

УДК 616.62-008-085-047.42

<https://doi.org/10.26641/2307-0404.2019.4.189182>

Р.В. Савчук¹,
Ф.І. Костев¹,
Н.В. Шматкова²

МОЖЛИВОСТІ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ КОРЕКЦІЇ СКОРОТЛИВОЇ АКТИВНОСТІ АРТИФІЦІЙНОГО СЕЧОВОГО МІХУРА В ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ УМОВАХ *IN VIVO*

Одеський національний медичний університет¹
Одеський національний університет імені І.І. Мечникова²
Валіховській пров., 2, Одеса, 65082, Україна
Odessa National Medical University¹
Odessa I.I. Mechnikov National University²
Valikhovsky Lane, 2, Odessa, 65028, Ukraine
e-mail: Savrus7@rambler.ru

Цитування: Медичні перспективи. 2019. Т. 24, № 4. С. 19-24
Cited: Medicni perspektivi. 2019;24(4):19-24

Ключові слова: необладдер, фармакологічна корекція, експеримент *in vivo*, нові хімічні сполуки
Ключевые слова: необладдер, фармакологическая коррекция, эксперимент *in vivo*, новые химические соединения
Key words: neobladder, pharmacological correction, experimental *in vivo*, new chemical compounds

Реферат. Возможности фармакологической коррекции сократительной активности искусственного мочевого пузыря в экспериментальных условиях *in vivo*. Савчук Р.В., Костев Ф.И., Шматкова Н.В. Целью работы было исследование возможности фармакологической коррекции сократительной активности неоциста *mini-pigs in vivo* под воздействием новых химических соединений, м-холиноблокатора (солифенацина), селективного бета-2-симпатомиметика (гинипрала (гексопреналина)). Необладдер, сформированный из терминального отдела илеум, предварительно денервированный по противобрыжеечному краю, сохраняет перистальтику и, учитывая резкое утолщение мышечного слоя, способен к сократительным реакциям и поддержке тонуса. Новые химические соединения pyrrole-2-carbaldehyde 2-hydroxybenzoylhydrazone (PChBh) и isatin benzoylhydrazone (IBh) в эксперименте *in vivo* продемонстрировали спазмолитические свойства, направленные на гладкую мускулатуру. Соединение PChBh (I) продемонстрировало более выраженные расслабляющие свойства в сравнении с соединением IBh (II), снижая базальное давление на фоне KCl на 40,91%, амплитуду сокращений на 30,63%, частоту сокращений на 25,49%. Солифенацин, являясь м-холиноблокатором, наиболее ярко продемонстрировал спазмолитические свойства в условиях эксперимента *in vivo*, снижая гипертонус на 55,23%, амплитуду на 49,31%, частоту сокращений за 10 минут на 57,40%, длительность сокращений на 18,18%. Селективный бета-2-симпатомиметик гексопреналин, используемый ранее для снятия гипертонуса беременной матки, активно влияет на перистальтику кишечника, угнетал гиперактивность артифициального мочевого пузыря на фоне KCl, так базальное давление снизилось на 58,75%, амплитуда сокращений на 39,62%, частота сокращений снизилась на 57,49%, длительность сокращений на 54,55%. Препараты из группы м-холиноблокаторов и селективных бета-2-симпатомиметиков продемонстрировали выраженный спазмолитический эффект в эксперименте *in vivo* и могут быть использованы в коррекции инконтиненции у пациентов после ортотопической пластики мочевого пузыря. Новые химические соединения pyrrole-2-carbaldehyde 2-hydroxybenzoylhydrazone (PChBh) и isatin benzoylhydrazone (IBh) продемонстрировали в эксперименте *in vitro* спазмолитические свойства, а в эксперименте *in vivo* подтвердили спазмолитический эффект, следовательно, являются перспективными для дальнейшего исследования, определения безопасности и эффективности.

Abstract. Possibilities of pharmacological correction of the artificial bladder contractile activity in experimental conditions *in vivo*. Savchuk R.V., Kostyev F.I., Shmatkova N.V. The aim of this work was to study the possibility of pharmacological correction of the neobladder contractile activity of *mini-pigs* under the influence of new chemical compounds, m-anticholinergic (solifenacin), selective beta-2 sympathomimetic (ginipral (hexoprenaline)) *in vivo*. Neobladder, formed from the distal section of ileum, pre-denervated along the anti-mesenteric margin, retains peristalsis, and given the sharp thickening of the muscle layer, capable to contractile reactions and tone support. New chemical compounds pyrrole-2-carbaldehyde 2-hydroxybenzoylhydrazone (PChBh) and isatin benzoylhydrazone (IBh) demonstrated spasmolytic properties directed at smooth muscle *in vivo*. Compound PChBh (I) showed more pronounced relaxing properties compared to compound IBh (II), reducing basal pressure against KCl by 40.91%, contraction amplitude by 30.63%, contraction rate by 25.49%. Solifenacin, being an m-anticholinergic antagonist, most clearly demonstrated antispasmodic properties *in vivo*, reducing hypertonicity by 55.23%, amplitude – by 49.31%, frequency of

contractions in 10 minutes – by 57.40%, duration of contractions – by 18.18%. Selective beta-2-sympathomimetic hexoprenaline, previously used to relieve hypertonicity of a pregnant uterus actively affects intestinal motility. Hexoprenaline inhibited bladder overactivity with KCl, decreasing basal pressure by 58.75%, the amplitude of the contractions – by 39.62%, frequency rate – by 57.49%, reductions in the duration – by 54.55%. Preparations from the group of m-anticholinergics and selective beta-2-sympathomimetics showed a pronounced antispasmodic effect in experiment in vivo and can be used to correct incontinence in patients after orthotopic bladder repair. The new chemical compounds pyrrole-2-carbaldehyde 2-hydroxybenzoylhydrazone (PChBh) and isatin benzoylhydrazone (IBh) demonstrated antispasmodic properties in the experiment in vitro, and confirmed an antispasmodic effect in the experiment in vivo, promising further research, determining safety and efficacy.

Ор토평ична деривация сечи з формуванням необладера з ділянки клубового кишечнику визнана в усьому світі як найкращий спосіб деривації сечи в пацієнтів, які перенесли радикальну цистектомію з приводу інвазивного раку сечового міхура [8]. Нині відома велика кількість різних методик виконання ілеоцистопластики та варіантів деривації сечи [9]. Окрім того, в кількох дослідженнях доведено, що якісна хірургія з використанням радикальної цистектомії і тазової лімфодисекції забезпечує онкологічний контроль для пацієнтів з клінічно локалізованим або локально поширеним раком сечового міхура, навіть при тривалому довгостроковому спостереженні [6, 12].

Об'ємне реконструктивне втручання чинить довгостроковий вплив на сечову, шлунково-кишкову систему та статеву функцію, змінюючи вигляд тіла пацієнтів, що значно компроментує якість життя хворих, яким виконана радикальна цистектомія з різними варіантами деривації сечи [4, 15]. У сучасному світі онкологічні показники не є єдиним критерієм, коли вирішується питання лікування хворих на рак сечового міхура, оскільки якість життя пацієнта в подальшому дуже важлива і є основним стримуючим фактором для пацієнтів при виборі обсягу оперативного втручання [13, 14]. Нетримання сечи після ортотопічної ілеоцистопластики – одне з основних ускладнень. За даними різних авторів, воно може становити до 81% вночі й до 79% – удень [3, 10].

За даними деяких дослідників, виявлено нетримання сечи в післяопераційному періоді, яке було пов'язане з гіперактивністю артифіційного сечового міхура, що підтверджено проведенням комплексного уродинамічного дослідження [7].

Штучний кишковий резервуар, попередньо детубуляризований, вкритий кишковим епітелієм, створений для виконання неприродних уродинамічних властивостей, не в змозі забезпечити задовільну якість сечовипускання. У ранньому післяопераційному періоді спостерігається гіперактивність неоциста внаслідок реакції кишкової стінки на нове агресивне середовище – сечу. У подальшому процеси адаптації стабілізуються і проявляється гіпо-

активність необладера, у зв'язку з денервацією нервових сплетінь або сформованим спочатку великим резервуаром.

У доступній літературі відсутні рекомендації й теоретичні розробки щодо фармакологічної корекції спазмолітичної функції неоциста на різних етапах післяопераційного періоду.

Мета роботи – дослідження можливості фармакологічної корекції скоротливої активності неоциста *mini-pigs in vivo* під впливом нових хімічних сполук – м-холіноблокатора (соліфенацину), селективного бета-2-симпатоміметика (гініпрану (гексопреналіну)).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Усі маніпуляції з тваринами виконували згідно з Міжнародною конвенцією роботи з тваринами та Законом України «Про захист тварин від жорстокого поводження» 2006 р., ст. 230.

Вченими доведено, що організм свиней за своїми анатомічними й морфофункціональними особливостями найбільш близький до людини, отже, ідеально підходить для вивчення патогенезу різних морфологічних і біохімічних процесів. Експериментальні дослідження проведені на 21 самиці *mini-pigs* середнього віку від 6 до 14 міс., тривалість експерименту – 12 міс. Експериментальна модель артифіційного сечового міхура була відтворена шляхом виконання цистектомії у тварин з ілеоцистопластиком під наркозом [2].

Комбіноване уродинамічне дослідження (КУДД) (ентероцистотометрія наповнення і випорожнення) було проведено нами на уродинамічній установці "Delphis KT" (Laborie, Канада) відповідно до рекомендацій Комітету зі стандартизації Міжнародного товариства з нетримання сечи (НС) [5].

На підставі скринінгу й експерименту *in vitro* встановлено, що нові хімічні сполуки впливають на скоротливу активність сегмента ілеум *in vitro*. З досліджуваних нових хімічних сполук спазмолітичні властивості з тропністю до ілеум можна виділити у двох із них: pyrrole-2-carbaldehyde 2-hydroxybenzoylhydrazone (PChBh, сполука I) та isatin benzoylhydrazone (IBh, сполука II), що знижують гіпертонус на 49,6±3,8% і 39,6±3,1 відповідно [11].

Сполуки були синтезовані на кафедрі загальної хімії та полімерів ОНУ ім. І.І. Мечникова, їхній склад і будова встановлені сукупністю фізико-хімічних методів дослідження.

Для дослідження *in vivo* використовували сполуки I і II в мінімальній концентрації ($C_{\text{эф}}$), при якій спостерігався максимальний спазмолітичний ефект. Масу речовини (m , мг/кг), необхідну для введення експериментальній тварині, вираховували за формулою:

$$m = C_{\text{эф}} \cdot M \cdot V, \quad (1)$$

де M – молярна маса речовини (моль/л),
 V – об'єм розчину 0,02 л.

Спазмолітичні властивості досліджуваних сполук – м-холіноблокатора (соліфенадину) і селективного бета-2-симпатоміметика (гініпралу) – вимірювалися на тлі седації експериментальних тварин за допомогою ентероцистометрії. Враховуючи седацію, була можливість оцінити тільки частину ентероцистометричних показників. Групою порівняння були показники, отримані при введенні гіперкалієвого розчину в неостист, і контрольної групи, потім протягом 7 днів вводилися внутрішньоочеревинно досліджувані сполуки з подальшим проведенням ентероцистометричного дослідження і фіксувалися протягом 60 хв.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою методів описової та варіаційної статистики з використанням критерію Стьюдента. Обчислення отриманих результатів здійснювали на персональному комп'ютері з використанням ліцензійних програм Statistica for Windows і Microsoft Excel 7.0. Розбіжності визначали як достовірні при $p < 0,05$ [1].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проблема денного і нічного нетримання сечі, гіперактивності неoblадера в пацієнтів після радикальної цистектомії з ілеоцистопластикомією вельми актуальна, використання нових препаратів зі спазмолітичними властивостями, спрямованими на гладку мускулатуру, зменшить тонус і стабілізує об'єм неoblадера.

Визначено, що гіперкалієвий розчин, введений в артіфіційний сечовий міхур, викликає скоротливу реакцію неoblадера. Ця властивість використана як експериментальне моделювання гіперактивності неостиста.

Враховуючи, що виконання ентероцистометрії в експериментальних тварин можливе тільки в умовах анестезіологічної допомоги, більшість параметрів оцінити немає можливості, але частина з них піддаються динамічному

контролю. Отримані результати представлені в таблиці.

При виконанні ентероцистометрії неoblадера базальний тиск у контрольній групі становив $2,11 \pm 0,54$ см H_2O , амплітуда скорочень – $5,33 \pm 1,06$ см H_2O . Активність перистальтики ми оцінили як частоту скорочень за 10 хв. (вона становила $8,3 \pm 0,5$ см H_2O), тривалість скорочення, у свою чергу, – $1,4 \pm 0,14$ с.

За результатами ентероцистометрії на тлі введення в артіфіційний міхур експериментальних тварин гіперкалієвого розчину з концентрацією 60 ммоль/л базальний тиск підвищувався на $181,52\%$ – $5,94 \pm 0,25$ см H_2O ($p < 0,05$), амплітуда скорочень збільшувалася на $89,87\%$ – $10,12 \pm 2,21$ см H_2O ($p < 0,05$). Частота скорочень також зростала за проміжок часу 10 хв. на $159,04\%$ – в $21,5 \pm 2,4$ рази ($p < 0,05$), тривалість скорочення детрузора збільшувалася на $57,14\%$ – $2,2 \pm 0,15$ с. ($p < 0,05$).

Нові хімічні сполуки виявляли спазмолітичні властивості за даними ентероцистометрії *in vivo* в експериментальних тварин на тлі стимуляції неoblадера гіперкалієвим розчином 60 ммоль/л. Так, при введенні сполуки PChVh (I) спостерігалось статистично достовірне зниження базального тону на $40,91\%$ – $3,51 \pm 0,51$ см H_2O ($p_1 < 0,05$), амплітуди скорочень на $30,63\%$ – $7,02 \pm 1,02$ см H_2O ($p_1 < 0,05$), частоти скорочень на $25,49\%$ – $16,02 \pm 0,9$ рази ($p_1 < 0,05$) порівняно з групою тварин, стимульованих гіперкалієвим розчином. Тривалість скорочень становила $2,1 \pm 0,15$ с. ($p_1 \geq 0,05$), що статистично недостовірно щодо групи порівняння.

Хімічна сполука IVh (II) також виявляла спазмолітичні властивості на тлі стимуляції неoblадера гіперкалієвим розчином, але меншою мірою. Так, базальний тиск знижувався на $15,49\%$ – $5,02 \pm 0,26$ см H_2O ($p_2 < 0,05$), амплітуда скорочень на $18,87\%$ – $8,21 \pm 1,27$ см H_2O ($p_2 < 0,05$), частота скорочень за 10 хв. на $15,72\%$ – $18,12 \pm 0,7$ рази ($p_2 < 0,05$). Тривалість скорочення становила $2,0 \pm 0,16$ с. ($p_2 \geq 0,05$), що було недостовірно щодо показників ентероцистометрії в експериментальних тварин на тлі стимуляції 60 ммоль/л KCl.

Введення селективного бета-2-симпатоміметика гексопреналіну (гініпралу) значно пригнічувало скоротливу активність неостиста *mini-pigs* через селективний вплив на гладку мускулатуру кишечника.

Максимальний спазмолітичний ефект симпатоміметика при реєстрації ентероцистометрії на тлі стимуляції артіфіційного сечового міхура гіперкалієвим розчином спостерігався через

25 хв. після введення. Базальний тиск знизився на 58,75% – 2,45±0,18 см H₂O (p₃<0,05), амплітуда скорочень на 39,62% – 6,11±2,07 см H₂O (p₃<0,05), частота скорочень на 57,49% –

9,14±1,20 раза (p₃<0,05), тривалість скорочень на 54,55% – 1,00±0,14 с (p₃<0,05), наближаючись до показника в групі контролю.

Показники ентероцистометрії в експериментальних тварин під впливом досліджуваних речовин *in vivo* (M±m)

Досліджувана речовина	Базальний тиск (см H ₂ O)	Амплітуда (см H ₂ O)	Частота скорочень за 10 хв., разів	Тривалість скорочення, с
Контрольна група NaCl (n=10)	2,11±0,54	5,33±1,06	8,3±0,5	1,40±0,14
KCl 60 ммоль/л (n=10)	5,94±0,25	10,12±2,21	21,50±2,40	2,20±0,15
PChBh (I) + KCl 60 ммоль/л (n=10)	3,51±0,51	7,02±1,02	16,02±0,9	2,10±0,15
IBh (II) + KCl 60 ммоль/л (n=10)	5,02±0,26	8,21±1,27	18,12±0,70	2,00±0,16
Гексопреналін (гініпрал) + KCl 60 ммоль/л (n=10)	2,45±0,18	6,11±2,07	9,14±1,20	1,00±0,14
Соліфенацин 0,1 мг/кг + KCl 60 ммоль/л (n=10)	2,66±0,18	5,13±1,09	9,16±1,3	1,8±0,4

Примітки: 1. p – достовірність відмінностей щодо контрольної групи NaCl, 2. p₁ – достовірність відмінностей сполуки I щодо групи тварин з KCl, 3. p₂ – достовірність відмінностей сполуки II щодо групи тварин з KCl, 4. p₃ – достовірність відмінностей бета-2-симпатоміметика щодо групи тварин з KCl, 5. p₄ – достовірність відмінностей м-холіноблокатора щодо групи тварин з KCl.

М-холіноблокатори широко застосовуються для лікування станів, зумовлених гіпертонусом детрузора, одночасно впливаючи не тільки на гладку мускулатуру сечового міхура, а й на кишечник. Спазмолітичні властивості соліфенацину найбільш яскраво продемонстровано при виконанні ентероцистометрії неоциста експериментальних тварин. Високий базальний тиск на тлі гіперкалієвого розчину під впливом м-холіноблокатора знижувався на 55,23% – 2,66±0,18 см H₂O (p₄<0,05), амплітуда на 49,31% – 5,13±1,09 см H₂O (p₄<0,05), частота скорочень за 10 хв. на 57,40% – 9,16±1,30 раза (p₄<0,05), тривалість скорочень на 18,18% – 1,8±0,4 с. (p₄<0,05).

Необладер, сформований з термінального відділу ілеум, попередньо денервований по протибрижовому краю, зберігає перистальтику і, враховуючи різке стовщення м'язового шару, здатний до скоротливих реакцій і підтримки тону. Нові хімічні сполуки puggole-2-carbaldehyde 2-hydroxybenzoylhydrazone (PChBh) та isatin benzoylhydrazone (IBh) продемонстрували в експерименті *in vitro* спазмолітичні властивості, а в експерименті *in vivo* підтвердили спазмо-

літичний ефект, отже, потребують подальших досліджень безпечності й ефективності.

ВИСНОВКИ

1. Нові хімічні сполуки PChBh (I) і IBh (II) в експерименті *in vivo* продемонстрували спазмолітичні властивості, спрямовані на гладку мускулатуру. Сполука PChBh (I) продемонструвала більш виражені розслаблюючі властивості порівняно зі сполукою IBh (II), знижуючи базальний тиск на тлі KCl на 40,91%, амплітуду скорочень – на 30,63%, частоту скорочень – на 25,49%.

2. Соліфенацин, який є м-холіноблокатором, найбільш яскраво демонстрував спазмолітичні властивості в умовах експерименту *in vivo*, знижуючи гіпертонус на 55,23%, амплітуду – на 49,31%, частоту скорочень за 10 хв. – на 57,40%, тривалість скорочень – на 18,18%.

3. Селективний бета-2-симпатоміметик гексопреналін, використовуваний раніше для зняття гіпертонусу вагітної матки, активно впливає на перистальтику кишечника, пригнічуючи гіперактивність артифіційного сечового міхура на тлі KCl: так, базальний тиск знизився на 58,75%, амплітуда скорочень – на 39,62%, частота скорочень – на 57,49%, тривалість скорочень – на 54,55%.



4. Препарати з групи м-холіноблокаторів і селективних бета-2-симпатоміметиків продемонстрували виражений спазмолітичний ефект в експерименті *in vivo* і можуть бути використані в корекції інконтиненції в пацієнтів після ортотопічної пластики сечового міхура.

Дослідження виконано в рамках науково-дослідної роботи кафедри урології та нефрології

ОНМедУ «Феноменологія, патогенез, особливості клінічного перебігу, топічна діагностика та лікування дисфункціональних больових синдромів тазових органів і нейрогенних порушень сечовипускання» (номер державної реєстрації O115U006656).

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Біостатистика / В. Ф. Москаленко та ін. Київ: Книга плюс, 2009. 184с
2. Савчук Р. В., Жуковський Д. О., Костев Ф. І. Спосіб моделювання артифіціального сечового міхура в експерименті на свині-самці: пат. 122281, У, Україна, МПК А61В 17/00. / № u2017 08162; заяв. 07.08.2017; опубл. 26.12.2017, Бюл. № 24.
3. Chang D. T., Lawrentschuk N. Orthotopic neobladder reconstruction. *Urol Ann.* 2015. Vol. 7, No. 1. P. 1-7. DOI: <https://doi.org/10.4103/0974-7796.148553>
4. Fumitaka Koga, Kazunori Kihara. Selective bladder preservation with curative intent for muscle-invasive bladder cancer: a contemporary review. *Int J Urol.* 2012 May. (Vol. 19, No. 5). P. 388-401. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1442-2042.2012.02974.x>.
5. Good urodynamic practice: uroflowmetry, filling cystometry, and pressure-flow studies / W. Schafer et al. *Neurourol. Urodyn.* 2002. Vol. 21. P. 261-274. DOI: <https://doi.org/10.1002/nau.10066>
6. International Consultation on Urologic Disease-European Association of Urology Consultation on Bladder Cancer 2012. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Radical cystectomy and bladder preservation for muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder / G. Gakis et al. *Eur Urol.* 2013. Jan. (Vol. 63, No. 1). P. 45-57. Epub 2012 Aug 14. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.08.009>
7. Intravesical OnabotulinumtoxinA Injection for Overactive Orthotopic Ileal Neobladder: Feasibility and Efficacy / Hoag Nathan et al. *Int Neurourol J.* 2016. Mar. (Vol. 20, No. 1). P. 81-85. Published online 2016 Mar 7. DOI: <https://doi.org/10.5213/inj.1630380.190>
8. Monteiro Leonardo L., Kassouf Wassim. Radical Cystectomy is the best choice for most patients with muscle-invasive bladder cancer? Opinion: Yes. *Int Braz J Urol.* 2017. Mar-Apr. (Vol. 43, No. 2). P. 184-187. DOI: <https://doi.org/10.1590/s1677-5538.ibju.2017.02.03>
9. Pure intracorporeal laparoscopic radical cystectomy with orthotopic "U" shaped ileal neobladder / Pastore Antonio Luigi et al. *BMC Urol.* 2014. Vol. 14. P. 89. Published online 2014 18 Nov. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2490-14-89>
10. Santucci R. A., Park C. H., Mayo M. E., Lange P. H. Continence and urodynamic parameters of continent urinary reservoirs: comparison of gastric, ileal, ileocolic, right colon, and sigmoid segments. *Urology.* 1999. Vol. 54. P. 252-257. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0090-4295\(99\)00098-9](https://doi.org/10.1016/S0090-4295(99)00098-9).
11. Savchuk R. V., Zhukovsky D. A., Shmatkova N. V. Regulation of the Contractile Activity of the Small Intestine Isolated Segment in Vitro. *Int J Pharm and Chemistry.* 2017. Vol. 3, No. 5. P. 62-66. DOI: <https://doi.org/10.11648/j.ijpc.20170305.11>
12. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2012. Jan-Feb. (Vol. 62, No.1). P. 10-29. Epub 2012 4 Jan. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.20138>
13. Singh V., Yadav R., Sinha R., Gupta D. Prospective comparison of quality-of-life outcomes between ileal conduit urinary diversion and orthotopic neobladder reconstruction after radical cystectomy: a statistical model. *BJU Int.* 2014. May. (Vol. 113, No. 5). P. 726-732. DOI: <https://doi.org/10.1111/bju.12440>
14. Systematic review and meta-analysis of non RCT's on health related quality of life after radical cystectomy using validated questionnaires: Better results with orthotopic neobladder versus ileal conduit / M. A. Cerruto et al. *Eur J Surg Oncol.* 2016. Mar. (Vol. 42, No. 3). P. 343-360. Epub 2015 Nov 9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2015.10.001>
15. Urinary function following radical cystectomy and orthotopic neobladder urinary reconstruction / Nayak Ameeta L. et al. *Can Urol Assoc J.* 2018. Jun. (Vol. 12, No. 6). P. 181-186. Published online 2018 Feb 23. DOI: <https://doi.org/10.5489/cuaj.4877>

REFERENCES

1. Moskalenko VF, GulchIy OP, Golubchikov MV. [Biostatistika]. Kyiv: Knigaplyus. 2009;184. Ukrainian.
2. Savchuk RV, Zhukovsky DO, Kostev FI. [Method for modeling artificial bladder in experiment on female pigs Utility model patent No 122281, U, Ukraine, IPC A61B 17/00. / N u2017 08162; 07.08.2017; Publ. 26.12.2017. Bull. No. 24] 2017. Ukrainian.
3. Chang DT, Lawrentschuk N. Orthotopic neobladder reconstruction. *Urol Ann.* 2015;7(1):1-7. doi: <https://doi.org/10.4103/0974-7796.148553>

4. Fumitaka Koga, Kazunori Kihara. Selective bladder preservation with curative intent for muscle-invasive bladder cancer: A contemporary review. *Int J Urol*. 2012 May;19(5):388-401. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1442-2042.2012.02974.x>
5. Schafer W, Abrams P, Liao L, et al. Good urodynamic practice: uroflowmetry, filling cystometry, and pressure-flow studies. *Neurourol. Urodyn*. 2002;21:261-74. doi: <https://doi.org/10.1002/nau.10066>
6. Gakis G, Efstathiou J, Lerner SP, Cookson MS, Keegan KA, Guru KA, et al. International Consultation on Urologic Disease-European Association of Urology Consultation on Bladder Cancer 2012. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Radical cystectomy and bladder preservation for muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol*. 2013 Jan;63(1):45-57. Epub 2012 Aug 14. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.08.009>
7. Nathan Hoag, Vincent Tse, Audrey Wang, Eric Chung, and Johan Gani. Intravesical OnabotulinumtoxinA Injection for Overactive Orthotopic Ileal Neobladder: Feasibility and Efficacy. *Int Neurourol J*. 2016 Mar;20(1):81-85. Published online 2016 Mar 7. doi: <https://doi.org/10.5213/inj.1630380.190>
8. Leonardo L. Monteiro and Wassim Kassouf. Radical Cystectomy is the best choice for most patients with muscle-invasive bladder cancer? Opinion: Yes. *Int Braz J Urol*. 2017 Mar-Apr;43(2):184-7. doi: <https://doi.org/10.1590/s1677-5538.ibju.2017.02.03>
9. Antonio Luigi Pastore, Giovanni Palleschi, Luigi Silvestri, Giuseppe Cavallaro, Mario Rizzello, Gianfranco Silecchia, et al. Pure intracorporeal laparoscopic radical cystectomy with orthotopic "U" shaped ileal neobladder. *BMC Urol*. 2014;14:89. Published online 2014 Nov 18. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2490-14-89>
10. Santucci RA, Park CH, Mayo ME, Lange PH. Continence and urodynamic parameters of continent urinary reservoirs: comparison of gastric, ileal, ileocolic, right colon, and sigmoid segments. *Urology*. 1999;54:252-7. doi: [https://doi.org/10.1016/S0090-4295\(99\)00098-9](https://doi.org/10.1016/S0090-4295(99)00098-9)
11. Savchuk RV, Zhukovsky DA, Shmatkova NV. Regulation of the Contractile Activity of the Small Intestine Isolated Segment in Vitro. *Int J Pharm and Chemistry*. 2017;3(5):62-6. doi: <https://doi.org/10.11648/j.ijpc.20170305.11>
12. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2012 Jan-Feb;62(1):10-29. Epub 2012 Jan;4. doi: <https://doi.org/10.3322/caac.20138>
13. Singh V, Yadav R, Sinha R, Gupta D. Prospective comparison of quality-of-life outcomes between ileal conduit urinary diversion and orthotopic neobladder reconstruction after radical cystectomy: a statistical model. *BJU Int*. 2014 May;113(5):726-32. doi: <https://doi.org/10.1111/bju.12440>
14. Cerruto MA, D'Elia C, Siracusano S, Gedeshi X, Mariotto A, Niero M, et al. Systematic review and meta-analysis of non RCT's on health related quality of life after radical cystectomy using validated questionnaires: Better results with orthotopic neobladder versus ileal conduit. *Eur J Surg Oncol*. 2016 Mar;42(3):343-60. Epub 2015 Nov 9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2015.10.001>
15. Ameeta L Nayak, Ilias Cagiannos, Luke T Lavallée, Chris Morash, Duane Hickling, Ranjeeta Mallick, et al. Urinary function following radical cystectomy and orthotopic neobladder urinary reconstruction. *Can Urol Assoc J*. 2018 Jun;12(6):181-6. Published online 2018 Feb 23. doi: <https://doi.org/10.5489/cuaj.4877>

Стаття надійшла до редакції
07.10.2019

