

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

*д.мед.н., професора Федорука Олександра Степановича, на дисертацію
Шеремети Данила Романовича на тему: «Застосування мітоміцину С у
комплексному протирецидивному лікуванні стриктур сечівника», подану до
захисту в Спеціалізовану Вчену раду ДФ35.600.139 Львівського національного
медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України, що створена
відповідно до наказу №1537-з від 29.05.2025 року на підставі рішення Вченої
ради ДНП «ЛНМУ імені Данила Галицького» №5-ВР від 28.05.2025 на
здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за
спеціальністю 222 – «Медицина»*

Актуальність теми дослідження.

Стриктура сечівника є однією з найчастіших причин хронічної інфравезикальної обструкції та становить серйозну медико-соціальну проблему в сучасній урології. За даними клінічних спостережень, дана патологія зустрічається приблизно у 0,6–1% чоловічого населення, причому основна частка пацієнтів припадає на працездатний вік — від 40 до 70 років. Хвороба істотно впливає не лише на функцію сечовипускання, а й на сексуальне здоров'я, психоемоційний стан та соціальну активність чоловіка, що у підсумку знижує якість життя та призводить до економічних втрат як для пацієнта, так і для системи охорони здоров'я в цілому.

Попри багаторічний досвід хірургічного лікування стриктур, результати залишаються далекими від оптимальних. Традиційно застосовувані методи — дилатація, бужування, оптична уретротомія — характеризуються доступністю та малоінвазивністю, проте не впливають на ключові патогенетичні механізми рубцювання. Відомо, що навіть після технічно правильно виконаної уретротомії, рецидиви стриктури виникають у 40–60% пацієнтів протягом першого року після втручання, що свідчить про обмеженість суто механічного підходу до лікування. Відкрита уретропластика демонструє кращі результати у віддаленій перспективі, однак вона є травматичнішою, вимагає високого 2 рівня

хірургічної підготовки, а її широке впровадження обмежується ресурсними факторами.

В основі формування стриктури лежить надмірна проліферація фібробластів, дисбаланс між синтезом та деградацією колагену, а також активація локальних медіаторів фіброзу у зоні ушкодження. Це підкреслює необхідність пошуку лікувальних стратегій, здатних не лише відновити прохідність уретри, а й модулювати процеси рубцювання на клітинному рівні. У зв'язку з цим виникає інтерес до використання фармакологічних засобів з антифібротичними властивостями, які можуть доповнювати стандартні хірургічні методики.

Мітоміцин С — цитостатичний препарат з доведеною спроможністю пригнічувати проліферацію фібробластів і синтез колагенових волокон — теоретично є перспективним агентом для локального застосування у профілактиці рецидивів стриктур. Водночас питання оптимальної дози, методу введення та клінічного ефекту його субепітеліального використання у поєднанні з оптичною уретротомією досі залишаються дискусійними й недостатньо висвітленими у сучасній літературі.

Таким чином, дослідження ефективності комбінованого підходу, що включає оптичну уретротомію з локальним субепітеліальним введенням мітоміцину С, є науково обґрунтованим, патогенетично доцільним і клінічно актуальним. Результати такої роботи можуть стати підґрунтям для формування нового стандарту протирецидивного лікування стриктур сечівника, що відповідає сучасній тенденції мінімальної інвазивності при максимальному патогенетичному контролі.

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 з

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.

Наукова новизна одержаних результатів.

У дисертаційній роботі вперше здійснено системний аналіз клінічної доцільності застосування мітоміцину С у складі комбінованого лікування пацієнтів з рецидивними стриктурами сечівника. Проведене дослідження дало змогу не лише оцінити безпосередні результати втручання, але й окреслити етіопатогенетичні особливості формування стриктур у сучасних клінічних умовах. Було встановлено, що домінуючим чинником розвитку стенозів уретри виступає ятрогенне ушкодження (54%), найбільш поширеним серед яких є наслідки трансуретральних маніпуляцій на верхніх і нижніх сечових шляхах (38%) та катетеризацій (16%). Значну частку становлять також травматичні випадки (23,9%), інфекційно асоційовані стриктури (11,5%) та епізоди без чітко визначеної причини (10,6%). Показово, що переважна кількість пацієнтів зі стриктурами — це чоловіки вікової групи понад 60 років (58%), що підкреслює не лише медичну, а й демографічно-соціальну значущість проблеми.

Анатомічний розподіл уражень виявив виражену варіабельність: у 9% хворих стеноз локалізувався в ділянці човноподібної ямки, у 31,1% — у пенільному відділі уретри. Найбільша частка патологічних змін припадала на мембранозний сегмент (40,2%), тоді як мультифокальне ураження із залученням двох і більше сегментів реєструвалося у 19,7% пацієнтів. Аналіз довжини стриктур демонстрував переважання звужень до 5 мм (32%) та 6–15 мм (48,4%), тоді як стриктури понад 15 мм зустрічалися рідше — у 19,6% випадків.

Важливим науковим результатом дисертації є поглиблена оцінка біохімічних ефектів мітоміцину С на клітинні системи, залучені у формування 4 фіброзу. Показано, що препарат здійснює мультикомпонентний вплив на прота

антиоксидантні механізми, активуючи процеси пероксидації ліпідів і водночас модулюючи ферментативну ланку глутатіонової системи. При низьких концентраціях (10^{-6} – 10^{-4} М) мітоміцин С сприяє активації глутатіонпероксидази та глутатіонредуктази, тоді як активність глутатіон-Странсфери за цих умов пригнічується. За концентрацій у межах 10^{-6} – 10^{-3} М зафіксовано виражене підвищення аргіназної активності лімфоцитів, що свідчить про включення альтернативних метаболічних шляхів регуляції продукції оксиду азоту. Зниження активності як конститутивної, так і індукцибельної NO-синтази при дії мітоміцину С чітко корелює зі зниженням оксидативного ушкодження тканин.

Не менш значущим є встановлений факт дозозалежного зростання активності Na^+ , K^+ -АТФази та Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФази, що свідчить про можливість фармакологічної регуляції йонного гомеостазу у клітинах, залучених до процесу фіброгенезу. Така реакція може розглядатися як механізм, що перешкоджає кальцієвій активації проліферативних процесів у фібробластах та зменшує ризик утворення щільної сполучнотканинної структури.

Сукупність наведених результатів підтверджує, що мітоміцин С у складі комбінованого підходу з оптичною уретротомією не лише чинить локальний антирубцевий ефект, але й впливає на глибинні клітинно-біохімічні механізми ремоделювання уретральної тканини. Дисертантом вперше представлено узагальнену оцінку клінічної ефективності такої методики на підставі комплексного клінічного та біохімічного аналізу, що і визначає реальну наукову новизну проведеної роботи.

Теоретичне та практичне значення отриманих результатів.

У дисертаційній роботі сформульовано та науково обґрунтовано комплекс критеріїв, що дозволяють об'єктивно оцінювати результативність застосування мітоміцину С у складі протирецидивної терапії стриктур уретри. Виявлені автором зміни у функціонуванні клітинних регуляторних систем під впливом мітоміцину С відкривають можливість для глибшого розуміння 5 механізмів дії цитостатиків, розширюючи наукові уявлення про

фармакологічне модулювання процесів фіброзоутворення при уретральних ураженнях.

Практичне значення дослідження полягає у тому, що впровадження запропонованої методики в клінічну роботу може суттєво підвищити ефективність лікування пацієнтів із рецидивними стриктурами уретри. Використання мітоміцину С у поєднанні з оптичною уретротомією сприяє не лише зменшенню частоти повторних звужень, але й дозволяє скоротити тривалість перебування хворих у стаціонарі, знизити потребу у повторних втручаннях та скоротити період тимчасової втрати працездатності, що безпосередньо відображається на якості життя пацієнтів та економічних витратах системи охорони здоров'я.

Результати дослідження вже знайшли своє застосування у практиці клінічних підрозділів та освітньому процесі. Основні положення впроваджені у роботу кафедри урології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького та застосовуються у клінічній діяльності урологічних відділень КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня», КНП ЗОР «Закарпатська обласна клінічна лікарня імені Андрія Новака», Центру малоінвазивної хірургії «Центр інноваційних технологій охорони здоров'я» Державного управління справами, а також у відділенні урології КНП «1 Територіальне медичне об'єднання міста Львова». Це підтверджує не лише наукову, але й прикладну цінність проведеного дослідження.

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

Дисертаційне дослідження Шеремети Д.Р. виконано на високому методичному рівні з дотриманням принципів доказової медицини та сучасних вимог до організації наукових клінічних спостережень. Усі представлені положення, сформульовані висновки та практичні рекомендації базуються на достатньо репрезентативному клінічному матеріалі, що забезпечує їх наукову обґрунтованість та достовірність.

У ході роботи автором проведено аналіз результатів клініколабораторного обстеження, інструментальних досліджень, інтраопераційних спостережень, післяопераційної динаміки та морфологічних змін у 366 пацієнтів зі стриктурою уретри, розподілених на дві порівнянні за основними показниками групи — з використанням та без використання мітоміцину С при оптичній уретротомії. Такий обсяг вибірки є статистично достатнім і дозволяє впевнено інтерпретувати отримані результати як клінічно значущі.

Статистичні методи, застосовані автором для обробки матеріалу, відповідають характеру дослідження і сучасним вимогам біомедичних наук. Обробка даних здійснювалася із застосуванням ліцензованого програмного забезпечення, що забезпечило коректність аналізу та достовірність виявлених закономірностей. Отримані дані підтверджені у як контрольній, так і у дослідній групі, що свідчить про стабільність та відтворюваність результатів. Ілюстративний матеріал (таблиці, графіки, морфологічні зображення) поданий коректно, у доступній інтерпретативній формі та безпосередньо підтверджує сформульовані автором висновки. Усі наведені у дисертації положення мають логічне обґрунтування і повністю корелюють із результатами клінічних і лабораторних спостережень.

Дослідження проведене з дотриманням етичних стандартів, визначених Гельсінською декларацією, Конвенцією Ради Європи з прав людини та біомедицини, а також чинним законодавством України у сфері захисту прав пацієнтів. Наявність позитивних висновків комісії з біоетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол №4 від 25 травня 2020 року та №9 від 25 вересня 2023 року) підтверджує повну відповідність проведених досліджень етичним нормам клінічної науки.

Особистий внесок здобувача.

Здобувачем самостійно проведено ґрунтовний аналіз сучасних наукових джерел, що стосуються проблематики стриктур уретри та можливостей їх протирецидивного лікування. Формування мети та постановка завдань

дослідження здійснювалися у співпраці з науковим керівником, при цьому 7 дисертантом було розроблено практичний дизайн дослідження та визначено алгоритм його реалізації.

Автор особисто займався збором клінічного матеріалу, проводив клініко-інструментальне обстеження пацієнтів, аналізував функціональні показники сечовипускання та динаміку післяопераційного перебігу. Здобувач безпосередньо здійснив статистичну обробку отриманих даних, інтерпретував результати та сформував висновки на кожному етапі дослідження.

Усі розділи дисертаційної роботи, включно з аналітичними оглядами, клініко-експериментальними спостереженнями, формулюванням висновків і розробкою практичних рекомендацій, написані автором самостійно. Окремо слід відзначити особисту участь здобувача у підготовці наукових публікацій за матеріалами дисертації, що підтверджує його активну наукову позицію та самостійність у проведенні дослідження.

Повнота викладення матеріалу дисертації в опублікованих працях.

За матеріалами дисертації опубліковано 7 робіт: 5 статей у наукових фахових виданнях України, 2 тез доповідей на конференціях із міжнародною участю.

Дані про відсутність порушень академічної доброчесності.

Проведений аналіз тексту дисертаційної роботи засвідчив, що дослідження Шеремети Данила Романовича виконано з дотриманням вимог академічної доброчесності. У представлених матеріалах не виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації або фальсифікації даних.

Зміст дисертації є оригінальним за викладом та структурою, що підтверджується офіційною довідкою про відсутність плагіату, виданою головою експертної комісії з питань академічної доброчесності Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Викладені результати мають самостійний науковий характер і відповідають етичним стандартам підготовки дисертаційних робіт.

Оцінка структури, змісту та форми дисертаційної роботи.

Дисертаційна робота викладена на 152 сторінках машинописного тексту та побудована відповідно до класичних вимог до дисертаційних досліджень. Структура роботи є логічно впорядкованою та включає анотації двома мовами (українською та англійською), вступ, огляд сучасної наукової літератури, розділ матеріалів і методів дослідження, результати власних спостережень, їх аналітичне обговорення, висновки, практичні рекомендації та бібліографічний список джерел.

Ілюстративний матеріал представлено 10 таблицями та 25 рисунками, які вдало доповнюють текст та підсилюють доказовість викладених положень. Бібліографічний список охоплює 209 наукових джерел, серед яких 13 україномовних і 196 іноземних публікацій, що свідчить про використання автором широкої доказової бази, зокрема міжнародних джерел високого наукового рівня.

Вступна частина роботи написана чіткою науковою мовою, у ній послідовно обґрунтовано актуальність обраної тематики, сформульовано наукову проблему та окреслено логіку дослідження. Мета та завдання дослідження визначені коректно, чітко структуровані та узгоджені з подальшим змістом роботи, що забезпечує логічну послідовність викладення матеріалу. Автор демонструє глибоке володіння темою, коректно окреслює наявні наукові суперечності та аргументовано показує необхідність проведення власного дослідження.

Розділ 1 «Сучасні погляди на етіологію, патогенез, діагностику та лікування стриктур уретри (огляд літератури)» присвячений сучасним науковим уявленням про етіологію, патогенез, клінічну діагностику та лікувальні підходи при стриктурах уретри. Матеріал подано у шести логічно структурованих підрозділах, що свідчить про системний підхід автора до опрацювання літературних джерел. Дисертант демонструє глибоке розуміння патофізіологічних процесів, які лежать в основі захворювання, аналізує сучасні тенденції щодо профілактики рецидивів та обґрунтовує потребу у пошуку патогенетично спрямованих методів лікування. Суттєвою перевагою є

залучення переважно зарубіжних англомовних джерел, що підсилює наукову аргументацію роботи.

Розділ 2 «Матеріали та методи дослідження». Викладено матеріали та методи дослідження, чітко представлено дизайн роботи, критерії формування клінічних груп, опис методик діагностики та хірургічного втручання. Окрему увагу автор приділив відповідності дослідження етичним вимогам, що свідчить про коректний науково-практичний підхід. Методи статистичного аналізу наведено коректно, із зазначенням використаних програмних інструментів. Структура цього розділу дозволяє повністю відтворити логіку дослідження, що є ознакою належної методологічної підготовки.

Розділ 3 «Особливості лікування непротяжних стриктур уретри з використанням мітоміцину С». Має прикладний клінічний характер і присвячений лікуванню коротких стриктур уретри з використанням мітоміцину С. Дисертант не лише описує анатомічні та етіологічні характеристики хворих, але й аргументовано зіставляє результати оптичної уретротомії з та без застосування препарату. Зроблено акцент на тому, що при коротких стриктурах поєднання хірургічного втручання з антисинтетичною дією мітоміцину С дозволяє досягнути істотно кращих результатів, що має пряме клінічне значення.

Розділ 4 «Вплив мітоміцину С на про-/антиоксидантну та аргіназоNO-синтазну системи клітин». Поглиблює біохімічне обґрунтування застосування мітоміцину С, розкриваючи його вплив на антиоксидантну систему, зокрема на ферменти глутатіонового циклу та процеси пероксидації ліпідів. Автор наводить дані щодо змін у аргіназо-NO-синтазній системі під впливом препарату, що формує важливу патогенетичну основу для інтерпретації профілактики фіброзу.

Розділ 5 «Характеристика йон-транспортувальних систем клітин за дії мітоміцину С». Зосереджено увагу на йон-транспортних механізмах у клітинах під впливом мітоміцину С. Підвищення активності Na^+, K^+ -АТФази 10 та $\text{Ca}^{2+}, \text{Mg}^{2+}$ -АТФази розглядається як потенційний механізм обмеження

фібробластичної проліферації, що робить цей розділ однією з найбільш науково оригінальних частин дисертації. Чітко простежується спроба автора перейти від клінічних спостережень до розуміння клітинно-біохімічних механізмів.

Розділ 6 «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» є логічним узагальненням проведеного дослідження, у якому дисертант систематизує отримані дані, проводить їх порівняння з літературними джерелами та формулює остаточні висновки. Окремо підкреслено клінічну ефективність комбінованого підходу з використанням мітоміцину С.

Висновки та практичні рекомендації. Представлені висновки та практичні рекомендації повністю корелюють із поставленою метою та завданнями роботи, а їх формулювання є логічно виваженими та статистично обґрунтованими. Публікації автора відповідають вимогам МОН України, що свідчить про належну апробацію результатів дослідження у фаховому науковому середовищі.

Недоліки дисертації щодо її змісту та оформлення, зауваження.

В цілому робота виконана на високому методологічному рівні, принципових зауважень до її змісту та оформлення немає.

В процесі вивчення дисертації виникли окремі питання, на які хотілось би отримати відповіді:

1. Які саме ускладнення і яка їх частота зустрічалися при субепітеліальному введенні Мітоміцину С?
2. Чи затверджена до застосування вказана методика комбінованого лікування або ж її аналоги у країнах Європи та США?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна праця Шеремети Данила Романовича, виконана на кафедрі урології Львівського національного медичного університету імені Данила 11 Галицького під керівництвом професора Воробця Дмитра Зіновійовича, є завершеним і концептуально цілісним науковим дослідженням, яке вирішує суттєве практичне завдання сучасної урології — підвищення результативності

лікування стриктур уретри за рахунок впровадження комбінованого підходу з використанням мітоміцину С.

Робота відзначається чіткою науковою логікою, ґрунтовністю виконаних клінічних та біохімічних спостережень, високим рівнем самостійності автора та патогенетичним обґрунтуванням запропонованої лікувальної тактики. Представлені результати не лише узгоджуються з актуальними світовими тенденціями у лікуванні стриктур уретри, але й пропонують новий варіант патогенетично орієнтованої терапії, що підсилює наукову цінність дослідження.

За рівнем наукової новизни, методичної коректності, обсягом аналітичного матеріалу, якістю статистичного опрацювання та відповідністю сучасним академічним стандартам дисертаційна робота повністю відповідає критеріям, визначеним Наказом Міністерства освіти і науки України №40 від 12.01.2017 р., а також Постановою Кабінету Міністрів України №44 від 12.01.2022 р. щодо присудження наукового ступеня доктора філософії.

Вважаю, що Шеремета Данило Романович цілком заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» у галузі знань 22 «Охорона здоров'я».

Офіційний опонент

Завідувач курсу урології кафедри загальної хірургії та урології
Буковинського державного медичного університету,
д.мед.н., професор



Олександр Федорук

Підпис О.С. Федорука засвідчую.

Вчений секретар Буковинського державного
медичного університету



Мар'яна Дікал



Буквинський державний медичний університет
проф. О. Федорук
Засвідчую: Учений секретар
Дікал МВ.