

ВІДГУК

офіційного опонента **Шуляка Олександра Владиславовича**, доктора медичних наук, професора, заступника директора з наукової роботи ДУ «Інститут урології НАМН України» на дисертаційну роботу Воробця Миколи Зіновійовича «Клініко-патогенетичні маркери розвитку неплідності чоловіків з азооспермією», що подається 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

I. Актуальність обраної теми. Актуальність теми обумовлена тим, що на даний час неплідні шлюби є важливою медико-соціальною проблемою. В останні роки розповсюдженість непліддя у чоловіків в Україні, та й в усьому світі зростає. Так, в Україні, частота непліддя в сімейних парах достатньо висока і коливається в межах 10-15 %. Із цим пов'язаний зростаючий інтерес до вивчення захворювань репродуктивної системи як чоловіків, так і жінок. Раніше відсутність вагітності в парі здебільшого пов'язували із захворюваннями жіночої репродуктивної системи. Однак, сучасні дані свідчать, що практично в половині випадків неплідність в шлюбі обумовлена чоловічим фактором непліддя. Чоловіче непліддя – мультифакторний синдром, що включає в себе цілий ряд патологічних станів як статевої, так і екстрагенітальної сфери. Звідси впливає складність вивчення патогенезу, класифікації, діагностики та лікування непліддя.

Найскладнішою для лікування формою чоловічого непліддя є азооспермія. Її визначають як повну відсутність сперматозоїдів в еякуляті. Зараз найбільш загальноприйнятим є поділ азооспермії на обструктивну, що обумовлена обструкцією сім'явивідних проток, здебільшого внаслідок інфекційно-запальних захворювань, травм органів сечостатевої системи, вроджених вад, вазектомії тощо та необструктивну, обумовлену порушенням процесу сперматогенезу на різних його етапах. Сперматогенез, як відомо – складний біологічний процес пов'язаний із проліферацією та диференціацією клітин герміногенного епітелію сім'яних каналців.

В літературі існують різні думки щодо механізмів пошкоджуючої дії різних чинників на сперматогенез і патогенезу різних форм азооспермії. На даний час проблемою залишається діагностування та диференціювання різних форм азооспермії.

Виходячи з цього автор поставив собі за мету з'ясування патогенетичних особливостей неплоддя чоловіків з азооспермією шляхом вивчення інструментальних, гістологічних, біохімічних і генетичних показників.

II. Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами. Дисертаційна робота є фрагментом планових науково-дослідних тем Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Молекулярно-генетичні, імунологічні та біохімічні фактори прогнозування урологічних захворювань», державний реєстраційний № 0118U000107 (2018-2022 роки) та «Дослідження ролі системних і паракринних регуляторних механізмів у забезпеченні гомеостатування функціонально-метаболических параметрів організму за умов адаптації до дії екстремальних чинників різної природи», державний реєстраційний № 0116U004510 (2016-2020 роки). Автор 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.).

III. Наукова новизна дослідження та отриманих результатів.

В науковому дослідженні дисертанта вперше показано зниження регуляторного індексу відновленого глутатіону в сім'яній плазмі чоловіків із НОА, що свідчить про зниження сумарної потужності антиоксидантної системи. Доведено зниження співвідношення відновленого глутатіону до окисненого, зниження співвідношення аргінази до індукцибельної ізоформи NO-синтази, зростання співвідношення метаболітів оксиду азоту - нітратів до нітритів, зростання активності індукцибельної ізоформи NO-синтази. Розширені уявлення про патогенез різних форм азооспермії та отримані нові дані щодо механізмів порушень фертильного потенціалу чоловіків з азооспермією.

На основі гістологічного аналізу тканини яєчка пацієнтів з НОА показано, що у всіх зразках наявні зміни у звивистих сім'яних каналцях, їх діаметр зменшений (гіпоплазія) щодо норми, стінки сім'яних каналців потовщені, базальна мембрана виражено фіброзована, сперматогенез або повністю відсутній, або зупинявся на стадії сперматогоній.

Між об'ємом яєчка, концентраціями в сироватці крові інгібіна В та ФСГ, активностями аргінази та індукцибельної NO-синтази встановлені високі кореляційні зв'язки, що свідчить про патогенетичне значення цих показників.

IV. Практичне значення результатів досліджень. Доведено, що ряд біохімічних показників у сім'яній плазмі (співвідношення відновленого глутатіону до окисненого, редокс-індекс відновленого глутатіону, активності індукцибельної NO-синтази, співвідношення активності аргінази до iNOS та співвідношення $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$), зниження лінійної швидкості кровотоку в артеріях паренхіми яєчок та об'єму яєчок можуть слугувати доступними неінвазивними показниками азооспермії.

Основні результати наукових досліджень впроваджені в навчальний процес та наукову роботу кафедри урології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, кафедри урології Івано-Франківського національного університету, кафедри хірургії №1 з урологією, малоінвазивною хірургією та нейрохірургією імені професора Л.Я. Ковальчука Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, в наукову роботу ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України» та ДУ «Інститут проблем ендокринологічної патології НАМН України імені Д.Я. Данилевського».

V. 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. Основні наукові положення, що сформульовані в дисертації, вірогідні та обґрунтовані результатами досліджень достатнього за обсягом клінічного матеріалу. Він охоплює результати етапного спостереження та діагностування 119 пацієнтів із різними

формами азооспермії. Отримані результати співставлені з відповідними показниками 46 практично здорових чоловіків.

Робота виконана на високому методологічному рівні з використанням комплексу сучасних високоінформативних та адекватних поставленим задачам методів досліджень, що доповнюють один одного. Зокрема, у дисертаційній роботі використовувались лабораторні, інструментальні, біохімічні, гістологічні, цитогенетичні методи досліджень, а також методи статистичного аналізу.

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

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

VI. Повнота викладу матеріалу в опублікованих працях. Аналізуючи дану роботу слід зазначити, що вона повністю відповідає вимогам «ПОРЯДКУ проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 167 від 6 березня 2019 року.

Результати досліджень повністю відображені в публікаціях. Матеріали дисертаційної роботи опубліковано у 23 друкованих 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, конференцій.

VII. Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота побудована за традиційною для клінічних робіт структурою. Вона складається з анотації українською та англійською мовами, списку публікацій здобувача за темою дисертації, Вступу, основної частини, що включає Огляд літератури, Методичну частину і Результати досліджень, Узагальнення, Висновки і перелік

використаних літературних джерел. 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 повністю відображає основні положення дисертації.

У вступі дисертантом підкреслена актуальність теми, сформульована мета та задачі дослідження, вказана новизна та практичне значення результатів роботи, виділено особистий внесок здобувача.

Огляд літератури написаний конкретно та детально, з критичним аналізом останніх досягнень вітчизняних та іноземних дослідників щодо патогенезу та діагностування окремих форм азооспермії. Здобувач детально проаналізував гормональні, гістологічні, біохімічні та цитогенетичні показники що засвідчують розвиток азооспермії. Огляд літератури завершується узагальненням, з акцентом на проблемних питаннях, що потребують детального вивчення. В цілому, цей розділ написаний фахово, здобувач добре володіє проблемою, зауважень щодо написання даного розділу немає.

Розділ 2 стосується опису матеріалів та методів досліджень. У ньому дана клінічна характеристика хворих, критерії включення пацієнтів в обстеження та виключення, дизайн дослідження. Наведені інструментальні, гістологічні, гормональні, біохімічні та цитогенетичні методи досліджень сучасні, інформативні, адекватні усім поставленим завданням.

У розділі 3 власних досліджень проаналізовано клінічну характеристику чоловіків із різними формами азооспермії, наведені результати інструментальних і лабораторних методів досліджень. За даними УЗ-діагностики оцінені розміри яєчок при азооспермії та їх ехогенність. За допомогою ультразвукографії та кольорової доплерографії оцінені гемодинамічні показники паренхіматозного кровотоку яєчок в інфертильних чоловіків з азооспермією. Продемонстровано зменшення лінійної швидкості кровотоку.

У розділі 4 наведена морфо-функціональна характеристика біоптатів яєчок при необструктивній та обструктивній формах азооспермії. Гістологічний аналіз

біоптатів яєчок чоловіків із необструктивною формою азооспермії показав набряк стромы яєчка, деструктивні зміни тестостерон-продукуючих клітин, порушення структури синцитіальних комплексів сперматогенного епітелію та повну відсутність процесу сперматогенезу в окремих звивистих сім'яних каналцях, відсутність контактів між сустентоцитами (порушення структури гемато-тестикулярного бар'єру), порушення мікроциркуляції крові.

У розділі 5 наведена гормональна, біохімічна та цитогенетична характеристика сім'яної плазми, сироватки крові та лімфоцитів при азооспермії. Сперматогенез, який є гормонозалежним процесом, регулюється гіпоталамо-гіпофізарно-гонадною системою. Тому автор визначав концентрації гормонів: ФСГ, ЛГ, тестостерону, естрадіолу, пролактину. 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 - зростає і інший). Сильний обернений кореляційний зв'язок виявлено між показниками естрадіолу та пролактину, естрадіолу та ФСГ, ЛГ та пролактину (тобто, зі зниженням одного показника – зростає інший).

Усі розділи власних досліджень викладені послідовно та інформативно.

У розділі Аналіз та узагальнення отриманих результатів дисертант показав достатню глибину знань щодо складних і спірних питань формування непліддя у чоловіків з азооспермією. Продемонстрував здатність творчо мислити, аналізувати, пропонувати та впроваджувати у практику наукові розробки актуальні для охорони здоров'я.

Зроблені автором висновки є об'єктивними. Вони в повному обсязі віддзеркалюють отримані власні результати та відповідають завданням дослідження, містять наукову новизну та мають практичне значення.

У список використаних джерел входять 225 посилань, зокрема 167 латиницею.

VIII. Рекомендації щодо впровадження результатів дисертаційної роботи. Результати досліджень щодо ряду біохімічних показників 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 всіх етапах післядипломної освіти.

IX. Недоліки, зауваження та дискусійні питання щодо змісту та оформлення дисертації. Слід відмітити, що серйозних недоліків щодо результатів дисертаційної роботи не виявлено. Дисертація оформлена у відповідності із загальноприйнятими рекомендаціями.

Аналізуючи роботу виникли деякі непринципові зауваження та запитання.

1. Із матеріалів і методів досліджень не зовсім зрозуміло скільки всього було наявних пацієнтів із змішаною формою азооспермії.
2. Що дає Вам для мети та вирішення завдань дисертаційної роботи визначення концентрації фруктози в спермальній плазмі ?
3. Зустрічаються окремі стилістичні та орфографічні помилки, невдалі вислови та словосполучення. Текст дисертації перевантажений чисельними скороченнями, що утруднює сприйняття матеріалу.

Щодо запитань.

1. Прошу обґрунтувати дизайн Вашого наукового дослідження.
2. Чому в дисертаційній роботі Ви зупинились саме на вказаних біохімічних дослідженнях ?
3. В дисертаційній роботі Ви детально аналізуєте необструктивну форму азооспермії. Однак, при проведенні гормональних і гістологічних досліджень Ви її диференціюєте на окремі чотири групи. Чим це обумовлено ?
4. Чому в дисертації не наведені дані щодо наявності антиспермальних антитіл у пацієнтів при різних формах азооспермії ? Чи вони можливо відсутні ?
5. Сформулюйте головне наукове досягнення, яке Ви отримали в своїй роботі?

6. Який із механізмів розвитку азооспермії є основним в розгляді дисертаційної роботи?

Х. Відповідність дисертації встановленим вимогам. Дисертаційна робота Воробця Миколи Зіновійовича «Клініко-патогенетичні маркери розвитку неплідності чоловіків з азооспермією», що представлена на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 Медицина є завершеною самостійною науково-дослідною роботою, що характеризується внутрішньою єдністю та вирішує актуальну наукову проблему щодо з'ясування патогенетичних особливостей непліддя чоловіків з азооспермією шляхом вивчення інструментальних, гістологічних, біохімічних і генетичних показників, виявлення потенційних маркерів і розширення уявлення про патогенез азооспермії.

ВИСНОВОК

Дисертація Воробця Миколи Зіновійовича, здобувача вищого освітньо-наукового рівня доктора філософії, «Клініко-патогенетичні маркери розвитку неплідності чоловіків з азооспермією» є завершеною науковою працею, у ній розв'язано конкретне наукове завдання – з'ясування особливостей патогенезу непліддя чоловіків із секреторною та екскреторною формами азооспермії шляхом аналізу порушень гемодинаміки ячок, гістологічного дослідження сім'яних каналців, гормональних, біохімічних і цитогенетичних показників фертильного потенціалу чоловіків, що має важливе значення для охорони здоров'я. Робота виконана з дотриманням вимог академічної доброчесності.

За своєю актуальністю, науковою новизною, теоретичною та практичною цінністю отриманих результатів дослідження, сучасним методичним рівнем роботи, достатнім обсягом досліджень, використанням адекватних експериментальних методів дослідження, коректною статистичною обробкою

результатів досліджень, рівнем 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»).

Опонент -

заступник директора з наукової роботи

Державної установи

«Інститут урології НАМН України»

доктор медичних наук, професор



О.В. Шуляк

підпис д.мед.н., проф. Шуляка О.В. засвідчую

Вчений секретар ДУ «Інститут урології НАМН України»

к.мед.н., ст.н.сп.

Л.М. Старцева