeux, J. P. (2006). The role of nicotinic acetylcholine receptors in lymphocyte development. *Journal of neuroimmunology*, 171(1-2), 86–98. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2005.09.011>
172. Smith TG. Current management of urethral stricture disease. *Indian J. Urol.* 2016;32:27-33. DOI: 10.4103/0970-1591.173108
173. Snodgrass, W. T. Management of urethral strictures after hypospadias repair / W. T. Snodgrass, N. C. Bush // *Urol. Clin. North. Am.* – 2017. – Vol. 44, № 1. – P. 105–111
174. Spartalis, E. The «yin and yang» of platelet-rich plasma in breast reconstruction after mastectomy or lumpectomy for breast cancer / E. Spartalis, D. I. Tsilimigras, P. Charalampoudis [et al.] // *Anticancer. Res.* – 2017. – Vol. 37, № 12. – P. 6557–6562.
175. Stacey, M. C. Randomised double-blind placebo controlled trial of topical autologous platelet lysate in venous ulcer healing / M. C. Stacey, S. D. Mata, N. J. Trengove, C. A. Mather // *Eur. J. Vas. Endovasc. Surg.* – 2000. – Vol. 20, № 3. – P. 296–301.
176. Su C, Sui T, Zhang X, Zhang H, Cao X. Effect of topical application of mitomycin-C on wound healing in apostlaminectomy rat model: an experimental study. *Eur J Pharmacol.* 2012;674:7-12.
177. Sung, D. J. Obliterative urethral stricture: MR urethrography versus conventional retrograde urethrography with voiding cystourethrography / D. J. Sung, Y. H. Kim, S. B. Cho [et al.] // *Radiology.* – 2006. – Vol. 240, № 3. – P. 842–848.
178. Tasker, G. L. Lichen sclerosus / G. L. Tasker, F. Wojnarowska // *Clin. Exp. Dermatol.* – 2003. – Vol. 28, № 2. – P. 128–133.

179. Tavakkoli, T. K. Triamcinolone injection following internal urethrotomy for treatment of urethral stricture / T. K. Tavakkoli, A. Yarmohamadi // J. Urol. – 2011. – Vol. 8, № 2. – P.132–136.
180. Terrell K, Choi S, Choi S. Calcium's Role and Signaling in Aging Muscle, Cellular Senescence, and Mineral Interactions. *Int J Mol Sci.* 2023 Dec 1;24(23):17034. doi: 10.3390/ijms242317034.
181. Tian J, Xie Z-J. The Na/K-ATPase and calcium signaling microdomains. *Physiology (Bethesda).* 2008;23:205–211. DOI: 10.1152/physiol.00008.2008
182. Torres Castellanos L, Moreno Bencardino MC, Bravo-Balado A, García Mayorga CA, Vargas Manrique I, Fernández N. Evaluation of the Efficacy and Safety of Laser versus Cold Knife Urethrotomy in the Management of Patients with Urethral Strictures: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Urol Int.* 2017;99(4):453-459. doi: 10.1159/000478026.
183. Uyeturk, U. Effect of mitomycin, bevacizumab, and 5-fluorouracil to inhibit urethral fibrosis in a rabbit model / U. Uyeturk, A. Gucuk, T. Firat [et al.] // J. Endourol. – 2014. – Vol. 28, № 11. – P. 1363–1367.
184. Vanni AJ, Zinman LN, Buckley JC. Radial urethrotomy and intralesional mitomycin C for the management of recurrent bladder neck contractures. *J. Urol.* 2011;186(1):156-160. DOI: 10.1016/j.juro.2011.03.019.
185. Vasudeva P, Nanda B, Kumar A, Kumar N, Singh H, Kumar R. Dorsal versus ventral onlay buccal mucosal graft urethroplasty for long-segment bulbar urethral stricture: A prospective randomized study. *Int J Urol.* 2015 Oct;22(10):967-71. doi: 10.1111/iju.12859.
186. Veklich, T.O., Kocheshkova, N.S. & Rodik, R.V. (2007). Comparative study of the effect of calixarenes on Na⁺,K⁺-ATPase activity in the plasma membrane of contractile and motile cells. *Ukrainian biochemical journal*, 79, 3, 20-29.
187. Veklich T. O. (2016). The inhibitory influence of calix[4]Arene of C-90 on the activity of Ca²⁺,Mg²⁺-ATPases in plasma membrane and sarcoplasmic reticulum in myometrium cells. *Ukrainian biochemical journal*, 88(2), 5–15. <https://doi.org/10.15407/ubj88.02.005>

188. Verla W, Oosterlinck W, Spinoit AF, Waterloos M. A comprehensive review emphasizing anatomy, etiology, diagnosis, and treatment of male urethral stricture disease. *Biomed Res Int*. 2019;2019:9046430. doi: 10.1155/2019/9046430
189. Verweij J, Pineto HM. Mitomycin C: mechanism of action, usefulness and limitations. *Anti-Cancer Drugs*. 1990;1:5-13.
190. Vogler H, Schönberger B. Die optische Urethrotomia interna--ein Erfahrungsbericht [Optical internal urethrotomy - a report of experiences]. *Z Urol Nephrol*. 1980;73(8):609-14.
191. Vorobets Z, Kimakovich O. Effect of proton pump blocker on enzyme activity of glutathione antioxidant system of the peripheral blood lymphocytes. *Annales Universitatis Mariae-Sklodowska*. 2006. 19(1): 131-134.
192. Wakizaka A, Imai H, Aiba N, Okuhara E. Enhanced ATPase activity in liver cell nuclei induced by administration of mitomycin C to rats. *Jpn J Cancer Res*. 1989;80(12):1206-11. DOI: 10.1111/j.1349-7006.1989.tb01656.x.
193. Warner, J. N. A Multiinstitutional evaluation of the management and outcomes of long-segment urethral strictures / J. N. Warner, I. Malkawi, M. Dhradkeh [et al.] // *Urology*. – 2015. – Vol. 85, № 6. – P. 1483–1487
194. Weed, B. Autologous platelet lysate product versus placebo in patients with chronic leg ulcerations: a pilot study using a randomized, double-blind, placebocontrolled trial / B. Weed, D. P. Davis, C. L. Felty [et al.] / *Wounds*. – 2004. – Vol. 16, № 9. – P. 273–282.
195. Wein, A. J. Campbell-Walsh urology, 11th ed. / A. J. Wein, L. R. Kavoussi, A. W. Partin, C. A. Peters. – Philadelphia : Elsevier, 2015. – P. 916–929.
196. Wessells H, Angermeier KW, Sean Elliott S, Christopher M. Gonzalez CM et al. Male Urethral Stricture: American Urological Association Guideline. *The J. of Urology*. 2017;197(1):182-193. DOI: 10.1016/j.juro.2016.07.087
197. Wessells H, Morey A, Souter L, Rahimi L, Vanni A. Urethral Stricture Disease Guideline Amendment (2023). *J Urol*. 2023 Jul;210(1):64-71. doi: 10.1097/JU.0000000000003482.

198. White, J. G. Platelet structure / J. G. White, A. Michelson // *Platelets*. – 2007. – Vol. 3. – P. 117–144.
199. Wong SS, Narahari R, O’Riordan A, et al. Simple urethral dilatation, endoscopic urethrotomy, and urethroplasty for urethral stricture disease in adult men. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(4):CD006934.
200. Wu, P. I. Platelet-rich plasma / P. I. Wu, R. Diaz, J. Borg-Stein // *Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am.* – 2016. – Vol. 27, № 4. – P. 825–853.
201. Wu I, Lian W, Zhao L. Calcium signaling in cancer progression and therapy. *The FEBS Journal*. 2021;288(21):6187-6205. DOI: 10.1111/febs.16133
202. Xie, H. The relationship between erectile function and complex panurethral stricture: a preliminary investigative and descriptive study / H. Xie, Y. M. Xu, Q. Fu [et al.] // *Asian. J. Androl.* – 2015. – Vol. 17. – P. 315–318
203. Xu C., Zhua Z., Lin L., Lv T., Cai T., Jian Lin J. Efficacy of Mitomycin C Combined with Direct Vision Internal Urethrotomy for Urethral Strictures: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Urol Int* 2023;107:344–357. DOI: 10.1159/000518977
204. Xu W, Kaneko T, Zheng S, et al. Increased arginase II and decreased NO synthesis in endothelial cells of patients with pulmonary artery hypertension. *FASEB J*. 2004;18:1746–1748.
205. Yadav P, Danish N, Sureka SS, Rustagi S, Kapoor R, Srivastava A, et al. Permanent perineal urethrostomy for anterior urethral strictures: A critical appraisal of long-term outcomes and erectile function. *Turk J Urol* 2021; 47(2): 158-63. DOI: 10.5152/tud.2020.20322
206. Yao J, Pilko A, Wollman R. Distinct cellular states determine calcium signaling response. *Molecular Systems Biology*. 2016;12(12):894. DOI: 10.15252/msb.20167137
207. Yuri, P. Comparison between end-to-end anastomosis graft in short segment bulbar urethral stricture: a meta-analysis study / P. Yuri, I. Wahyudi, A. Rodjani // *Acta. Med. Indones.* – 2016. – Vol. 48, № 1. – P. 17–27.
208. Zhena S, Wang X, Zhao D, Liu H, Hu Y. Calcium homeostasis and cancer:

insights from endoplasmic reticulum-centered organelle communications.

Trends in Cell Biology. 2022;1858:1-12. DOI: 10.1016/j.tcb.2022.07.004

209. Zufferey, A. Characterization of the platelet granule proteome: Evidence of the presence of MHC1 in alpha-granules / A. Zufferey, D. Schvartz, S. Nolli // J. oproteomics. – 2014. – Vol. 101. – P. 130–140

ДОДАТКИ

Наукові праці, які відображають наукові результати дисертації

1. Шеремета Д.Р., Свердан О.П., Воробець Д.З., Фафула Р.В., Воробець З.Д. Вплив мітоміцину С на про-/антиоксидантну систему лімфоцитів крові. Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. 2022;1/2(94):53-60. *(Особистий внесок: аналіз літератури, участь в зборі матеріалу та написанні статті, аналіз й узагальнення одержаних результатів).*
2. Sheremeta D.R., Sverdan O.P., Vorobets D.Z., Fafula R.V., Vorobets Z.D. Mitomycin C in the treatment of urethric stricture and its effect on arginase/NO-synthase system. Bulletin of Problems in Biology and Medicine. 2022;1(164):276-286. DOI: 10.29254/2077-4214-2022-2-1-164-276-287 *(Особистий внесок: аналіз літератури, участь в зборі матеріалу та написанні статті, аналіз й узагальнення одержаних результатів).*
3. Шеремета Д.Р., Свердан О.П., Воробець Д.З., Фафула Р.В., Воробець З.Д. Зростання Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФ-азної активності клітин як один із механізмів антипроліферативної дії мітоміцину С при лікуванні стриктури уретри. Медична та клінічна хімія. 2023;25(1):10-16. DOI 10.11603/mcsh.2410-681X.2023.i1.13711 *(Особистий внесок: аналіз літератури, участь в зборі матеріалу та написанні статті, аналіз й узагальнення одержаних результатів).*
4. Шеремета Д.Р., Воробець Д.З. Na^{+} , K^{+} -АТФаза як мішень антипроліферативної дії мітоміцину С при лікуванні стриктури уретри. Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. 2023;1/2(96):60-67. *(Особистий внесок: аналіз літератури, участь в зборі матеріалу та написанні статті, аналіз й узагальнення одержаних результатів).*

5. Шеремета Д.Р., Воробець Д.З. Особливості лікування не протяжних стриктур уретри з використанням мітоміцину С. Здобутки клінічної та експериментальної медицини. 2023;4:164-168. DOI 10.11603/1811-2471.2023.v.i4.14313 *(Особистий внесок: аналіз літератури, участь в зборі матеріалу та написанні статті, аналіз й узагальнення одержаних результатів).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

6. Шеремета Д.Р., Воробець Д.З., Воробець З.Д. Особливості лікування ятрогенних стриктур уретри з використанням мітоміцину С та його вплив на про-/антиоксидантну активність. Сучасні аспекти збереження здоров'я людини: збірник праць XVI міжнародної науково-практичної конференції. Ужгород: ДВНЗ УжНУ, 2023 (21-22.04.): 297-299. *(Особистий внесок: аналіз літератури, участь в зборі матеріалу та написанні статті, аналіз й узагальнення одержаних результатів).*

7. Шеремета Д.Р. Лікування стриктур уретри з використанням мітоміцину. Збірник тез Міжнародної науково-практичної конференції «Сучасні виклики та новітні методи лікування в хірургії та гінекології». Івано-Франківськ, 2023 (27-28.07.): 21. *(Особистий внесок: аналіз літератури, участь в зборі матеріалу та написанні статті, аналіз й узагальнення одержаних результатів).*

Основні положення дисертації викладені та обговорені на:

1. Семінар урологів Львівської області (м. Львів, КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня», 17-18 березня 2022 року, форма участі – усна доповідь).

2. Міжнародна науково-практична конференція «Сучасні виклики та новітні методи лікування в хірургії та гінекології». (м.Івано-Франківськ, лютий 2023, форма участі – усна доповідь)

Додаток Б

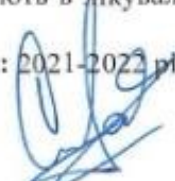
Акти впровадження

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор ВП «Лікарня Святого
Пантелеймона»КНП «1 територіальне медичне
об'єднання м. Львова»Голик Ю. І. 
«26» 05 2025 р.

Акт впровадження

1. **Пропозиція для впровадження:** «Впровадження алгоритму діагностичних та лікувальних заходів пацієнтам з рецидивними стриктурами сечівника в контексті застосування комбінації оптичної уретротомії та субепітеліального введення Мітоміцину С»
2. **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
3. **Джерела інформації:**
 - Шеремета Д.Р., Воробець Д.З., Воробець З.Д. Особливості лікування ятрогенних стриктур уретри з використанням мітоміцину С та його вплив на про-/антиоксидантну активність. Сучасні аспекти збереження здоров'я людини: збірник праць XVI міжнародної науково-практичної конференції. Ужгород: ДВНЗ УжНУ, 2023 (21-22.04.):297-299.
 - Шеремета Д.Р. Лікування стриктур уретри з використанням мітоміцину С. Збірник тез Міжнародної науково-практичної конференції «Сучасні виклики та новітні методи лікування в хірургії та гінекології». Івано-Франківськ, 2023 (27-28.07.):21
 - Шеремета Д.Р., Воробець Д.З. Особливості лікування не протяжних стриктур уретри з використанням мітоміцину С. Здобутки клінічної та експериментальної медицини. 2023;4:164-168.
DOI 10.11603/1811-2471.2023.v.i4.14313
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** КНП "1 територіальне медичне об'єднання м. Львова" ВП «Лікарня Святого Пантелеймона» урологічне відділення
5. **Кількість пацієнтів:** 68
6. **Ефективність впровадження:** Імплементовано сукупність заходів для відбору та менеджменту пацієнтів в групу малоінвазивного методу лікування рецидивних стриктур сечівника
7. **Форма впровадження:** впроваджено в діагностично-лікувальний процес у хворих з стриктурами сечівника на базі відділення урології.
8. **Зауваження і пропозиції:** Раціоналізації катетеризації сечового міхура у пацієнтів, що перебувають в лікувальній установі в межах FAST-surgery протоколу.
9. **Термін впровадження:** 2021-2023 рік.

Завідувач відділення
урологіїДмитрів В.Я. 

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор ВП «Лікарня Святого
Пантелеймона»КНП «1 територіальне медичне
об'єднання м. Львова»

Голик Ю. І

«26»

05

2025 р.

Акт впровадження

10. Пропозиція для впровадження: «Впровадження методики субепітеліального введення лікарського засобу Мітоміцин С в комплексному хірургічному втручанні з приводу стриктури сечівника»

11. Установа-розробник: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

12. Джерела інформації:

- Шеремета Д.Р., Воробець Д.З., Воробець З.Д. Особливості лікування ятрогенних стриктур уретри з використанням мітоміцину С та його вплив на про-/антиоксидантну активність. Сучасні аспекти збереження здоров'я людини: збірник праць XVI міжнародної науково-практичної конференції. Ужгород: ДВНЗ УжНУ, 2023 (21-22.04.):297-299.
- Шеремета Д.Р. Лікування стриктур уретри з використанням мітоміцину С. Збірник тез Міжнародної науково-практичної конференції «Сучасні виклики та новітні методи лікування в хірургії та гінекології». Івано-Франківськ, 2023 (27-28.07.):21
- Шеремета Д.Р., Воробець Д.З. Особливості лікування не протяжних стриктур уретри з використанням мітоміцину С. Здобутки клінічної та експериментальної медицини. 2023;4:164-168.
DOI 10.11603/1811-2471.2023.v.i4.14313

13. Базова установа, яка проводить впровадження: : КНП "1 територіальне медичне об'єднання м. Львова" ВП «Лікарня Святого Пантелеймона» урологічне відділення

14. Кількість пацієнтів: 40

15. Ефективність впровадження: Імплементовано сукупність заходів для зниження післяопераційних рубцевих ускладнень в уретрі, після проведення ендоскопічних інтервенцій на сечовидільних шляхах

16. Форма впровадження: впроваджено в діагностично-лікувальний процес у хворих з стриктурами сечівника на базі відділення урології.

17. Зауваження і пропозиції: Виключення з лікувального протоколу пацієнтів з протяжними стриктурами сечівника більше 15 мм. Стандартизація методики препарату ММС.

18. Термін впровадження: 2020-2022 рік.

Завідувач відділення
урології

Дмитрів В.Я

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
 Генеральний директор КНП ЗОР
 «Закарпатська Обласна Клінічна
 Лікарня імені Андрія Новака»
 Ю.Ю. Яцина

2025 р.

Акт впровадження

1. **Пропозиція для впровадження:** Впровадити алгоритм відбору пацієнтів для проведення комбінованого лікування (оптична уретротомія + мітоміцин С) в когорті пацієнтів з стриктурами сечівника для оптимізації лікувального процесу.
2. **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
3. **Джерела інформації:**
 - Шеремета Д.Р., Воробець Д.З. Особливості лікування не протяжних стриктур уретри з використанням мітоміцину С. Здобутки клінічної та експериментальної медицини. 2023;4:164-168. DOI 10.11603/1811-2471.2023.v.i4.14313
 - Шеремета Д.Р., Воробець Д.З., Воробець З.Д. Особливості лікування ятрогенних стриктур уретри з використанням мітоміцину С та його вплив на про-/антиоксидантну активність. Сучасні аспекти збереження здоров'я людини: збірник праць XVI міжнародної науково-практичної конференції. Ужгород: ДВНЗ УжНУ, 2023 (21-22.04.):297-299.
 - Шеремета Д.Р. Лікування стриктур уретри з використанням мітоміцину С. Збірник тез Міжнародної науково-практичної конференції «Сучасні виклики та новітні методи лікування в хірургії та гінекології». Івано-Франківськ, 2023 (27-28.07.):21.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** КНП ЗОР «Закарпатська обласна клінічна лікарня імені Андрія Новака», відділення урології.
5. **Кількість пацієнтів:** 45.
6. **Ефективність впровадження:** Напрацювання методики стратифікації пацієнтів у групу комбінованого лікування застосувавши методику субепітеліального інтрауретрального введення хіміопрепарату мітоміцин С
7. **Зауваження і пропозиції:** оптимізувати покази до проведення лікування комбінованою методикою та забезпечення високого профілю безпеки для пацієнтів з коморбідною патологією.
8. **Форма впровадження:** впроваджено в лікувальний процес у хворих з стриктурами сечівника на базі відділення урології
9. **Термін впровадження:** 2020-2022 рік.

Завідувач відділення
 урології, к.м.н.

Бучок О.О

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Генеральний директор КНП ЗОР
«Закарпатська Обласна Клінічна
Лікарня імені Андрія Новака»

Ю.Ю. Яцина

«ДОКУМЕНТ»

2025 р.

Акт впровадження

1. **Пропозиція для впровадження:** «Ефективність введення субепітеліального введення Мітоміцину С в зменшенні частоти рецидивів стриктур уретри у пацієнтів з стриктурами сечівника»
2. **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
3. **Джерела інформації:**
 - Шеремета Д.Р., Воробець Д.З. Особливості лікування не протяжних стриктур уретри з використанням мітоміцину С. Здобутки клінічної та експериментальної медицини. 2023;4:164-168. DOI 10.11603/1811-2471.2023.v.i4.14313
 - Шеремета Д.Р., Воробець Д.З., Воробець З.Д. Особливості лікування ятрогенних стриктур уретри з використанням мітоміцину С та його вплив на про-/антиоксидантну активність. Сучасні аспекти збереження здоров'я людини: збірник праць XVI міжнародної науково-практичної конференції. Ужгород: ДВНЗ УжНУ, 2023 (21-22.04.):297-299.
 - Шеремета Д.Р. Лікування стриктур уретри з використанням мітоміцину С. Збірник тез Міжнародної науково-практичної конференції «Сучасні виклики та новітні методи лікування в хірургії та гінекології». Івано-Франківськ, 2023 (27-28.07.):21.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** КНП ЗОР «Закарпатська обласна клінічна лікарня імені Андрія Новака», відділення урології.
5. **Кількість пацієнтів:** 26.
6. **Ефективність впровадження:** Отримання статистичних даних, щодо тривалості безрецидивного періоду у пацієнтів, яким було проведено внутрішню оптичну уретротомію з комбінацією субепітеліального введення препарату Мітоміцин С у пацієнтів зі стриктурами сечівника.
7. **Зауваження і пропозиції:** Рекомендувати лікарям, які проходять спеціалізацію, стажування у відділенні урології застосовувати комбіновану методитку субепітеліального введення лікарського препарату Мітоміцин С у комплексному протирецидивному лікуванні стриктур сечівника.
8. **Форма впровадження:** впроваджено в лікувальний процес у хворих з стриктурами сечівника на базі відділення урології.
9. **Термін впровадження:** 2019-2021 рік.

Завідувач відділення
урології, к.м.н.

Бучок О.О

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Відомого директора КНП ЛОР
«Львівська обласна клінічна лікарня»

Гичка М.М.

_____ 2025 р.



Акт впровадження

1. **Пропозиція для впровадження:** «Впровадження протоколу заходів по мінімізації ризиків ятрогенних пошкоджень уретри при проведенні базових урологічних інтервенцій»
2. **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
3. **Джерела інформації:**
 - Шеремета Д.Р., Воробець Д.З., Воробець З.Д. Особливості лікування ятрогенних стриктур уретри з використанням мітоміцину С та його вплив на про-/антиоксидантну активність. Сучасні аспекти збереження здоров'я людини: збірник праць XVI міжнародної науково-практичної конференції. Ужгород: ДВНЗ УжНУ, 2023 (21-22.04.):297-299.
 - Шеремета Д.Р. Лікування стриктур уретри з використанням мітоміцину С. Збірник тез Міжнародної науково-практичної конференції «Сучасні виклики та новітні методи лікування в хірургії та гінекології». Івано-Франківськ, 2023 (27-28.07.):21
 - Шеремета Д.Р., Воробець Д.З. Особливості лікування не протяжних стриктур уретри з використанням мітоміцину С. Здобутки клінічної та експериментальної медицини. 2023;4:164-168.
DOI 10.11603/1811-2471.2023.v.i4.14313
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня», урологічне відділення
5. **Кількість пацієнтів:** 115
6. **Ефективність впровадження:** Імплементовано сукупність заходів для зниження післяопераційних рубцевих ускладнень в уретрі, після проведення ендоскопічних інтервенцій на сечовидільних шляхах
7. **Форма впровадження:** впроваджено в діагностично-лікувальний процес у хворих з стриктурами сечівника на базі відділення урології.
8. **Зауваження і пропозиції:** Раціоналізації катетеризації сечового міхура у пацієнтів, що перебувають в лікувальній установі в межах FAST-surgery протоколу.
9. **Термін впровадження:** 2020-2022 рік.

Завідувач відділення
Урології, к.м.н. доцент

Шеремета Р.З.

В.О. Генерального директора КНП ЛОР
«Львівська обласна клінічна лікарня»

Гичка М.М.

«_____» 2025 р.



Акт впровадження

1. **Пропозиція для впровадження:** «Проведення біохімічного тестування пацієнтів для дослідження впливу мітоміцину с на про-/антиоксидантну та аргіназо-по-синтазну систему клітин»
2. **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
3. **Джерела інформації:**
 - Sheremeta D.R., Sverdan O.P., Vorobets D.Z., Fafula R.V., Vorobets Z.D. Mitomycin C in the treatment of urethric stricture and its effect on arginase/NO-synthase system. Bulletin of Problems in Biology and Medicine. 2022;1(164):276-286. DOI: 10.29254/2077-4214-2022-2-1-164-276-287
 - Шеремета Д.Р., Свердан О.П., Воробець Д.З., Фафула Р.В., Воробець З.Д. Зростання Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФ-азної активності клітин як один із механізмів антипроліферативної дії мітоміцину С при лікуванні стриктури уретри. Медична та клінічна хімія. 2023;25(1):10-16. DOI 10.11603/mcch.2410-681X.2023.i1.13711
 - Шеремета Д.Р., Воробець Д.З. Na^{+} , K^{+} -АТФаза як мішень антипроліферативної дії мітоміцину С при лікуванні стриктури уретри. Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. 2023;1/2(96):60-67.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня», урологічне відділення
5. **Кількість пацієнтів:** 219
6. **Ефективність впровадження:** Отримання наступних висновків: окрім основного механізму дії мітоміцину С, який полягає в формуванні зшивок ДНК-ДНК, інгібуванні проліферації фібробластів і запобіганні постопераційного рубцювання тканин, цей препарат суттєво впливає на антиоксидантний статус лімфоцитів крові, зокрема дозозалежно производить до зростання глутатіонпероксидазної активності
7. **Форма впровадження:** впроваджено в діагностично-лікувальний процес у хворих з стриктурами сечівника на базі відділення урології.
8. **Зауваження і пропозиції:** Стратифікації пацієнтів з груп ризику по системним захворюванням, в контексті системного впливу мітоміцину С на Na^{+} , K^{+} -АТФазну активність лімфоцитів крові
9. **Термін впровадження:** 2019-2023 рік.

Завідувач відділення
Урології, к.м.н. доцент

Шеремета Р.З.