

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора, професора кафедри патологічної анатомії Харківського національного медичного університету Гаргіна Віталія Віталійовича 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

Гіперплазія ендометрія є найпоширенішою патологією тіла матки у жінок дітородного віку, що проявляється нерівномірною неінвазивною проліферацією ендометріальних залоз із порушенням залозисто-стромального співвідношення порівняно з ендометрієм проліферативного типу, з його функціональними порушеннями і морфологічними змінами. Гіперплазія ендометрія становить 15-40% усієї гінекологічної патології, що обумовлює наявність широкого спектру публікацій, які аналізують етіопатогенетичні шляхи формування гіперпластичних змін тканини ендометрію, що порушують циклічну біотрансформацію та чутливість слизової оболонки матки. Зокрема, відомо, що при естроген-залежному пухлиноутворенні ендометрій демонструє неконтрольовану проліферацію при тривалому впливі естрогену без прогестеронового захисту, що веде до гіперплазії (у тому числі і атипової) ендометрія. На тлі негативного демографічного балансу в Україні, високої частоти патологічних процесів у жінок репродуктивного віку, дослідження особливостей морфогенезу тканинної перебудови та взаємовідносин з запальними процесами, дисгормональними порушеннями, генетичними особливостями мають не тільки практичний та академічний інтерес, але й набувають високе

соціальне значення. Таким чином, на тлі сформованого в Україні достатньо низького рівня репродуктивного здоров'я жіночого населення, роботи присвячені дослідженню клініко-морфологічних та імуногістохімічних особливостей гіпрепластичних процесів ендометрію, їх генетичного поліморфізму слід віднести до надзвичайно актуальних та важливих для сучасної України. 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 відповідно до плану наукових досліджень Сумського державного університету та є складовою частиною науково-дослідних робіт кафедри патологічної анатомії Навчально-наукового медичного інституту № 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 та виконувала розділи дослідження щодо вивчення морфологічних та імуногістохімічних особливостей тканини матки.

Наукова новизна дослідження та одержаних результатів

На підставі аналізу даних щодо кількості пролікованих випадків гіперплазії ендометрію у Сумському регіоні вперше встановлено, що найбільша кількість протягом цього періоду спостерігалася в 2016 році, найменша - у 2020 році; встановлено, що у старших вікових групах виявлене переважання локальних форм гіпрепластичних процесів ендометрія з фіброзним компонентом.

Вперше доведено зростання кількості безсимптомного перебігу гіперпластичних процесів ендометрія, при тому, що близько третини їх випадків мають рецидивуючий перебіг, а ще в третині випадків гіперпластичні процеси ендометрія поєднуються із супутніми гіперпроліферативними захворюваннями. Доведено, що у половині випадків це супроводжується підвищенням індексу маси тіла або ожирінням (у 51% випадків), а ще у третині випадків спостерігається поєднана соматична патологія.

Вперше доведено, що гіперпластичні процеси ендометрія характеризуються варіабельністю експресії естрогенових рецепторів альфа та циклооксигенази-2, при чому ці показники не залежать від антропометричних даних жінок. Важливим є доказ взаємозв'язку між естрогеновими рецепторами в епітелії та стромі ендометрія, а також між естрогеновими рецепторами та циклооксигеназою-2 в ендометріальному епітелії.

Вперше показано, що у жінок Сумського регіону як з гіперпластичними процесами ендометрія, так й без гіперпластичних процесів ендометрія відсутня різниця у розподілі генотипів T/T, T/C, C/C за RvuII поліморфізмом гена ESR1 та немає залежності між варіантом генотипу за вивченим поліморфізмом і гістологічним варіантом гіперпластичних процесів ендометрія, антропометричними показниками, віковими групами, даними анамнезу, супутньою генітальною та екстрагенітальною патологіями.

Практичне та теоретичне значення результатів дослідження.

Біопсія ендометрію займає одне з найбільших місць за обсягом у роботі патологоанатома, тому результати дисертації безумовно мають практичну цінність для патологоанатомічної служби, при цьому матеріали дисертаційної роботи дозволяють покращити діагностичні заходи патологічних процесів жіночої статеві системи, зокрема гіперпластичних процесів в ендометрії, що дає підстави для розробки профілактичних заходів

стосовно цих процесів, неопластичної трансформації жіночої статеві системи в цілому. Результати імуногістохімічної діагностики експресії ER α та ЦОГ-2 можуть бути використані при виборі тактики ведення та лікування гіперпластичних процесів в ендометрії. Поліморфізм PvuII гена ESR1 може бути використаний як надійний генетичний маркер для діагностики гіперпластичних процесів к ендометрії або для визначення ризику їх розвитку.

Крім того, результати роботи можуть бути використані для визначення ризику рецидивів та прогресування гіперпластичних процесів ендометрія на підставі імуногістохімічного дослідження рівнів експресії естрогенових рецепторів альфа та циклооксигенази-2, перш за все у жінок із наявністю факторів ризику та обтяженим спадковим родинним анамнезом.

Результати дослідження можуть бути використані для розробки індивідуалізованих лікувальних стратегій, що дозволить вибрати найбільш ефективний підхід до лікування на основі біологічних маркерів.

Матеріали дисертаційного дослідження впроваджені в навчальних та науковий процес кафедр вищих навчальних закладів України, 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. Крім того, результати 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.

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

В цілому дисертація оформлена за традиційною побудовою у відповідності з вимогами щодо дисертаційних робіт та містить вступ, аналітичний огляд літератури, розділ «Матеріали та методи досліджень», розділ власних досліджень, розділ присвячений аналізу і узагальненню результатів досліджень, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел, додатки.

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» займає 21 сторінку тексту, складається з 4 підрозділів та присвячений відомостям щодо етіопатогенезу та патоморфології гіперпластичних процесів ендометрія, термінології, класифікації, клінічні проявів. Автор наводить дані щодо ролі естрогенових рецепторів, циклооксигенази-2у та однонуклеотидного поліморфізму PvuII гена ESR у розвитку гіперпластичних процесів. Що особливо важливо, протягом усього розділу автор звертає увагу на зміни, які можуть сприяти неопластичній трансформації. Не зважаючи на ґрунтовний аналіз, автор, на жаль не закінчила цей підрозділ резюме, яке б зробило наголос на не вирішених проблемах морфологічної діагностики патологічних процесів ендометрію.

У розділі 2 «Матеріали та методи дослідження» на 8 сторінках міститься інформація про матеріал та методи дослідження з детальним описом пацієток, їх обстеження, шляхів набору матеріалу, імуногістохімічне та генетичне дослідження, що надало можливість автору отримати якісні та кількісні дані, що стали основою для подальшої побудови взаємопов'язаних ланок тканинної трансформації органу,

формування рекомендацій щодо визначення прогностичних чинників та профілактичних заходів.

Результати власних досліджень автор у 3му розділі починає викладати з опису епідеміологічної характеристики гіперпластичних процесів ендометрія у Сумському регіоні за період 2011-2020 років, які свідчать про зростання частоти даної патології у місті Суми.

Далі авторка надає клінічну характеристику груп пацієнтів з гіперпластичними процесами ендометрія з аналізом віку, ваги, характеру оваріально-менструального циклу, анамнестичних даних, екстрагенітальної патології, шкідливих звичок. На підставі наведених даних автор визначає збільшення кількості випадків безсимптомного перебігу гіперпластичних процесів ендометрія.

Третій підрозділ присвячено патоморфологічній характеристиці тканин з гіперпластичними процесами ендометрія, де автор описує їх гістологічні варіанти, приділяє увагу інфільтрації клітин імунного походження.

У наступних двох підрозділах автор описує особливості варіабельності характеру експресії естрогенових рецепторів та циклооксигенази-2 у клітинах епітелію та стромі, наводить їх обраховані кількісні показники, а у шостому зіставляє отримані данні з антропометричними показниками.

Сьомий підрозділ присвячено дослідженню поліморфізму RvuII гена ESR1 при гіперпластичних процесах ендометрія, зіставленню взаємозв'язку поліморфізму генотипу з морфологічною картиною, віком, антропометричними даними, гінекологічним статусом, віком настання менархе, екстрагенітальною патологією.

Завершується ця глава визначенням зв'язку рівня експресії естрогенових рецепторів альфа та циклооксигенази-2 залежно від генотипу за поліморфізмом RvuII гена ESR1 при гіперпластичних процесах ендометрія.

В цілому, в підрозділах власних досліджень автор детально на високому методичному рівні приводе виявлені морфологічні зміни та надає цифрові дані морфологічних показників, які кваліфіковано зіставляє. Робота ілюстрована достатньою кількістю кольорових мікрофотографій, таблицями та діаграмами, що підтверджують правоту основних положень, що висувуються дисертантом.

Власно у розділі «Аналіз та обговорення результатів власних досліджень» автор кваліфіковано проводить аналіз отриманих результатів, порівнюючи їх з даними літератури, та оговорює їх. Слід підкреслити відповідальність автора в інтерпретації отриманих результатів, розуміння, що отримані дані навіть за відсутності достовірної різниці між групами або взаємозв'язку між досліджуваними показниками будуть використані для подальших досліджень спрямованих на покращення здоров'я жінок, їх репродуктивного статусу, розробки заходів попередження виникнення пухлинних процесів.

6 висновків, які сформульовано дисертантом логічно витікають з отриманих результатів, відповідають меті та завданням дослідження. Практичні рекомендації являють собою цінний посібник для лікарів різних фахів.

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.

Основна частина дисертації викладена на 122 сторінках комп'ютерного тексту й складається з анотації, переліку публікацій здобувача, вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, результатів власних досліджень (8 підрозділів), аналізу та обговорення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій,

списку використаних джерел, а також додатків. Робота містить 32 рисунки, 17 таблиць, 2 додатки, 257 використаних літературних джерел які наведені у порядку згадування за текстом. Загальний обсяг роботи – 164 сторінки.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях

За результатами дисертаційної роботи опубліковано 10 наукових праць: 4 статті, зокрема 2 статті у періодичних наукових фахових виданнях, що індексуються наукометричною базою даних Scopus, 6 тез доповідей у матеріалах міжнародних та Всеукраїнських науково-практичних конференцій, одні з яких індексуються наукометричною базою даних Web of Science.

Апробація результатів дисертації

Основні положення та результати роботи широко висвітлені на українських та міжнародних наукових форумах, а саме, на: 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).

Недоліки та зауваження до наукової роботи щодо її змісту та оформлення

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

За текстом дисертації встановлена не велика кількість стилістичних помилок (які не впливають на якість роботи).

У анотації та вступі присутня інформація щодо відомих факторів сприяння розвитку гіперпластичних процесів ендометрію, що, на нашу думку у цих підрозділах є не зовсім доречним. У той же час більш детальна інформація наведена у висновках роботи мала би суттєво підвищити інтерес до роботи, якщо була би широко представлена в анотації.

Робота має безумовну практичну значущість, тому на нашу думку більш влучним формування мети полягало би у такій трактовці: підвищення якості діагностики гіперпластичних процесів ендометрію шляхом дослідження клінічних та морфогенетичних властивостей з визначенням ролі естрогену-альфа, циклооксигенази-2 та однонуклеотидного поліморфізму RvuII гена ESR1.

Деякі аббревіатури відсутні у переліку скорочень, зокрема ЦОГ-2.

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

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

1. За Вашими даними пік їх захворюваності припадав на 2016 рік при спостереженнях протягом 2011-2020 років. Ви вказуєте, що зниження поширеності у 2020 році може бути пов'язаним з пандемією ковіда та зменшенням звертань жінок до гінекологів. Яка Ваша думка щодо можливої динаміки цих показників у найближче майбутнє?
2. Ви досліджували анамнестичні дані, проводили генетичні дослідження. На підставі отриманих даних, чи є можливість виділити групи ризику з погляду на наявність пухлинних процесів у родичів жінки? На що саме слід звернути увагу, з Вашої точки зору у подальших наукових пошуках?

3. Чим Ви пояснюєте синергізм експресії ER і COX2, що спостерігається при гіперпластичних процесах ендометрія, враховуючи їх варіабельність та у чому полягає їх потенційна роль у подальшій пухлинній трансформації?

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці

Отримані в ході виконання дисертаційної роботи Циндренко Н.Л. дані, мають бути широко впроваджені в учбовий процес кафедр біології, гістології, патологічної анатомії, гінекології, онкології вищих навчальних медичних закладів України при вивченні морфології та патологічних станів органів статевої системи, науково-дослідними закладами при проведенні досліджень тканинної трансформації матки. Від автора дисертаційної роботи слід очікувати розповсюдження наукових ідей, викладених у дисертації, шляхом додаткової розсилки методичних рекомендацій за результатами виконаної роботи.

Відповідність дисертації вимогам, які висувуються до наукового ступеня доктора філософії.

За актуальністю, сучасним методичним рівнем виконання, новизною і практичним значенням отриманих результатів, обґрунтованістю наукових положень і висновків, їхньою достовірністю та повнотою викладу в опублікованих працях, дисертаційна робота Циндренко Наталії Леонідівни на тему «Морфогенетичні особливості гіперпластичних процесів ендометрія» вирішує актуальне завдання, а саме підвищення якості діагностики гіперпластичних процесів ендометрію шляхом встановлення їх етіопатогенезу та морфогенетичних особливостей для подальшої розробки нових підходів до діагностики та лікування цієї патології, що повністю відповідає Вимогам Постанови Кабінету Міністрів України № 44 від 12 січня 2022 р. «Порядок присудження ступеня доктора філософії та

скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», а дисертантка заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 – «Охорона здоров'я», за спеціальністю 222 – «Медицина».

Доктор медичних наук, професор,
професор кафедри патологічної анатомії
Харківського національного
медичного університету МОЗ України
Гаргін Віталій Віталійович
