

## ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора Саричева Леоніда Петровича на дисертаційну роботу Антоняна Ігоря Михайловича “Застосування клітин стромы кісткового мозку для лікування еректильної дисфункції на тлі андрогенного дефіциту (експериментально-клінічне дослідження)”, поданої на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.06-урологія

**Актуальність обраної теми.** Демографічні показники свідчать про зниження населення України як в результаті низького рівня народжуваності, так і високого рівня смертності. Серед медико-соціальних проблем, які негативно впливають на всі сфери життя чоловічого населення важливе місце посідають сексуальні розлади. Доведено, що цукровий діабет є однією з причин андрогенного дефіциту, наслідком якого стає еректильна дисфункція. Означена патологія супроводжується порушенням фертильності, ліпідного обміну, ожирінням, збільшенням частоти артеріальної гіпертензії, депресивних станів та ризиком смерті від серцево-судинних захворювань.

Тестостерон має глобальне значення у формуванні та життєдіяльності всього чоловічого організму. Замісна гормональна терапія стала ефективним методом лікування еректильної дисфункції. Відновлення рівня тестостерону покращує роботу серцево-судинної системи, знижує інсулінорезистентність і сприяє нормалізації ліпідного обміну. Проте підвищення рівня тестостерону в крові за допомогою препарату екзогенного походження несе у собі загрозу пригнічення функції яєчок та порушення фертильності, що має суттєве значення для пацієнтів молодого, зрілого та середнього віку.

Найбільш фізіологічним напрямком відновлення функціональної активності вважають застосування стромальних клітин кісткового мозку, регенераційний потенціал яких пов'язують з можливістю диференціюватись в будь-які клітини організму людини під впливом стимулюючих факторів. Ефективність клітинної терапії знайшла теоретичне обґрунтування, експериментальне і клінічне підтвердження. Поодинокі експериментальні

дослідження вказують на можливість застосування стовбурових клітин для відновлення функціональної активності клітин Лейдіга. Вищезазначене зумовило актуальність і напрямок дослідження.

**Зв'язок дисертаційної роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація є фрагментом НДР ХМАПО «Експериментальне вивчення терапевтичного потенціалу інтактних та індукованих стромальних клітин кісткового мозку та жирової тканини, їх використання в створенні тканеінженерних конструкцій та в якості моделі для вивчення молекулярних механізмів та перспективних методів терапії деяких генетичних захворювань» № державної реєстрації 0114U000514 (2014–2016 рр.).

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертаційній роботі, їх достовірність та новизна.** Мета дослідження полягала у підвищенні ефективності лікування еректильної дисфункції на тлі дефіциту тестостерону у хворих з цукровим діабетом та надлишковою масою тіла шляхом експериментальної розробки та клінічної апробації методу клітинної терапії.

Робота базується на достатньому за об'ємом експериментальному матеріалі (314 самців білих щурів лінії Вістар) та клінічному матеріалі (20 пацієнтів), глибокому аналізі вітчизняної та зарубіжної літератури, сучасних методах дослідження, адекватних поставленій меті.

Висновки та наукові положення достовірні, логічно витікають із матеріалів дослідження.

**Повнота викладу отриманих результатів дисертаційної роботи у наукових фахових виданнях.** Основні положення дисертаційної роботи викладені у 42 публікаціях, з яких 28 статей у спеціалізованих наукових виданнях (1 стаття – у журналі, що входить до міжнародної наукометричної бази Web of Science, 9 – у виданнях, які входять до наукометричних баз даних, 12 статей – одноосібно), 8 тез доповідей у матеріалах науково-практичних конференцій, 1 методичні рекомендації, 5 патентів України на корисну модель.

**Значущість одержаних результатів для науки та практики** полягає в тому, що здобувачем удосконалено експериментальну модель пригнічення копулятивної поведінки тварин шляхом створення штучного андрогенного дефіциту. Доведено можливість досягнення гонадотоксичного ефекту зі зниженням рівня тестостерону без впливу на гіпоталомо-гіпофізарну вісь статевих гормонів та загальнотоксичного ефекту.

Розроблено оригінальну методику лікування експериментального андрогенного дефіциту шляхом інтратестикулярної трансплантації клітин строми кісткового мозку. За результатами гістологічного дослідження доведено відновлення морфологічної структури яєчок експериментальних тварин.

Вперше здійснено клінічну апробацію та доведено ефективність застосування аутоклітин строми кісткового мозку у пацієнтів з еректильною дисфункцією та гіпогонадізмом на тлі цукрового діабету і надлишкової ваги.

#### **Оцінка змісту та якості оформлення дисертаційної роботи.**

Основний текст дисертації викладений на 314 сторінках машинопису і складається з анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу і обговорення результатів, висновків і практичних рекомендацій, додатку. Робота ілюстрована 22 таблицями і 108 рисунками. Список літератури складається з 378 джерел, з них 131 - кирилицею і 247 - латиницею.

У вступі розкрита сутність і сучасний стан проблеми, обґрунтовано доцільність, сформульовано мету й задачі дослідження.

В огляді літератури автор акцентує увагу на невирішених питаннях патогенезу, діагностики та лікування еректильної дисфункції та гіпогонадізму на тлі цукрового діабету і надлишкової ваги, що спонукало до пошуку нових методів відновлення функціональної активності за принципами регенераційної медицини з використанням клітин строми кісткового мозку.

Другий розділ характеризує матеріали і методи дослідження. Відповідно до поставленої мети автором вірно визначений об'єм дослідження. Відтворення моделі експериментального гіпогонадізму та вивчення морфологічних змін у статевих органах і копулятивної поведінки тварин проведено на самцях щурів. Критерієм включення були пацієнти з еректильною дисфункцією та андрогенним дефіцитом на тлі цукрового діабету і надлишкової маси тіла, які були розподілені на дві групи. В першій була проведена терапія інгібіторами фосфодіестерази-5 з використанням стовбурових клітин, в другій - екзогенним тестостероном. Контролем була група здорових чоловіків. Клініко-лабораторні, гормональні та морфологічні методи дослідження сучасні. Широкий спектр статистичних методів обробки матеріалу дозволив підтвердити достовірність одержаних результатів.

Третій розділ «Розробка експериментальної моделі стійкого вторинного андрогенного дефіциту» присвячений вивченню впливу хлорида кадмію для відтворення моделі експериментального гіпогонадізму, що стало підґрунтям для розробки лікувальної тактики із застосуванням стовбурових клітин кісткового мозку у чоловіків з андрогенним дефіцитом.

Четвертий розділ «Експериментальне обґрунтування лікування андрогенного дефіциту за допомогою клітин строми кісткового мозку» висвітлює результати відпрацювання на дослідних тваринах кількості та способу введення стовбурових клітин.

В п'ятому розділі «Застосування клітин строми кісткового мозку для лікування андрогенного дефіциту у чоловіків з цукровим діабетом» проведений аналіз ефективності лікування за принципами регенераційної медицини. Отримані дані свідчать про перспективність запропонованого методу, але потребують подальшого накопичення клінічних спостережень. До останніх відносяться з'ясування оптимальної кількості аутоклітин для досягнення стійкого ефекту, вивчення віддалених результатів.

Заключний розділ узагальнює отримані результати у контексті з даними літератури.

Висновки у повній мірі відповідають поставленим завданням.  
Практичні рекомендації чіткі та конкретні.

Таким чином, поставлені мета і завдання вирішені.

Зміст автореферату відповідає основним положенням дисертаційної роботи.

#### **Рекомендації щодо впровадження результатів дослідження.**

Результати наукового дослідження дозволяють підвищити ефективність лікування чоловіків з еректильною дисфункцією, андрогенним дефіцитом, цукровим діабетом і надлишковою масою тіла і рекомендуються для впровадження у клінічну практику та навчальний процес у медичних ВУЗах і післядипломній підготовці лікарів-урологів.

#### **Зауваження до дисертаційної роботи.**

Слід підкреслити, що дисертаційна робота є новаторським дослідженням, яке відкриває нові перспективи у відновленні функціональної активності за принципами регенераційної медицини у чоловіків з сексуальними розладами. За своєю актуальністю і науковою новизною, манерою викладення матеріалу робота складає добре враження. Поодинокі орфографічні та стилістичні недоліки не впливають на позитивну оцінку роботи в цілому.

Принципових зауважень немає.

У порядку дискусії виникають наступні запитання:

1. Чи проводили Ви при трансплантації корекцію кількості аутоклітин строми кісткового мозку в залежності від рівня тестостерону, цукру у крові, маси тіла пацієнтів?
2. Чи не впливало на результати клітинної терапії (наприклад, на зміну показників еректильної дисфункції за шкалою МІЕФ-5) застосування інгібіторів фосфодіестерази-5?
3. Чи маєте Ви дані про вплив трансплантації аутоклітин строми кісткового мозку на фертильність (показники спермограми) у пацієнтів у найближчій та віддаленій перспективі?

## Висновок.

Дисертаційна робота Антоняна Ігоря Михайловича на тему «Застосування клітин строми кісткового мозку для лікування еректильної дисфункції на тлі андрогенного дефіциту (експериментально-клінічне дослідження)» є закінченим самостійним науковим дослідженням, в якому міститься нове вирішення актуальної проблеми урології - підвищення ефективності лікування хворих з еректильною дисфункцією, андрогенним дефіцитом, цукровим діабетом і надлишковою масою тіла. За актуальністю теми, обсягом досліджень, науковою новизною, теоретичним значенням та практичною спрямованістю дисертаційна робота повністю відповідає вимогам п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановами Кабінету Міністрів України №567 від 24. 07. 2013 р. та №656 від 19.08.15 р., які ставляться до докторських дисертацій, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.06 «урологія».

Завідувач кафедри урології з судовою медициною  
Вищого державного навчального закладу України  
«Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України  
доктор медичних наук, професор

Л.П. Саричев

