

## **ВІДГУК**

**офіційного опонента на дисертацію Савченко Інни Миколаївни  
„Зв’язок поліморфізму генів матриксних металопротеїназ з факторами  
ризиків та механізмами розвитку лейоміоми матки”, подану до захисту  
на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук зі спеціальності  
14.03.04 - патологічна фізіологія – до спеціалізованої вченої ради  
Д 55.051.05 при Сумському державному університеті**

**Актуальність обраної теми.** На сьогодні загально визнано, що лейоміома – це гормонзалежна доброякісна пухлина міометрію, що складається із гладком'язової і сполучної тканини та розвивається у м'язовій оболонці матки.

Лейоміома матки відноситься до найбільш часто зустрічаємих доброякісних утворень жіночих статевих органів і за даними статистики спостерігається у 12-25% жінок. Лейоміома матки більш характерна для жінок пізнього репродуктивного та пременопаузального віку. Проте за останній період часу в загальній популяції гінекологічної патології збільшилася кількість випадків захворюваності на лейоміому серед молодих пацієнток у віці 32-33 роки, які ще не виконали свою репродуктивну функцію. Також бувають міоми у жінок до 20 років (0,9% - 1,5%).

Актуальність даної проблеми обумовлена також тим, що хворі з лейоміомою матки складають основний контингент гінекологічних стаціонарів, де піддаються не одноразовим лікувально-діагностичним, хірургічним, медикаментозним впливам, а в деяких випадках і радикальним оперативним втручанням внаслідок рецидивуючих маткових кровотеч, стійкого больового синдрому, синдрому здавлення сусідніх органів. Існує також тісний взаємозв'язок між непліддям та лейоміомою матки, причому у 20% неплідних жінок міома являється єдиною патологією репродуктивної системи.

Нині відомо, що залучення структур тканин до формування пухлин різного походження тісно пов'язано з функціонуванням ферментів матриксних металопротеїназ, що здійснюють гідролітичне розщеплення компонентів сполучної тканини. Результати численних досліджень показали, що поліморфізм генів, які кодують структуру цих ферментів, має зв'язок зі спадковою схильністю до цілого ряду патологічних процесів, у тому числі пухлинного росту. Що стосується лейоміоми матки, то таких робіт обмаль, що й стало предметом даного дослідження.

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, а також вірогідність отриманих результатів.**

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної теми Сумського державного університету МОН України «Значення поліморфізму поодиноких нуклеотидів у розвитку найпоширеніших патологічних процесів і хвороб людини» (№ державної реєстрації 0114U006297).

Дисертаційна робота виконана на достатньому методичному рівні з використанням комплексу сучасних клінічних, молекулярно-генетичних, статистичних методів дослідження.

У дослідженні взяли участь 108 хворих віком від 26 до 60 років з діагнозом лейоміоми матки та 84 жінки менопаузального віку без геніальної патології.

Автором представлені положення, висновки та рекомендації, що відповідають отриманим даним і є логічними наслідками результатів досліджень. Методики дослідження, що описані в роботі, можуть бути відтвореними і повністю відповідають меті та завданням дослідження. Статистичну обробку даних проведено в повному обсязі.

Дисертацію побудовано за класичною схемою. Вона містить вступ, огляд літератури (займає 28 сторінок, містить 2 підрозділи), матеріали і методи дослідження, 3 розділи з результатами власних досліджень, аналіз і узагальнення результатів дослідження, висновки, список джерел літератури.

Дисертацію викладено на 151 сторінці друкованого тексту, ілюстрована 53 таблицями та 15 рисунками. Наводяться посилання на 238 джерел – 18 кирилицею та 220 латиницею (обсягом 28 сторінок).

### **Характеристика змісту роботи.**

У вступі відображено актуальність теми, сформульовано мету та завдання дослідження, визначено наукову новизну роботи та її практичне значення.

Огляд літератури, викладений на 28 сторінках тексту, охоплює достатню кількість літературних джерел. В цьому розділі висвітлено сучасні погляди на етіологію і патогенез доброякісних пухлин матки та патогенетичне значення матриксних металопротеїназ. Зрозуміло, що автор здатний кваліфіковано аналізувати інформацію літературних джерел зі свого наукового напрямку. Виділені основні проблеми, які недостатньо вивчені. Автор розкрив свою обізнаність у питанні, якому присвячена дисертаційна робота. Мета і завдання дослідження є логічними висновками основних положень огляду літератури.

Розділ 2 (матеріали і методи досліджень) викладено повно. Результати наукових досліджень підлягали статистичній обробці за допомогою наведених автором стандартних методів. Суттєвих зауважень до цього розділу не виникло.

Розділ 3 присвячений вивченню загальних і репродуктивно-гінекологічних факторів ризику доброякісних пухлин матки у хворих з лейоміомою і жінок контрольної групи. Досліджено загальні ендогенні та екзогенні: індекс маси тіла, наявність доброякісної пухлини матки у матерів і будь яких злоякісних новоутворень у найближчих родичів, наявність стресорних і атерогенних факторів та ін., гінекологічні: настання менархе, ектопія шийки матки, її конізація, запальні процеси в додатках матки, синдром Штейна-Левенталя в репродуктивному віці та ін. фактори ризику доброякісних пухлин матки у хворих з лейоміомою і жінок контрольної групи.

Розділ 4 містить аналіз асоціації поліморфізму 1G/2G-1607 гена матричної металопротеїнази 1-го типу з розвитком лейоміоми матки, основними факторами її ризику, перебігом та клінічними проявами. Досліджено частоту поліморфізму 1G/2G-1607 гена матричної металопротеїнази 1-го типу у пацієток основної і контрольної груп, зв'язок варіантів гена матричної металопротеїнази 1-го типу за поліморфізмом 1G/2G-1607 із загальними факторами ризику лейоміоми матки, з репродуктивними та гінекологічним статусом жінок основної і контрольної груп, вплив поліморфізму 1G/2G-1607 гена матричної металопротеїнази 1-го типу на деякі клінічні характеристики і перебіг лейоміоми матки.

Розділ 5 присвячений дослідженню зв'язку поліморфізму C-1562T гена матричної металопротеїнази 9-го типу з розвитком лейоміоми матки, основними факторами її ризику, перебігом та клінічними проявами. Досліджено частоту поліморфізму C-1562T гена матричної металопротеїнази 9-го типу у пацієток основної і контрольної груп, зв'язок варіантів гена матричної металопротеїнази 9-го типу за поліморфізмом C-1562T із загальними факторами ризику лейоміоми матки, з репродуктивними та гінекологічним статусом жінок основної і контрольної груп, вплив поліморфізму C-1562T гена матричної металопротеїнази 9-го типу на деякі клінічні характеристики і перебіг лейоміоми матки.

У розділі “Аналіз та узагальнення результатів” подано професійний аналіз та синтез даних, представлених в попередніх розділах роботи. Обговорення результатів дозволило автору підсумувати, що проведені дослідження вирішили основні завдання дисертації.

Вважаю, що отримані в роботі наукові дані обґрунтовані, мета, поставлена в роботі, досягнута, завдання вирішені.

#### **Наукова новизна дисертаційної роботи.**

Уперше встановлено частоту алелів і розподіл генотипів за поліморфізмами 1G/2G-1607 гена матричної металопротеїнази 1-го типу і C-1562T гена матричної металопротеїнази 9-го типу у представників

української популяції. Показано, що у хворих на лейоміому матки і жінок, що не мають цієї пухлини, співвідношення трьох можливих поліморфних варіантів гена MMR-1 істотно відрізняється.

Уперше виявлено асоціацію між алельним поліморфізмом 1G/2G-1607 гена MMR-1 і розвитком лейоміоми матки. Показано, що ризик доброякісного пухлинного процесу в міометрії у гомозигот за 2G-алелем у 3,2 раза вищий, ніж у гомозигот за алелем 1G. Водночас зв'язку поліморфізму C-1562T гена MMR-9 з розвитком хвороби не виявлено.

Показано, що відмінності в розподілі генотипів за поліморфізмом 1G/2G-1607 гена MMR-1 у пацієток з лейоміомою матки і осіб без пухлини залежать від наявності чи відсутності загальних ендо- і екзогенних факторів ризику, а саме: цукрового діабету, артеріальної гіпертензії, порушень мозкового і коронарного кровообігу, Rh-фактору, наявності близьких родичів з онкологічними хворобами .

Встановлено, що розподіл генотипів за поліморфізмом 1G/2G-1607 гена MMR-1 істотно відрізняється у пацієток з лейоміомою матки і жінок без пухлини тільки в тих осіб, у яких менархе з'явилася у віці до 15 років; що не мають гіперполіменореї; у яких, за даними анамнезу, були ектопія шийки матки, її конізація, запальні процеси в додатках матки, синдром Штейна-Левенталя в репродуктивному віці.

З'ясовано, що співвідношення генотипів за поліморфізмом 1C/2C-1607 гена MMR-1 істотно відрізняється у пацієток з різною локалізацією пухлинних вузлів. За інтрамурального і субсерозного їх розташування частота гетерозигот і гомозигот за 2G алелем вища, ніж при субмукозній локалізації пухлини.

**Практичне значення одержаних результатів і можливі шляхи їх використання.**

Дисертаційна робота є фундаментальним дослідженням. Одержані результати та висновки розширюють наукові уявлення про роль генетичного поліморфізму в патогенезі доброякісних пухлин матки, зокрема лейоміоми.

Дані про асоціацію 1G/2G-1607 гена MMP-1 з лейоміомою матки можуть бути використані для прогнозування ймовірності розвитку хвороби в пацієнтів, що мають різні загальні і репродуктивно-гінекологічні фактори ризику пухлини. Встановлення осіб, генетично схильних до лейоміоми матки, сприятиме профілактиці і ранньому виявленню хвороби, що матиме значний соціально-економічний ефект.

Результати наукових досліджень, викладених у дисертації, впроваджено у науково-дослідну роботу і навчальний процес на кафедрах патологічної фізіології Івано-Франківського національного медичного університету, Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, Української медичної стоматологічної академії (м. Полтава), Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, Дніпропетровської медичної академії МОЗ України, на кафедрі фізіології і патофізіології з курсом медичної біології Сумського державного університету МОН України.

#### **Повнота викладу в опублікованих працях.**

За матеріалами дисертації опубліковано 20 наукових робіт, з них 1 стаття у закордонному виданні, що реферується міжнародною наукометричною базою «Scopus», 4 статті у фахових виданнях, що входять до переліку МОН України, 15 робіт – у матеріалах конгресів і конференцій. У публікаціях відображено всі основні положення дисертаційної роботи. Матеріали дисертації апробовано на міжнародних і всеукраїнських наукових конференціях і конгресах. Автореферат дисертації за змістом та формою відповідає вимогам МОН України і містить усі основні положення дисертації.

#### **Зауваження щодо змісту й оформлення дисертації та автореферату**

Дисертаційна робота дає привід для наукової дискусії та має деякі недоліки.

Зауваження та побажання:

1. У роботі встановлено зв'язок одного з поліморфізмів гена MMP-1 з розвитком лейоміоми матки, проте, механізми цього впливу лише аналізуються в заключній частині дисертації і немає власних доказів того, що цей поліморфізм виявляє себе збільшенням протеолітичної активності ферменту металопротейнази-1. Мабуть, у подальших дослідженнях слід приділити увагу саме конкретним механізмам можливого впливу вивченого генетичного фактора на розвиток лейоміоми і з'ясувати чи дійсно змінюється експресія цього гена за умов його поліморфізму. Такі дослідження надали б роботі ще більшої патофізіологічної спрямованості.

2. У дисертації аналіз розподілу генотипів за вивченими поліморфізмами проводився з урахуванням різних факторів і зокрема тих, що, на думку автора, певним чином пов'язані з атеросклерозом. Мова йде про артеріальну гіпертензію, цукровий діабет, метаболічний синдром, порушення мозкового і коронарного кровообігу. Однак, усі названі фактори не є прямим свідченням атеросклеротичного процесу у пацієнток. Робота набагато б виграла, якби клінічні характеристики були доповнені хоча би даними про рівень холестеролу, атерогенних і антиатерогенних ліпопротеїнів у плазмі крові, показником індексу атерогенності та ін.

3. З висновків дисертації випливає, що асоціація поліморфізму гена MMP-1 з розвитком лейоміоми виявляє себе не у всіх пацієнток, а залежно від наявності чи відсутності тих чи інших факторів ризику. Таких факторів багато, а тому бажаною була б інтегративна оцінка їх сукупної взаємодії з вивченим генетичним фактором. Для цього, очевидно, база клінічних даних мала би бути набагато більшою і для статистичного аналізу слід було застосувати відповідні сучасні методи. Проте, це зауваження, як і попередні, стосується не стільки проведеного дослідження, скільки побажань на майбутнє.

Зазначені зауваження не стосуються змісту дисертації по суті та ніяким чином не зменшують її загальну високу позитивну оцінку.

Окрім того, хотілося б почути точку зору дисертанта на питання, що виникли в процесі рецензування:

1. Відомо, що розвиток пухлин має загальні закономірності, але водночас існують і особливі механізми, які залежать від причини і локалізації патологічного процесу, а також виду та індивідуальних особливостей організму. Як на вашу думку, виявлена асоціація поліморфізму гена металопротеїнази-1 з лейоміомою має універсальний характер, тобто притаманна лейоміомам будь-якої локалізації, чи вона характерна тільки для матки?

2. Чим ви можете пояснити той факт, що зв'язок вивченого поліморфізму гена MMP-1 в одних випадках виявляється тільки при наявності того чи іншого фактору ризику (артеріальна гіпертензія, настання менархе у віці до 15 років, наявність ектопії шийки матки та її конізації, запальних процесів у додатках матки, синдрому Штейна-Левенталя в репродуктивному віці), а в інших – при їх відсутності (не мали близьких родичів з онкологічними хворобами будь-якої локалізації, не хворіли на цукровий діабет, не зазнавали порушень мозкового і коронарного кровообігу, не мали гіперполіменореї)?

3. Чому у своєму дослідженні ви аналізуєте зв'язок лейоміоми матки з серцево-судинними хворобами (артеріальна гіпертензія, порушення мозкового і коронарного кровообігу) і хворобами обміну речовин (метаболічний синдром, цукровий діабет)? Який тут може бути зв'язок?

4. В обговоренні результатів дослідження ви зазначасте, що вплив факторів ризику лейоміоми, у тому числі і генетичного поліморфізму, може здійснюватися як через посилення проліферативних сигналів, так і через послаблення гальмівних впливів на поділ клітин. Що ви маєте на увазі, коли ведете мову про проліферативні сигнали і про гальмівні впливи?



### **Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам.**

З урахуванням вищевикладеного вважаю, що дисертаційне дослідження Савченко Інни Михайлівни "Зв'язок поліморфізму генів матриксних металопротеїназ з факторами ризику та механізмами розвитку лейоміоми матки" є завершеною працею, в якій отримано нові науково обґрунтовані дані щодо асоціації поліморфізму вивчених генів матриксної металопротеїнази 1-го та 9-го типів з розвитком лейоміоми матки, і які в сукупності розв'язують важливе для патологічної фізіології завдання – з'ясування ролі генетичного поліморфізму в патогенезі доброякісних пухлин матки.

Роботу Савченко І.М. оформлено відповідно до вимог ДАК України. За темою дисертації опубліковано достатню кількість робіт у фахових виданнях, в яких відображено всі її основні положення. Матеріали дисертації апробовано на всеукраїнських та міжнародних конференціях і конгресах.

На підставі вищезазначеного вважаю, що дисертація Савченко І.М. відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України №567 від 24.07.2013 р., а автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 - патологічна фізіологія.

#### **Офіційний опонент:**

завідувач кафедри патологічної фізіології

Національного фармацевтичного

університету МОЗ України,

доктор медичних наук, професор

Н.М. Кононенко

Підпис Н.М. Кононенко

Заступник ректора з питань

кадрової роботи



З.Ф. Подстрелова