

ВІДГУК

офіційного опонента завідувача кафедри урології та нейрохірургії ВДНЗ

*України «Буковинський державний медичний університет», д.мед.н.,
професора Федорука Олександра Степановича на дисертаційну роботу*

Воробця Миколи Зіновійовича

***«Клініко-патогенетичні маркери розвитку неплідності чоловіків з
азооспермією»***, яку подану на здобуття наукового ступеня ***доктора філософії***
за спеціальністю 222 ***«Медицина»*** (галузь знань 22 ***«Охорона здоров'я»***) до
разової спеціалізованої вченої ради ДФ 35.600.019 при Львівському
національному медичному університеті імені Данила Галицького

Актуальність обраної теми. В усіх розвинутих країнах світу та й в Україні, зокрема, спостерігається тенденція до зниження народжуваності. Показано, що чоловічий фактор в бездітному шлюбі складає до 50%. У все більшого числа чоловіків виявляються різні форми патоспермії. Найважчою формою в плані діагностування та лікування є азооспермія, що характеризується відсутністю сперматозоїдів в еякуляті. За чоловічого непліддя азооспермію, серед інших патоспермій обструктивного та не обструктивного характеру, виявляють у 10-15% пацієнтів. Доля обструктивної та не обструктивної (НОА) форм складає приблизно 40% і 60%, відповідно. За іншими даними, НОА є домінуючою формою патології і зустрічається у 80-90 % усіх випадків азооспермії. Основною відмінністю між двома формами азооспермії є збереження сперматогенезу при обструкції сім'явивідних шляхів. Однак, на фоні тривалої обструкції можуть відбуватись морфо-функціональні зміни в тканині яєчка, патологічні процеси, що порушують герміногенний епітелій та викликають інші порушення сперматогенезу. НОА обумовлена безпосереднім пошкодженням сперматогенного епітелію. Етіологія НОА складна і розуміння патогенезу НОА ускладнюється ще й тим, що часто наявність конкретного етіологічного фактору в одному випадку спричиняє порушення сперматогенезу, а в іншому – ні.

Ступінь виразності цих змін здебільшого залежить від етіології, патогенезу та тривалості захворювання.

Чоловіче непліддя – мультифакторний синдром, що включає в себе цілий ряд патологічних станів як статевої, так і екстрагенітальної сфери. Сперматогенез є одним з найбільш динамічних процесів в організмі людини, він пов'язаний із клітинною регенерацією та диференціюванням, протікає під контролем відповідних генів, а також регулюється сукупністю гормонів, цитокінів і факторів росту. На даний час відсутні чіткі уявлення про етіологію та патогенез окремих форм азооспермії, з чим пов'язана низька ефективність діагностично-лікувальних підходів.

Залишається недостатньо з'ясованою значимість генетичних, імунологічних, біохімічних факторів, зокрема порушення регуляторних систем клітини, в генезі азооспермії.

Таким чином, виходячи з актуальності проблеми, автор поставив собі за мету з'ясування значущості інструментальних, гістологічних, біохімічних і цитогенетичних показників у діагностуванні непліддя чоловіків, спричиненого азооспермією.

Зв'язок теми дисертації з державними та галузевими науковими програмами. Дисертаційна робота виконана у відповідності з планом науково-дослідних робіт Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Молекулярно-генетичні, імунологічні та біохімічні фактори прогнозування урологічних захворювань», державний реєстраційний № 0118U000107 (2018-2022 роки) та «Дослідження ролі системних і паракринних регуляторних механізмів у забезпеченні гомеостатування функціонально-метаболічних параметрів організму за умов адаптації до дії екстремальних чинників різної природи», державний реєстраційний № 0116U004510 (2016-2020 роки). Дисертант є співвиконавцем згаданих тем, ним особисто проведені лабораторні дослідження, представлені у дисертаційній роботі. Тема дисертації затверджена вченою радою факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол № 10-18 від 23.10.2018 р.).

Наукова новизна дисертаційної роботи. Визначена діагностична цінність комплексної оцінки показників, що характеризують обструктивну та необструктивну форми азооспермії. Отримані нові дані щодо механізмів порушень фертильного потенціалу чоловіків з азооспермією.

Шляхом аналізу порушень гемодинаміки яєчок, гістологічного дослідження сім'яних каналців, гормональних і біохімічних показників фертильного потенціалу здобувачем уперше проведена оптимізація діагностичної оцінки інфертильних чоловіків із секреторною та екскреторною формами азооспермії. Автор виявив відмінності в порушенні сперматогенного епітелію сім'яних каналців і зупинці сперматогенезу на різних стадіях при секреторній формі азооспермії в залежності від гіпергонадотропного (підвищення ФСГ та ЛГ; ізольоване підвищення ФСГ; ізольоване підвищення ЛГ) та нормогонадотропного гіпогонадізму. Виявлено, що у різних групах чоловіків концентрації ФСГ, ЛГ та тестостерону в сироватці крові достовірно відрізнялись між собою, що вказує на причини азооспермії – пошкодження тестикулярної тканини яєчок, порушення гіпоталамо-гіпофізарної системи чи гіперпролактинемію.

Показано, що при НОА як в сім'яній плазмі, так і в сироватці крові відбуваються достовірно зростання пероксидації ліпідів, зниження концентрації відновленого глутатіону, зниження співвідношення відновленого до окисненого глутатіону, а також зниження активності всіх глутатіонзалежних антиоксидантних ензимів.

Найбільш нове в дисертації це те, що достовірними показниками (маркерами) азооспермії та диференціювання її форм є концентрації ФСГ (тільки при гіпергонадотропному гіпогонадізмі), активності індукбельної ізоформи NO-синтази, співвідношення відновленого глутатіону до окисненого, співвідношення активності аргінази до іNOS та співвідношення NO_3/NO_2 з об'ємом яєчка, концентраціями в сироватці крові інгібіна В та ФСГ, активністю аргінази та індукбельної NO-синтази. Для цих співвідношень виявлені високі кореляційні зв'язки.

Значення результатів досліджень для науки та практики. Автором розроблені та рекомендовані клініко-лабораторні критерії різних форм азооспермії, які враховують основні патогенетичні особливості цього процесу.

Наукова робота здобувача доповнює та узагальнює сучасні уявлення про патогенез азооспермії. Виявлені нові потенційні маркери азооспермії. Ряд біохімічних показників у сім'яній плазмі та сироватці крові (співвідношення відновленого глутатіону до окисненого, активності індукцибельної NO-синтази, співвідношення активності аргінази до iNOS та співвідношення NO_3/NO_2) можуть слугувати доступними неінвазивними діагностичними показниками (маркерами) азооспермії. Результати досліджень також можуть бути впроваджені в навчальний і науковий процеси кафедр урології ВМНЗ освіти.

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень і висновків, сформульованих у дисертації. Достовірність наукових положень і висновків, сформульованих у дисертаційній роботі визначається кількістю та якістю репрезентованого експериментального матеріалу. Об'єм клінічного матеріалу, перелік сучасних методів досліджень, оцінка отриманих результатів та їх інтерпретація достатні для обґрунтування наукових положень дисертаційної роботи. Проаналізовано та висвітлено результати обстежень 119 пацієнтів із обструктивною та необструктивною формами азооспермії. Причому необструктивна форма була представлена чотирма відмінними групами в залежності від типу гіпогонадізму. Робота виконана на високому методологічному рівні з використанням комплексу сучасних високоінформативних та адекватних поставленим задачам методів досліджень, що доповнюють один одного.

Усі результати проведених досліджень статистично опрацьовані і результати цього аналізу наведені в тексті та таблицях. Наукові положення та висновки обґрунтовані, достовірні, впливають із поставлених завдань і отриманих результатів досліджень та не викликають сумніву.

Експерименти проводили дотримуючись рекомендацій Комісії з питань біоетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Оцінка структури та змісту дисертації. Дисертаційна робота оформлена у відповідності до сучасних вимог, за традиційною для клінічних робіт структурою. Рукопис включає анотацію українською та англійською мовами, перелік публікацій здобувача за темою дисертації, вступу, основної частини, що включає огляд літератури, методичну частину і три розділи результатів досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, перелік використаних літературних джерел і додатків. Основний текст дисертації викладено на 165 сторінках друкованого тексту, проілюстровано 24 рисунками та 18 таблицями.

Усі розділи дисертації написані та оформлені у відповідності з вимогами МОН України. Отримані результати об'єктивно впливають з матеріалів дослідження.

Анотація українською та англійською мовами повністю відображає основні положення дисертації.

Вступ розкриває актуальність теми дисертації, мету та завдання дослідження, особистий внесок здобувача.

В огляді літератури проаналізовані останні досягнення вітчизняних та іноземних дослідників щодо патогенезу та діагностування окремих форм азооспермії. Він написаний конкретно та детально. Завершується узагальненням, з акцентом на проблемних питаннях, що потребують детального вивчення. В цілому, цей розділ написаний фахово, здобувач добре володіє проблемою.

Розділ 2 стосується опису матеріалів та методів досліджень. Він містить клінічну характеристику пацієнтів, критерії включення пацієнтів в обстеження та виключення, дизайн дослідження. В ньому наведені інструментальні, гістологічні, гормональні, біохімічні та цитогенетичні методи досліджень. Вважаю, що вони сучасні, інформативні, адекватні усім поставленим завданням.

Розділ 3 стосується власних досліджень дисертанта. В ньому проаналізовано клінічну характеристику чоловіків із різними формами азооспермії, наведені результати інструментальних і лабораторних методів

досліджень, зокрема щодо розмірів яєчок, їх ехогенності, гемодинамічних показників паренхіматозного кровотоку яєчок.

Розділ 4 присвячений морфо-функціональній характеристиці біоптатів яєчок при необструктивній та обструктивній формах азооспермії. Показані при необструктивній формі азооспермії особливості деструктивних змін тестостерон-продукуючих клітин, порушення структури сперматогенного епітелію, відсутність процесу сперматогенезу в окремих звивистих сім'яних каналцях в залежності від типу гіпогонадізму. На основі отриманих результатів дисертант запропонував 10-бальну систему оцінки якості сперматогенезу на основі аналізу біоптатів.

Розділ 5 стосується гормональної, біохімічної та цитогенетичної характеристики сім'яної плазми, сироватки крові та лімфоцитів при азооспермії.

Оскільки іонізований кальцій є внутрішньоклітинним месерджером і регулює практично всі внутрішньоклітинні процеси, а Ca^{2+} -транспортувальні системи локалізовані в мембранах, дисертант проводив дослідження Ca^{2+} -залежних АТФ-гідролазних систем на лімфоцитах крові, які вважаються «метаболічним дзеркалом» організму і, як і нервова система, дуже швидко реагують на зовнішні чи внутрішні впливи на організм.

Дисертант провів різнобічну оцінку кореляційних взаємозв'язків гормональних показників фертильного потенціалу чоловіків. Так, показав, що в чоловіків групи 1 із гіпергонадотропним гіпогонадізмом (підвищення ФСГ та ЛГ) спостерігався сильний кореляційний зв'язок між показниками ФСГ та ЛГ, ЛГ та загальним тестостероном, ЛГ та естрадіолом (тобто, зі зростанням значення одного показника - зростав і інший). Сильний обернений кореляційний зв'язок виявлено між показниками естрадіолу та пролактину, естрадіолу та ФСГ, ЛГ та пролактину.

Усі розділи власних досліджень викладені послідовно та інформативно.

У розділі «**Аналіз та узагальнення отриманих результатів**» дисертант продемонстрував глибокі знання щодо невирішених проблем, пов'язаних із формуванням непліддя у чоловіків з азооспермією, показав здатність творчо

мислити, аналізувати та впроваджувати у практику наукові розробки актуальні для охорони здоров'я.

Висновки та практичні рекомендації. Висновки є аргументованими, об'єктивними, узгоджуються з метою та завданнями дослідження. Вони в повному обсязі віддзеркалюють отримані власні результати, містять наукову новизну та мають практичне значення.

Список використаної літератури оформлений згідно вимоги МОН України і включає 225 посилань.

При ознайомленні з науковою роботою порушення академічної доброчесності не виявлено.

Повнота викладу матеріалу в опублікованих працях. Результати дисертаційної роботи висвітлені в 23 наукових працях, з яких 8 статей – у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України (дві з них включені до міжнародної наукометричної бази «Web of Science»), 4 – у інших виданнях (одна з них включена до міжнародної наукометричної бази «Scopus») і 11 робіт у матеріалах наукових міжнародних і вітчизняних з'їздів, конгресів та конференцій.

Апробація результатів досліджень. Дисертаційну роботу апробовано на фаховому семінарі кафедри урології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол №10 від 22 лютого 2021 р.). Окрім того, вона пройшла апробацію на 12 міжнародних і Всеукраїнських наукових форумах.

Рекомендації щодо впровадження результатів дисертаційної роботи.

Отримані результати дисертаційної роботи, що висвітлюють нові підходи до діагностики та вивчення патогенезу різних форм азооспермії можна рекомендувати до клінічного впровадження в урологічних відділеннях. Нові наукові дані також будуть корисними при їх використанні в навчальному процесі кафедр урології вищих медичних закладів освіти, а також підготовки фахівців на циклах післядипломній освіти.

Недоліки, зауваження та дискусійні питання щодо змісту та оформлення дисертації. Дисертаційна робота справляє добре враження і заслуговує позитивної оцінки. Серйозних недоліків щодо отриманих результатів не виявлено.

При оцінці змісту та оформлення дисертації зустрічаються поодинокі пунктуаційні помилки та русизми, окремі речення мають складну граматичну структуру, що утруднює сприйняття роботи не впливаючи на її загальну інформативність. Однак слід підкреслити, що матеріал досліджень, заключна частина, висновки викладені послідовно і логічно, простежується широка літературна обізнаність та наукова ерудиція автора. Слід відзначити, що вказані зауваження не принципові та не впливають на наукову та практичну значимість дисертаційної роботи.

В ході ознайомлення з дисертаційною роботою виникли **запитання**, що носять дискусійний характер:

1. Чи пропонуєте ви, за результатами ваших досліджень, зміни в тактиці обстеження та лікування пацієнтів з обструктивною та необструктивною формами азооспермії?
2. Чи не вважаєте ви за доцільне при різних формах азооспермії визначення концентрації про- та протизапальних цитокінів?
3. Чи відрізняються Ваші результати гістологічного аналізу біоптатів яєчок від відомих літературних даних?

Висновок

про відповідність дисертації встановленим вимогам, що пред'являються до пошукувачів наукового ступеня доктора філософії

Дисертаційна робота Воробця Дмитра Зіновійовича «Клініко-патогенетичні маркери розвитку неплідності чоловіків з азооспермією», що представлена на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 Медицина (галузь знань 22 Охорона здоров'я) є завершеною самостійною науково-дослідною роботою, в результаті виконання якої отримані нові наукові та практичні результати, сукупність яких можна

кваліфікувати як нове вирішення актуальної задачі урології щодо удосконалення методів діагностики, виявлення нових потенційних маркерів і розширення уявлення про патогенез азооспермії.

За своєю актуальністю, достатнім обсягом досліджень, науковою новизною, теоретичною та практичною цінністю отриманих результатів, сучасним методичним рівнем, повнотою опублікованих та оприлюднених результатів дисертаційна робота **Воробця Миколи Зіновійовича** «Клініко-патогенетичні маркери розвитку неплідності чоловіків з азооспермією» відповідає вимогам «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 167 від 6 березня 2019 року, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня **доктора філософії** за спеціальністю 222 «Медицина» (галузь знань 22 «Охорона здоров'я»).

Офіційний опонент:

Завідувач кафедри урології та нейрохірургії

Буковинського державного медичного університету,

доктор медичних наук, професор



О.С. Федорук

Підпис О.С. Федорука засвідчую:

Вчений секретар Буковинського державного
медичного університету



І.І. Павлуник