

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

д.мед.н., професора Щукіна Дмитра Володимировича,
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

Хоча стриктура уретри є одним з найдавніших і найпоширеніших урологічних захворювань, вона донині залишається серйозною медичною та соціальною проблемою. Це пов'язано з високим рівнем рецидивів та існуючими обмеженнями доступних хірургічних процедур. Не зважаючи на те, що дилатація уретри та внутрішня уретротомія є звичайними початковими підходами до даного захворювання, вони часто забезпечують лише тимчасове покращення та можуть навіть ускладнити майбутнє лікування. Реконструктивна хірургія, така як уретропластика, пропонує кращі показники довгострокового успіху (до 91%), але має свої ризики та ускладнення. Рецидив є одним з основних ускладнень після лікування стриктур уретри, включаючи уретропластику. Частота рецидивів коливається від 2% до 36,4%, причому 75% трапляються протягом перших шести місяців після операції.

Отже, вивчення методів, які спрямовані на зменшення частоти рецидиву стриктури уретри є вкрай необхідним, оскільки це може допомогти в вирішенні даної проблеми, а також забезпечити оптимальний результат.

Основними причинами рецидивування стриктур сечівника вважається надмірний синтез колагену і зміни у складі позаклітинного матриксу в зоні операції. Існують дослідження, які продемонстрували потенціальну позитивну роль в профілактиці рецидиву таких антифіброзних препаратів, як

глюкокортикоїди, мітоміцин С, ботулотоксин та аналог соматостатину. Мітоміцин С (ММС) є цитостатиком, який зменшує проліферацію фібробластів та синтез колагену. Окремі наукові роботи показали, що субепітеліальне введення ММС може значно поліпшити результати оптичної уретротомії за рахунок антифібробластної активності. Тому дослідження ефективності методу субепітеліального введення ММС для оптимізації ендоскопічного лікування уретральних стриктур можна вважати перспективним напрямком наукового пошуку.

У зв'язку з цим робота Шеремети Д.Р., що має на меті оцінку ефективності застосування субепітеліального введення мітоміцину С у комплексному протирецидивному лікуванні стриктур уретри є без сумніву актуальним науковим дослідженням.

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.

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 ($10^{-6} \dots 10^{-4}$ М) активує глутатіонпероксидазу та глутатіонредуктазу, а глутатіон-S-трансферазну активність інгібує. Мітоміцин С у концентраціях $10^{-6} \dots 10^{-3}$ 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 $10^{-5} \dots 10^{-3}$ М величина Na^+, K^+ -АТФазної активності дозозалежно зростає. Також зростає $\text{Ca}^{2+}, \text{Mg}^{2+}$ -АТФазна активність плазматичної мембрани та ендоплазматичного ретикулуму.

Отримані 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 $\text{Ca}^{2+}, \text{Mg}^{2+}$ -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.

Дисертантом представлена загальна ефективність лікування стриктур уретри з використанням оптичної уретротомії та мітоміцину С.

Теоретичне та 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»

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

Дисертаційна робота Шеремети Д.Р. виконана на належному науково-методичному рівні із застосуванням принципів доказової медицини. Наукові

положення, висновки, рекомендації, які сформульовані в дисертації одержані на достатньому фактичному матеріалі.

Дисертантом було проведено дослідження результатів клінічного обстеження, лабораторних показників, інструментальних, інтраопераційних і післяопераційних спостережень та морфологічних досліджень у 366 хворих зі стриктурою уретри, розподілених на дві репрезентативні групи (оптична уретротомія з та без використання мітоміцину С), що є достатнім для статистичної обробки і дозволяє вважати отримані результати достовірними.

Методи статистичного аналізу, які були використані в роботі, адекватні. Статистичний аналіз результатів дослідження проведений на сучасному рівні за допомогою стандартних програм. Вірогідність отриманих наукових результатів підтверджена на практиці в основній та контрольній групах.

Наведені в роботі таблиці та рисунки переконливі. Висновки конкретні і повністю підтверджуються результатами дослідження. Висловлені в роботі наукові положення та рекомендації є науково обґрунтованими.

Дослідження проводилось у відповідності до принципів Гельсінської Декларації, Конвенції ради Європи про права людини та біомедицини, відповідних законів України, сучасних біоетичних норм щодо безпеки для здоров'я пацієнтів, отримання інформованої згоди та конфіденційності особистих і медичних даних (Висновок комісії 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.)

Особистий внесок здобувача

Автор дослідження самостійно опрацював сучасну наукову літературу, що стосується теми дисертації. Мета та завдання дослідження були сформульовані спільно з науковим керівником, а дизайн дослідження був розроблений відповідно до цих завдань. Здобувач провів ретельний аналіз

наявних публікацій та виконав клінічне і функціональне обстеження всіх пацієнтів зі стриктурою уретри. Автор особисто здійснював статистичну обробку отриманих результатів. Всі розділи дисертації були написані здобувачем, включаючи формулювання висновків, розробку практичних рекомендацій, аналіз даних та написання наукових статей для публікації.

Повнота викладання 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

За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації не виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації. Текст представлених матеріалів дисертації Шеремети Данила Романовича оригінальний, про що свідчить довідка про перевірку на плагіат, яка надана головою експертної комісії з питань академічної доброчесності ЛНМУ.

Оцінка структури, змісту та форми дисертаційної роботи

Дисертацію викладено на 152 сторінках друкованого тексту. Вона має класичну структуру та складається з анотацій українською та англійською мовами, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, розділів з результатами власних досліджень, розділу з обговоренням та узагальненням отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури. Дисертацію ілюстровано 10 таблицями та 25 рисунками. Список літератури містить 209 джерел, з них 13 - кирилицею, 196 - латиницею.

Вступ до дисертаційної роботи написано чітко та змістовно, що свідчить про глибоке розуміння автором обраної тематики. Автор переконливо обґрунтував актуальність дослідження, підкреслюючи його

значущість для сучасної науки та практики. Мету та завдання дослідження викладено ясно та коректно, що дозволяє чітко зрозуміти напрямок та основні аспекти проведеного дослідження. Також, автор детально розкрив основні проблеми та питання, що будуть розглянуті у роботі, що є важливим для формування цілісного уявлення про майбутні результати та їх практичне значення.

РОЗДІЛ 1 «Сучасні погляди на етіологію, патогенез, діагностику та лікування стриктур уретри (огляд літератури)» включає шість підрозділів і представляє проведений автором аналіз сучасних даних щодо основних епідеміологічних та етіологічних особливостей стриктури сечівника. Дисертант ретельно розглядає патогенетичні механізми даного захворювання, оцінює методики його хірургічного лікування та профілактики рецидивів. Більшість опрацьованих джерел є англomовними, аналіз обґрунтовує доцільність та актуальність проведеного дослідження.

РОЗДІЛ 2 «Матеріали та методи дослідження». В даному розділі представлені дизайн дослідження, описані матеріали та методи дослідження, їх відповідність вимогам біоетики, критерії включення та виключення, детально висвітлені методики обстеження, способи статистичної обробки результатів. Детально відображена клінічна характеристика хворих.

РОЗДІЛ 3 «Особливості лікування непротяжних стриктур уретри з використанням мітоміцину С». Розділ присвячений дослідженню етіологічних параметрів виникнення уретральних стриктур, ретельно описує їх локалізацію та протяжність. Автор приділив велику увагу методикам хірургічного лікування з використанням мітоміцину С, особливостям їх виконання в залежності від характеристик стриктур сечівника. Оцінка порівняльного аналізу результатів оптичної уретротомії з використанням мітоміцину С, або без показав низьку ефективність обох методик у пацієнтів з протяжними стриктурами. Набагато кращі результати спостерігались при стриктурах з низькою протяжністю. При цьому комбіноване лікування з мітоміцином С продемонструвало достовірно кращу ефективність.

РОЗДІЛ 4 «Вплив мітоміцину С на про-/антиоксидантну та аргіназо-NO-синтазну системи клітин». В даному розділі автор аналізує функціональний стан ензимів системи глутатіону та пероксидації ліпідів з метою детального з'ясування механізму дії мітоміцину С на клітини. Для цього було проведено порівняльне дослідження процесів ПОЛ та активності ензимів глутатіонової антиоксидантної системи в лімфоцитах периферичної крові при дії мітоміцину С. При цьому виявлено достовірне зростання процесів ПОЛ при дії мітоміцину С в концентраціях вище 10^{-5} М. Дисертантом доведено, що порушення аргіназа/NO-синтазної системи лімфоцитів крові призводить до дисбалансу регуляторних систем лімфоцитів і регуляторної функції NO. Серед механізмів дії мітоміцину С на клітини автор виділяє зниження гіперпродукування оксиду азоту.

РОЗДІЛ 5 «Характеристика йон-транспортувальних систем клітин за дії мітоміцину С». Розділ описує вплив мітоміцину на Na^+, K^+ -АТФазну активність в клітинах. Виявлено, що мітоміцин С спричиняє зростання Na^+, K^+ -АТФазної активності, що повинно призводити до зниження концентрації Na^+ в цитозолі. Це свідчить про задіяння цього ензиму в сигнальному каскаді, який регулює проліферацію клітин. Автором також зафіксовано вплив мітоміцину С на регуляторні системи клітини пов'язані з підтриманням гомеостазу йонів Ca^{2+} . 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.

РОЗДІЛ 6 «Аналіз та узагальнення результатів дослідження». В цьому розділі дисертант провів узагальнення отриманих результатів дослідження. Викладено основні положення дисертації із ґрунтовним порівнянням власного фактичного матеріалу з результатами відомих досліджень.

Висновки та практичні рекомендації, представлені автором,

змістовно відображають основні результати та практичну значущість роботи, повністю відповідають поставленій меті та задачам, є науково обґрунтованими та доповненими значущими статистичними результатами.

Публікації по матеріалах дисертації повністю відповідають вимогам МОН України.

Недоліки дисертації щодо її змісту та оформлення, зауваження

В цілому робота виконана та написана на високому методологічному рівні та немає принципових зауважень, ані по суті, ані до оформлення.

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

1. Чи має субепітеліальне введення мітоміцину С переваги у порівнянні з гелем мітоміцину?
2. Які найбільш значущі технічні проблеми та ускладнення можуть супроводжувати субепітеліальне введення мітоміцину С?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Представлена дисертаційна робота Шеремети Данила Романовича на тему: «Застосування мітоміцину С у комплексному протирецидивному лікуванні стриктур сечівника», яка виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора Воробця Дмитра Зіновійовича в Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького, є завершеним ґрунтовним науковим дослідженням, в якому вирішено важливе науково-практичне завдання, а саме, підвищенню якості хірургічного лікування стриктур уретри. За актуальністю обраної теми дослідження, поставленими завданнями, проаналізованого матеріалу та достовірністю висновків дисертаційна робота відповідає всім вимогам до оформлення дисертацій, затверджених наказом Міністерства освіти і науки України №40 від 12.01.2017 року та положенням Постанови Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. №44 «Про затвердження Порядку присудження ступеня

доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», а її автор Шеремета Данило Романович заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» та за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент

Професор кафедри урології, нефрології та андрології
імені проф. А.Г. Подреза

Харківського національного медичного університету,

д.мед.н., професор

Дмитро ЩУКІН

