ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора, завідувачки кафедри гістології, цитології, ембріології та патологічної морфології з курсом судової медицини Одеського національного медичного університету Ситнікової Варвари Олександрівни на дисертаційну роботу аспірантки кафедри патологічної анатомії Сумського державного університету Циндренко Наталії Леонідівни на тему «Морфогенетичні особливості гіперпластичних процесів ендометрія», яка представлена до захисту на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 – «Охорона здоров'я», за спеціальністю 222 – «Медицина»

Актуальність теми дисертаційного дослідження

Актуальність гіперпластичних процесів ендометрія обумовлена їх широким поширенням серед жінок різних вікових груп та значним впливом на репродуктивну функцію. Гіперпластичні процеси ендометрія є однією з головних причин неплідддя у жінок репродуктивного віку, оскільки вони порушують нормальний овaріально-менструальний цикл. Крім того, ці процеси мають високий ризик малігнізації, тобто переродження у рак тіла матки, що є одним із найпоширеніших гінекологічних злоякісних новоутворень. Своєчасна діагностика і лікування гіперпластичних процесів ендометрія можуть значно знизити ризик розвитку ракових захворювань, що підвищує якість життя та здоров'я жінок. Однак, патогенетичні механізми і потенціал до злоякісної трансформації гіперпластичних процесів ендометрія ще недостатньо вивчені, що потребує подальших наукових досліджень і розробки нових ефективних методів діагностики та терапії.

Імуногістохімічна діагностика є надзвичайно важливим методом для виявлення і вивчення гіперпластичних процесів ендометрія. Вона дозволяє дослідити експресію специфічних білків, в тому числі естрогенових рецепторів альфа і циклооксигенази-2, що допомагає не лише в діагностиці, але і в розумінні механізмів розвитку гіперпластичних процесів ендометрія. Імуногістохімічний аналіз також сприяє індивідуалізації лікування, оскільки

дозволяє визначити найбільш ефективні терапевтичні підходи для конкретного пацієнта.

Генетична діагностика відіграє ключову роль у розумінні етіології і патогенезу гіперпластичних процесів ендометрія. Вивчення поліморфізмів генів, таких як ген рецептора естрогену альфа, дозволяє виявити генетичні схильності до розвитку гіперпластичних процесів ендометрія і прогнозувати ризики їх прогресування. Генетичні маркери можуть використовуватися для ранньої діагностики і моніторингу захворювання, що дозволяє своєчасно вживати заходів для запобігання розвитку патології. Крім того, знання про генетичні зміни, пов’язані з гіперпластичниими процесами ендометрія, можуть допомогти у розробці нових таргетних терапій, які будуть більш ефективними для пацієнтів.

Таким чином, на фоні погіршення репродуктивного здоров'я жінок в Україні, роботи присвячені дослідженню клініко-морфологічних особливостей та патогенетичних механізмів розвитку гіперпластичних процесів ендометрія, генетичній діагностиці мають високу медичну та соціальну значущість, і саме до таких слід віднести роботу Циндренко Наталії Леонідівни, що і відображено у меті її дослідження. Для досягнення вказаної мети були поставлені 6 адекватних задач та визначено напрямки в методичних підходах.

Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертація виконана у відповідності з планом наукових досліджень кафедри патологічної анатомії Навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету № 0119U100887 «Сучасні погляди на морфогенез загальнопатологічних процесів» та є складовою частиною науководослідної роботи «Розробка методу діагностики та прогнозування перебігу пухлин з використанням молекул клітинної адгезії раково-ембріонального антигену та циклооксигеназ» (номер державної реєстрації 0123U100111) профінансованої Міністерством освіти і науки України, де

дисертанка була відповідальним виконавцем. Тема дисертаційної роботи була затверджена на засіданні Вченої ради Сумського державного університету Міністерства освіти і науки України (протокол № 14 від 05.06.2024).

Наукова новизна дослідження та одержаних результатів

У дисертаційній роботі вперше проведено аналіз даних щодо кількості випадків гіперпластичних процесів ендометрія, пролікованих у Сумському регіоні в період 2011–2020 років. Проведено детальний аналіз даних анамнезу, клінічних проявів, а також морфологічних й імуногістохімічних характеристик. Виявлено взаємозв'язок між експресією естрогенових рецепторів альфа в епітелії та стромі ендометрія, а також між експресією естрогенових рецепторів альфа і циклооксигеназою-2 в ендометріальному епітелії, що свідчить про їх спільну роль у ініціації та прогресуванні гіперпластичних процесів, а також можливу подальшу пухлинну трансформацію.

Дана робота є першим дослідженням частоти алельних варіантів гена рецептора естрогену альфа за PvuII поліморфізмом у пацієнток з гіперпластичними процесами ендометрія, що проживають у Сумському регіоні України. Крім того, вперше було досліджено зв’язок поліморфізму PvuII гена рецептора естрогену альфа з гістологічними варіантами гіперпластичних процесів ендометрія, антропометричними показниками, віковими категоріями, даними анамнезу, супутньою патологією жінок з гіперпластичними процесами ендометрія, а також зі ступенем експресії естрогенових рецепторів альфа в епітеліальному та стромальному компонентах та циклооксигеназою-2.

Дисертаційна робота сприяє глибшому розумінню етіопатогенезу й молекулярних механізмів, які є основою гіперпластичних процесів ендометрія.

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків й рекомендацій сформульованих у дисертації. В роботі досліджено достатню кількість матеріалу. З метою досягнення поставлених завдань було обстежено

95 пацієнток віком від 29 до 73 років з діагнозом гіперпластичних процесів ендометрія (гіперплазія або поліпи ендометрія), що був гістологічно верифікований після хірургічного лікування, а саме – гістерорезектоскопії, на базі Сумського обласного клінічного онкологічного центру (Суми, Україна) протягом 2020-2022 років. Відповідно до патогістологічного заключення пацієнтки були поділені на групи. До І групи ввійшло 29 випадків з неатиповою гіперплазією ендометрія, до ІІ групи – 11 випадків із залозистими поліпами ендометрія, до ІІІ групи – 55 випадків із залозисто фіброзними поліпами ендометрія. Виконано морфологічні та імуногістохімічні дослідження експресії ERα та ЦОГ-2 в тканинах ендометрія з гіперпластичними процесами ендометрія.

З метою дослідження поліморфізму PvuII гена ESR1 також було набрано групу контролю, до якої ввійшло 80 жінок без гіперплазії ендометрія, які проходили профілактичні огляди на базі КНП «Клінічного перинатального центру Пресвятої Діви Марії» СМР та КНП «Клінічної лікарні №4» СМР (Суми, Україна) впродовж 2021-2023 років.

Наукові положення, висновки та методичні рекомендації дисертації аргументовано випливають із результатів дослідження, є достатньо обґрунтованими, повністю відповідають меті та завданням дисертації.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих роботах.

За темою дисертаційної роботи опубліковано 10 наукових праць: 4 статті, зокрема 3 статті у наукових виданнях України (2 статті у журналах категорії Б та 1 стаття у журналі категорії А, що включена до науково-метричної бази даних Scopus), 1 – в закордонному журналі, який індексується в науковометричній базі даних Scopus (Q3); 6 тез доповідей у матеріалах міжнародних та Всеукраїнських науково-практичних конференцій, 1 з яких індексується наукометричною базою даних Web of Science.

Структура і зміст дисертації.

Дисертація Циндренко Наталії Леонідівни оформлена згідно Наказу Міністерства освіти і науки України № 40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», викладена українською мовою на 164 сторінках друкованого тексту й складається з анотації (українською та англійською мовами), переліку публікацій (10 назв), змісту, переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів досліджень, розділу результатів власних досліджень, розділу аналізу та обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, додатків. Дисертаційна робота містить 32 рисунки, 17 таблиць, 2 додатки, 257 використаних літературних джерел.

У вступі Наталія Леонідівна обґрунтовує актуальність теми дослідження, вказує в межах яких НДР виконано дисертаційне дослідження та що саме робив автор особисто, формулює мету, задачі, вказує на наукову новизну та практичне значення результатів дослідження, приведені дані про публікації та апробацію результатів дисертації.

Розділ «Огляд літератури» складається з 4 підрозділів та присвячений відомостям про сучасні погляди на етіопатогенез, патоморфологію, класифікацію гіперпластичних процесів ендометрія, а також висвітлює роль естрогенових рецепторів, циклооксигенази-2 та однонуклеотидного поліморфізму PvuII гена рецептора естрогена альфа у розвитку гіперпластичних процесів ендометрія.

У **розділі 2 «Матеріали та методи** дослідження» міститься інформація про матеріали та методи дослідження. Викладено дизайн та інформаційну основу дослідження, а також широкий спектр сучасних методів дослідження, який включає морфологічні (забарвлення гематоксиліном та еозином, мікроскопічний аналіз будови тканин ендометрія), імуногістохімічні (вивчення експресії естрогенових рецепторів альфа та циклооксигенази-2), молекулярн-генетичні (дослідження поліморфізму PvuII гена рецептора есторгена альфа шляхом полімеразної ланцюгової реакції з наступним

аналізом довжини рестрикційних фрагментів (PCR-RFLP) та статистичний аналіз (параметричний t-критерій Стьюдента, однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA з поправкою за Бонферроні, χ^2 критерій Пірсона та коефіцієнт кореляції Спірмена). Всі розрахунки та графіки були зроблені за допомогою програмного пакету статистики SPSS Statistics 29.0 for Windows.

Результати власних досліджень автор у 3-му розділі починає викладати з епідеміологічної характеристики гіперпластичних процесів ендометрія у Сумському регіоні за період 2011-2020 років. За ходом розділу автор переходить до клінічної характеристики груп пацієнтів з даною патологією, патоморфологічної та імуногістохімічної (експресії естрогенових рецепторів альфа та циклооксигенази-2) характеристик тканин з гіперпластичними процесами ендометрія, результатів дослідження поліморфізму PvuII гена рецептора естрогена альфа при гіперпластичних процесах ендометрія.

У третьому розділі, навантаженому отриманими цифровими даними , є якісні інформативні діаграми та таблиці, які дозволяють легше розуміти наведені дані. Робота ілюстрована достатньою кількістю кольорових мікрофотографій.

У **розділі «Аналіз та узагальнення результатів власних досліджень»** автор кваліфіковано проводить аналіз отриманих результатів, порівнюючи їх з даними літератури, та оговорює їх.

6 висновків, що сформульовано дисертантом логічно витікають з отриманих результатів, відповідають меті та завданням дослідження. Практичні рекомендації мають значну цінність для покращення діагностики та вибору тактики лікування гіперпластичних процесів ендометрія.

Таким чином, автором виконано багатопланове дослідження на високому методичному рівні та на достатньому за кількістю матеріалу для отримання вірогідних даних. Усі висунуті наукові положення і практичні рекомендації, а також висновки, сформульовані дисертантом, логічно

витікають із отриманих результатів дослідження та достатньо аргументовані.

Практичне та теоретичне значення результатів дослідження.

Результати імуногістохімічного дослідження експресії естрогенових рецепторів альфа й циклооксигенази-2 можуть бути використані для ранньої діагностики, вибору тактики ведення та лікування гіперпластичних процесів ендометрія, а також для розробки ефективних методів профілактики та раннього виявлення раку ендометрія.

Поліморфізм PvuII гена рецептора естрогену альфа не є достовірним генетичним маркером для діагностики або прогнозування ризику гіперпластичних процесів ендометрія у пацієнток з Сумського регіону України. Це підкреслює важливість пошуку інших, можливо, більш ефективних генетичних маркерів для оцінки розвитку та прогресування гіперпластичних процесів ендометрія.

Отримані результати суттєво розширюють теоретичні уявлення про причини та механізми розвитку гіперпластичних процесів ендометрія, їх клінічні прояви і методи ранньої діагностики, допомагають краще зрозуміти молекулярні механізми, що лежать в їх основі, а також схильність до малігнізації.

Матеріали дисертаційного дослідження впроваджені в роботу морфологічних кафедр у навчальний та науковий процеси, а саме – кафедри патологічної анатомії Сумського державного університету, кафедри патологічної анатомії та судової медицини Полтавського державного медичного університету, кафедри патологічної анатомії Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова, кафедри патологічної анатомії з секційним курсом та судовою медициною Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, кафедри патологічної анатомії Харківського національного медичного університету. Також результати дисертаційної роботи впроваджені

у практичну діяльність лікарів-онкологів-гінекологів в КНП СОР «Сумський обласний клінічний онкологічний центр» та лікарів-акушер-гінекологів в КНП «Клінічний перинатальний центр Пресвятої Діви Марії» СМР.

Недоліки та зауваження до наукової роботи щодо її змісту та оформлення

При роботі з дисертацією виникли деякі зауваження та побажання, а також запитання, на які хотілося б одержати відповідь автора.

За текстом дисертації встановлена невелика кількість граматичних, технічних та стилістичних помилок (які не впливають на якість роботи).

У розділі «Результати власних досліджень» діаграми виконані у різному стилістичному оформленні. Також у цьому розділі деякі таблиці потребують деталізації.

У розділі «Аналіз та обговорення отриманих результатів» деякі положення потребують більш розширеного висвітлення. Так, на сторінці 105, де Ви говорите про те, що фактори ризику пов'язані з гіперпластичними процесами ендометрія, такі ж як і для раку тіла матки, доцільно було б назвати ці фактори ризику.

В процесі роботи над дисертацією виникли запитання, на які хочеться почути більш детальні відповіді:

1. Як Ви обстежували жінок контрольної групи?
2. Генетичні дослідження зазвичай проводять на зразках крові або біоптатах тканин. Який матеріал Ви використовували з метою дослідження поліморфізму PvuII гена рецептора естрогена альфа? Як Ви виконували його набір та зберігання?
3. У списку літератури всі джерела англомовні. Як Ви можете пояснити малу кількість джерел вітчизняних україномовних авторів?
4. Чим Ви можете пояснити різний стиль оформлення діаграм?
5. Який статистичний показник Ви використовували для оцінки різниці у розподілі генотипів у пацієнток із гіперпластичними процесами ендометрія і жінок контрольної групи, а також для дослідження асоціацій даного

поліморфізму та гістологічним варіантом гіперпластичних процесів ендометрія, віковими категоріями, даними анамнезу, супутньою патологією?

Зроблені зауваження не мають принципового характеру та не знижують наукової цінності виконаної автором роботи.

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці

Отримані в ході виконання дисертаційної роботи Циндренко Н. Л. дані, впроваджені в навчальний процес кафедр патологічної анатомії вищих навчальних медичних закладів України і рекомендовані при вивченні морфології та патологічних станів органів репродуктивної системи, в науково-дослідні заклади при проведенні імуногістохімічних та генетичних досліджень при діагностиці передпухлинних станів. Результати дисертаційної роботи рекомендовані для використання в практичній роботі лікарів-онкологів-гінекологів, лікарів-акушер-гінекологів, лікарів-патологоанатомів.

Відповідність дисертації вимогам, які висуваються до наукового ступеня доктора філософії

Дисертація Циндренко Наталії Леонідівни на тему «Морфогенетичні особливості гіперпластичних процесів ендометрія» є закінченою науковою роботою, яка містить нові науково обґрунтовані результати, що покликані вирішити актуальну наукову задачу, пов'язану з удосконаленням морфологічної та імуногістохімічної діагностики гіперпластичних процесів ендометрія, поглиблюють та розширюють наукові знання про генетичні фактори, які впливають на розвиток та прогресування гіперпластичних процесів ендометрія.

За актуальністю, новизною отриманих результатів дослідження, їх практичним значенням, об'ємом досліджень, обґрунтованістю наукових

положень, висновків та практичних рекомендацій, їх достовірністю та повнотою викладення в опублікованих працях, рівнем методичного вирішення поставлених завдань дисертаційна робота Циндренко Наталії Леонідівни на тему «Морфогенетичні особливості гіперпластичних процесів ендометрія», повністю відповідає Вимогам Постанови Кабінету Міністрів України № 44 від 12 січня 2022 р. про «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії» та Циндренко Наталія Леонідівна заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 – «Охорона здоров'я», за спеціальністю 222 – «Медицина».

Доктор медичних наук, професор,
завідувачка кафедри гістології, цитології,
ембріології та патологічної морфології
з курсом судової медицини
Одеського національного медичного
університету МОЗ України Варвара СИТНІКОВА

Підпис Варвари Ситнікової
ЗАСВІДЧУЮ
Вчений секретар Одеського національного медичного університету

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ * ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ * Ідент. код 02010801