

## РЕЦЕНЗІЯ

*доктора медичних наук, професора кафедри акушерства, гінекології та планування сім'ї Навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету,*

*професора **Нікітіної Ірини Миколаївни***

*на дисертаційну роботу здобувача ступеня доктора філософії в галузі знань  
22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»*

*Циндренко Наталії Леонідівни*

*на тему:*

*«Морфогенетичні особливості гіперпластичних процесів ендометрія»*

### **Актуальність теми дисертації.**

Актуальність вивчення гіперпластичних процесів ендометрія обумовлена їхньою важливою роллю в репродуктивному здоров'ї жінок та потенційною загрозою для розвитку злоякісних новоутворень. Гіперпластичні процеси ендометрія є поширеними гінекологічними захворюваннями, які викликають порушення менструального циклу, є причиною непліддя у жінок репродуктивного віку. Вони мають високий ризик прогресування в рак ендометрія. Останній є одним із найбільш поширених злоякісних гінекологічних захворювань у розвинених країнах. Своєчасне виявлення та адекватне лікування гіперпластичних процесів ендометрія можуть значно знизити цей ризик. Статистичних даних щодо захворюваності на гіперпластичні процеси ендометрія в Україні немає.

Гіперпластичні процеси ендометрія включають спектр морфологічних змін ендометрія і характеризуються збільшенням співвідношення ендометріальних залоз до стромы порівняно з нормальним проліферативним ендометрієм. Вони виникають на фоні хронічної гіперестрогенії при відносній прогестероновій недостатності. Вплив естрогену на клітину реалізується через його рецептор естрогену альфа. Останній кодується геном ESR1. Поліморфізм PvuII гена ESR1 (rs2234693) може змінювати активність гена ESR1. Різний вплив естрогенного ефекту, різні рівні експресії естрогенових рецепторів та генетична мінливість можуть відігравати ключову роль у пухлинній трансформації клітин.

Циклооксигеназа-2 перетворює арахідонову кислоту в цитоплазматичній мембрані на простагландин H<sub>2</sub> і, потім, на простагландин E<sub>2</sub>, таким чином регулюючи клітинну проліферацію, диференціацію та апоптоз через аутокринні і паракринні шляхи. Вона є індикатором пухлинної трансформації нормальних клітин.

Все це зумовило поставити цілком конкретну мету дисертаційної роботи, яка направлена на вивчення клініко-морфологічних та імуногістохімічних особливостей експресії естрогенових рецепторів альфа та циклооксигенази-2 при гіперпластичних процесах ендометрія, а також з'ясування ролі одонуклеотидного поліморфізму RvuII гена ESR1 у розвитку гіперпластичних процесів ендометрія. Відповідно до мети дисертанткою сформовано 6 завдань, які відповідають змісту та назві роботи і повністю реалізовані у процесі виконання. Таким чином, з огляду на вище згадане, проведені дослідження та отримані результати слід вважати актуальними та такими, що направлені на вирішення завдань теоретичної та практичної медицини.

### **Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами.**

Дисертаційна робота Циндренко Н. Л. 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 науково-дослідної 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 дисертантка була відповідальним виконавцем.

### **Біоетична експертиза дисертаційного дослідження.**

Дисертаційне дослідження «*Морфогенетичні особливості гіперпластичних процесів ендометрія*», виконане аспіранткою кафедри патологічної анатомії

Сумського державного університету Циндренко Наталією Леонідівною, було схвалене комісією з питань дотримання біоетики при проведенні експериментальних та клінічних досліджень Навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету (протокол № 10/12 від 08.12.2022 р.), яка ухвалила, що дане наукове дослідження відповідає всім Європейським та Українським етичним та правовим принципам, вимогам закону України «Про лікарські засоби», 1996, ст. 7, 8, 12, керівництву ICH GCP (2008 р.), GLP (2002 р.), відповідно до вимог та типових положень наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009р «Про затвердження порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і типового положення комісії з питань етики».

### **Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.**

Дисертаційне дослідження Циндренко Наталії Леонідівни виконано на високому методичному рівні з використанням комплексу сучасних методів дослідження, зокрема гістологічних, імуногістохімічних методик, а також генетичних методів, а саме - полімеразної ланцюгової реакції з наступним аналізом довжини рестрикційних фрагментів (PCR-RFLP), та статистичного аналізу цифрових даних. Основні наукові здобутки, методики дослідження, висновки та практичні рекомендації, сформульовані в дисертації, логічно впливають з одержаних результатів, і є достатньо обґрунтованими та статистично доведеними. Вони відповідають поставленій меті і завданням дослідження.

### **Наукова новизна результатів дослідження.**

У дисертаційній роботі вперше було проаналізовано дані про кількість випадків гіперпластичних процесів ендометрія, пролікованих у Сумському регіоні в період з 2011 по 2020 роки. Проведено всебічний аналіз анамнезу, клінічних проявів, морфологічних та імуногістохімічних характеристик гіперпластичних процесів ендометрія. Виявлено зв'язок між експресією естрогенових рецепторів

альфа в епітелії та стромі ендометрія, а також між експресією естрогенових рецепторів альфа та циклооксигеназою-2 в ендометріальному епітелії, що свідчить про їх спільну роль в ініціації та прогресуванні гіперпластичних процесів ендометрія, а також про можливу подальшу пухлинну трансформацію.

Вперше досліджено частоту алельних варіантів гена ESR1 за PvuII поліморфізмом у пацієток з гіперпластичними процесами ендометрія, які проживають у Сумському регіоні України, та проаналізовано його зв'язок з гістологічним варіантом гіперпластичних процесів ендометрія, антропометричними показниками, віковими категоріями, даними анамнезу, супутніми захворюваннями, а також зі ступенем експресії естрогенових рецепторів альфа в епітеліальному та стромальному компонентах та циклооксигеназою-2.

Дисертаційна робота поглиблює розуміння етіопатогенезу та молекулярних механізмів, що лежать в основі гіперпластичних процесів ендометрія.

### **Практичне значення отриманих результатів.**

Отримані дані значно поглиблюють теоретичні знання щодо причин і механізмів розвитку гіперпластичних процесів ендометрія, їх клінічних проявів та своєчасної діагностики. Вони допомагають у розумінні молекулярних механізмів, що лежать в основі гіперпластичних процесів ендометрія та механізмів їх малігнізації. Результати імуногістохімічної діагностики, зокрема експресії естрогенових рецепторів альфа та циклооксигенази-2, можуть бути застосовані для ранньої діагностики, вибору тактики ведення та лікування гіперпластичних процесів ендометрія, а також для розробки ефективних методів профілактики та ранньої діагностики раку ендометрія. Ці результати підкреслюють необхідність комплексного підходу до ведення жінок з суміжною гінекологічною та екстрагенітальною патологіями.

Поліморфізм PvuII гена ESR1 не є надійним генетичним маркером для діагностики гіперпластичних процесів ендометрія або оцінки ризику їх розвитку у пацієток у Сумському регіоні України. Це підкреслює необхідність пошуку інших

генетичних маркерів, які можуть бути більш ефективними у прогнозуванні розвитку та прогресуванні гіперпластичних процесів ендометрія.

Результати дисертаційної роботи впроваджені у навчальний та науковий процеси кафедр теоретичного та практичного спрямування, 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 та судово-медичної експертизи Харківського національного медичного університету.

Також матеріали дисертаційного дослідження 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.

**Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях, персональний внесок здобувача.**

Результати дисертації отримано та опрацьовано за безпосередньої участі здобувачки під керівництвом наукового керівника та опубліковано в повному обсязі. Сукупність усіх публікацій відображає викладені в дисертації результати дослідження, що відповідає вимогам присудження ступеня доктора філософії «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44. Матеріали дисертаційної роботи опубліковано у 10 наукових працях українською та англійською мовами. У цей перелік ввійшли 4 статті, зокрема 3 статті у періодичних наукових фахових виданнях України (2 статті у журналі категорії «Б» та 1 стаття у журналі категорії «А», що індексується наукометричною базою даних Scopus), 1 стаття у престижному закордонному журналі, що індексується у наукометричній базі даних

Scopus (Q3). Було опубліковано 6 тез доповідей у матеріалах Всеукраїнських та міжнародних науково-практичних конференцій. Увагу привертає і те, що наукові висновки дисертантки знайшли своє відображення в сторінках престижних наукових журналів, привертаючи увагу вчених та викликаючи загальний інтерес до важливої тематики.

### **Апробація одержаних результатів.**

Основні здобутки дисертаційної роботи були апробовані на конференціях (загалом 6) у вигляді доповідей та публікацій тез, а саме: Міжнародній науково-практичній конференції Biomedical Perspectives III (26-28.10.2021 р.; м. Суми, Україна), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Екстрена медична допомога в умовах війни (освіта, інновації, досвід)» (04.04.2023 р.; м. Суми, Україна), Міжнародній науково-практичній конференції «Особливості підготовки спеціалістів по збереженню та зміцненню здоров'я населення в надзвичайних ситуаціях глобального характеру» (09.06.2023 р.; м. Ужгород, Україна), 35-ому Європейському конгресі патології (09–13.09.2023 р.; м. Дублін, Ірландія), Науково-практичній конференції, присвяченій 30-річчю заснування Асоціації патологоанатомів України «Актуальні проблеми патологічної анатомії» (05-06.10.2023 р.; м. Київ, Україна), Міжнародній науково-практичній конференції Biomedical Perspectives IV (24-25.04.2024 р.; м. Суми, Україна). Важливо відмітити, що отримані результати були успішно апробовані на престижних конференціях як в Україні, так і за кордоном.

### **Структура та обсяг дисертації.**

Дисертація побудована за стандартним зразком, за обсягом і змістом відповідає вимогам, що висуваються до дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора філософії. Дисертаційна робота складається з анотацій українською та англійською мовами, переліку публікацій (10 найменувань), змісту, переліку умовних скорочень, вступу, розділу «Огляд літератури» (4 підрозділи), розділу «Матеріали та методи досліджень» (5 підрозділів), розділу «Результати власних



досліджень» (8 підрозділів), розділу «Аналіз та обговорення результатів дослідження», висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Дисертація містить 32 рисунка, 17 таблиць та 2 додатки, а перелік літературних джерел містить 257 найменувань. Текст дисертації як за змістом, так і редакційно, в цілому викладено та оформлено якісно. Слід визнати, дисертантці вдалося досконало проаналізувати літературні джерела. У цілому, в розділах власних досліджень авторка детально на високому методичному рівні наводить виявлені морфологічні зміни та імуногістохімічні характеристики, які кваліфіковано зіставляє. Робота ілюстрована достатньою кількістю якісних кольорових мікрофотографій, що підтверджують правоту основних положень, що висуваються дисертантом. Показником зрілості дисертантки є те, що вона у розділах власних досліджень наводить тільки дані, що отримані при виконанні дисертаційної роботи та не намагається робити висновки або припущення, логічно доводячи свої думки у фінальній частині кожного підрозділу. Аналіз результатів написано з високим професіоналізмом, що переконує в широкій обізнаності авторки в досліджуваній проблемі та вмінні аналізувати отримані дані. Таким чином, Циндренко Наталією Леонідівною виконано багатопланове дослідження на високому методичному рівні та на кількості матеріалу достатньому для отримання вірогідних даних. Назва роботи відповідає меті та основному змісту дисертації. Викладення основних положень за стилем та термінологією заслуговує позитивної оцінки.

**Оцінка мови та стилю дисертації. Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності.**

Дисертація написана академічною державною мовою чітко і зрозуміло, послідовно за формально-логічною структурою з дотриманням наукового стилю написання. Матеріали ілюстровані численними рисунками і таблицями. За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації не було виявлено ознак академічного плагіату, автоплагіату, фальсифікації (протокол перевірки роботи на плагіат системою StrikePlagiatism Sumy State University від 20.06.2024р.).

Запозичення, виявлені у роботі, оформлені коректно, і не мають ознак плагіату. Подані до захисту наукові досягнення є власними напрацюваннями аспірантки Циндренко Наталії Леонідівни.

### **Зауваження та рекомендації:**

Принципових недоліків щодо змісту, структури, обсягу, оформлення, науково-практичного значення та висновків, представлена робота не має, проте є окремі зауваження:

1. Текст дисертації містить поодинокі граматичні та технічні помилки тощо. Деякі речення потребують стилістичної корекції.

2. У списку літератури поодинокі зустрічаються застарілі джерела (більше 15 років), які бажано замінити на більш сучасні.

3. Враховуючи естрогензалежний характер гіперпластичних процесів ендометрія, було б цікаво перевірити рівні естрогенів у крові пацієнток з цією патологією.

Загалом зазначені зауваження не мають принципового значення та мають лише редакційний характер, тому не впливають на науковий рівень та практичну цінність даної дисертаційної роботи.

### **Запитання:**

У процесі рецензування дисертаційної роботи виникли наступні запитання для дискусії:

1. Чому Ви досліджували експресію саме естрогенових рецепторів альфа, а не бета?

2. Чому Ви сформували саме такі групи – група пацієнток з неатиповими гіперплазіями ендометрія, група із залозистими поліпами ендометрія та група із залозисто-фіброзними поліпами ендометрія?

3. Чому Ви обрали для імуногістохімічної діагностики саме циклооксигеназу-2?



Запитання не мають принципового характеру, не знижують наукової цінності виконаної автором роботи та мають лише дискутабельний характер.

### **Загальний висновок.**

Дисертаційна робота **Циндренко Наталії Леонідівни** на тему: «*Морфогенетичні особливості гіперпластичних процесів ендометрія*» є завершеною науковою роботою, що стосується актуальності завдання, методичних підходів, обсягу, обґрунтованості аналізу та інтерпретації отриманих даних, повного викладу принципів наукових положень, теоретичним та практичним значенням повністю відповідає вимогам Постанови Кабінету Міністрів України № 44 від 12 січня 2022 р. «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», а дисертантка у повному обсязі заслуговує присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

### **Рецензент:**

Професор кафедри акушерства, гінекології  
та планування сім'ї

Сумського державного університету,

д.мед.н., професор

Ірина НІКІТИНА

