

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу

КАРТАШОВОЇ МАРИНИ ОЛЕСАНДРІВНИ «Діагностика та лікування гіперпроліферативних процесів ендометрія у хворих з мікросателітною нестабільністю та метилуванням гена ESR», представлену на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія

Актуальність теми

Здоров'я жінки – необхідна умова демографічних параметрів сучасного суспільства, збереження його соціально-економічного потенціалу.

Тривале зниження індексу здоров'я населення, погіршення екологічної ситуації, збільшення психологічних навантажень істотно впливають на стан здоров'я жінок, призводячи до порушення овуляції з дефіцитом прогестерону і відносною гіперестрогенією, що у свою чергу, призводить до зростання числа жінок з гіперплазією ендометрія, передраком і раком ендометрія в перименопаузальному періоді.

Аналіз стану проблеми показує, що в перспективі не можна чекати істотних зрушень у зниженні захворюваності тільки за рахунок вдосконалення методів лікування. У зв'язку з цим, питання етіології, патогенезу, уточнювального діагнозу, диференціальної діагностики гіперпроліферативних процесів ендометрія викликають постійний інтерес з різних позицій вивчення проблеми.

Визначення наявності метилування гена ESR і мікросателітної нестабільності (microsatellite instability - MSI) різних локусів геному є перспективним і все ще маловивченим напрямом в дослідженні патології ендометрія на молекулярному рівні. Наявність або відсутність таких прогностичних чинників, як метилування гена ESR і MSI дасть можливість індивідуалізувати підходи до методів лікування (гормонотерапія, абляція

ендометрія, гістеректомія та ін.), виробити нові алгоритми лікування хворих з патологією ендометрія, оцінити ефективність і доцільність різних методів терапії, а також визначити вірогідність подальшого розвитку процесу.

У цьому контексті актуальність роботи Карташової М.О. «Діагностика та лікування гіперпроліферативних процесів ендометрія у хворих з мікросателітною нестабільністю та метилуванням гену ESR» є очевидною, присвяченій вирішенню нагальної медико-соціальної проблеми.

Актуальність та науково-практичну значущість дисертації підкреслює її зв'язок із плановою науково-дослідною роботою кафедри акушерства та гінекології №1 Харківського національного медичного університету «Сучасні аспекти репродуктивного здоров'я жінки у різні вікові періоди життя» (№ ДР 0111U001391).

Методики досліджень, за допомогою яких виконано дисертацію, є об'єктивними, високоінформативними та адекватними меті і задачам дослідження.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність і новизна

Представлена робота є комплексним клініко-лабораторним дослідженням, в якому для вирішення поставлених задач обстежено 210 жінок, віком від 32 до 69 років. Хворі, які мають метилування гену ESR та/або фенотип MSI+, склали основну групу (73 пацієнтки – 34,7%), а без наявності даних генетичних порушень – групу порівняння (137 жінок – 65,3%). Незважаючи на достатньо великий обсяг матеріалу, дисертант вдало структурно розподілив матеріал, в якому логічно розв'язуються поставлені мета та задачі. Цифровий матеріал, що отримали в результаті дослідження, оброблений загальноприйнятими методами варіаційної статистики з використанням непараметричного критерію χ^2 і програми Statistica 6.0.

Наукова новизна роботи

Автором роботи для прогнозування перебігу, ризику рецидиву або прогресії захворювання, проведена оцінка молекулярно-біологічних факторів і фенотипічних особливостей у жінок з поліпами та гіперплазією ендометрія. Отримали подальший розвиток у проведенні оцінки органозберігаючих методів лікування у хворих різних вікових періодів з урахуванням молекулярно-біологічних факторів: наявності метилування гена ESR і MSI; у вивченні впливу метилування гена ESR і мікросателітної нестабільності генома (MSI) у розвитку рецидиву неатипової GE і визначена роль даних порушень як патогенетичних. Отримали подальший розвиток докази патогенетичної ролі мікросателітної нестабільності генома (MSI) і метилування гена ESR у розвитку атипової GE (АГЕ).

Практичне значення роботи

Практичне значення полягає в тому, що на підставі молекулярно-біологічних факторів – наявності метилування гена ESR і MSI, встановлено алгоритми лікування хворих з гіперпроліферативними процесами ендометрія.

В залежності від епігенетичних порушень гена ESR і мікросателітної нестабільності генома, розроблено новий метод діагностики ризику прогресії гіперпроліферативних процесів ендометрія.

Показано, що при діагностуванні фенотипу MSI + і метилування гена ESR, використання органозберігаючих методів лікування у хворих з АГЕ не є обґрунтованим.

Встановлено, що визначення даних молекулярно-біологічних показників для індивідуалізації тактики лікування є бажаним при достовірній кореляції наявності метилування гена ESR і MSI з особливостями фенотипу пацієнток.

У пацієнток з GE, залежно від вікового періоду хворих (репродуктивного, перименопаузального та менопаузального) і наявності

MSI та метилування гена ESR, визначена клінічна ефективність гормонотерапії.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих роботах

За темою дисертації опубліковано 10 статей, з них 7 у наукових журналах та збірниках наукових праць, затверджених МОН України, 1 стаття в збірнику наукових праць, 2 міжнародні статті; 5 тез у матеріалах конференцій та з'їздів; 1 патент на корисну модель.

Результати дослідження широко впроваджено у роботу закладів практичної охорони здоров'я: Харківського обласного клінічного перинатального центру (ХОКПЦ), Харківського обласного клінічного онкологічного центру (ХОКОЦ), КЗОЗ «Харківський міський пологовий будинок №3», жіночої консультації КЗОЗ «Харківської міської поліклініки № 20». Крім того результати дисертаційної роботи широко представлені науковій спільноті у вигляді доповідей на наукових форумах - з'їздах, конгресах та науково-практичних конференціях різного рівня.

Оцінка змісту роботи, її завершеності, висновків та рекомендацій

За обсягом і структурою дисертаційна робота Карташової М.О. цілком відповідає чинним вимогам, викладена російською мовою на 179 сторінках, написана за загальноприйнятим планом і складається із вступу, де окреслено актуальність роботи, сформульовано мету і завдання дослідження, представлено теоретичну і практичну значущість одержаних результатів, огляду літератури, розділу, у якому викладено матеріали та методи дослідження, розділів власних досліджень, обговорення отриманих результатів, висновків, алгоритмів лікування, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури, що містить 241 найменувань (130 вітчизняних і 111 зарубіжних публікацій).

У вступі обґрунтовані актуальність та важливість теми, що розроблялася здобувачем, сформульовані встановлені задачі, вирішення яких привело до виконання поставленої мети.

Розділ I являє собою огляд сучасної літератури, присвячений проблемам гіперпроліферативних процесів ендометрія на сучасному етапі, методам діагностики, профілактики та лікування жінок з даною патологією. Відбір літератури здійснений на сучасному рівні, терміни видання переважної більшості оброблених джерел не перевищують 10 років.

У II розділі автор дає характеристику клінічному матеріалу. Усього автором було обстежено 210 жінок, віком від 34 до 69 років, серед яких 80 пацієнток з неатиповою ГЕ, 69 – з АГЕ, у 61 пацієнтки було виявлено поліп ендометрія. Жінки були розподілені на наступні групи: перша (I) група порівняння - 137 жінок, які не мали генетичної патології; друга (II) основна група - 73 жінки, у яких була визначена наявність MSI і/або метилування гену ESR.

Наведені також усі використані методики дослідження та статичної обробки отриманих результатів, які підтверджують їх достовірність.

У III розділі подано результати дисертаційної роботи, які присвячені вивченню та оцінці можливого взаємозв'язку ендокринно-обмінних змін в організмі жінок з порушенням генетичних і епігенетичних механізмів регуляції експресії геному, зокрема наявності MSI та метилування гену ESR. Гормонозалежними патогенетичними варіантами гіперпластичних процесів обрані наступні: менструальна функція, дітородна функція, ожиріння, гіпертонічна хвороба та цукровий діабет.

У IV розділі представлені результати вивчення ефективності різних методів лікування у хворих з поліпами та гіперплазією ендометрія в залежності від наявності MSI та метилування гена ESR.

У V розділі аналіз й узагальнення результатів дослідження представлено аналіз отриманих результатів з урахуванням сформульованих у роботі завдань. Автор послідовно доводить, що розроблений ним підхід є тим

напрямок, який дозволяє суттєво підвищити ефективність профілактики та дозволить індивідуалізувати підхід до лікування хворих з гіперпроліферативними процесами ендометрія.

Усі отримані результати автор узагальнює та дає їм аналітичну оцінку, демонструючи глибоке розуміння проблеми.

Висновки та практичні рекомендації закономірно витікають із наведених результатів досліджень. Дисертація написана грамотно, літературною мовою.

Автореферат побудований згідно вимог МОН України і повністю відображає отримані результати дослідження.

Дисертація є закінченим дослідженням, в якому повною мірою досягнута поставлена мета. Разом з тим вона має великі перспективи продовження.

Зауваження до дисертації

Дисертаційна робота написана грамотно, у науковому стилі. Суттєвих недоліків у поданих матеріалах не виявлено, але є ряд зауважень, які не знижують цінності дисертації в цілому й не впливають на загальну позитивну оцінку. При розгляді огляду літератури до недоліків слід віднести окремі стилістично невдалі вирази, хоч вони й не порушують смислову єдність тексту.

Висловлені зауваження та окремі недоліки при викладенні матеріалу не впливають на позитивну оцінку дисертаційної роботи.

При рецензуванні роботи виникло декілька питань:

1. Який основний метод лікування Ви пропонуєте при виявленні у жінки в перименопаузі наявності MSI та метилування гену ESR?
2. Чи можлива «мікросателітна нестабільність» генома бути основою для прогностичної оцінки ефективності діагностично-лікувальних заходів відносно іншої гінекологічної патології?

Висновок

Дисертаційна робота Карташової Марини Олександрівни «Діагностика та лікування гіперпроліферативних процесів ендометрія у хворих з мікросателітною нестабільністю та метилуванням гену ESR», є завершеною самостійною роботою, що має велике науково-практичне значення в з'ясуванні нових ланок патогенезу гіперпроліферативних процесів ендометрія, а також обґрунтуванні оптимальних методів їх корекції. За своєю новизною, теоретичним і практичним значенням робота цілком відповідає п.11 "Порядку присудження наукових ступенів та присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника", затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року № 567, а її автор Карташова Марина Олександрівна заслуговує на присвоєння наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія.

Офіційний опонент
завідувач кафедри
акушерства та гінекології №1
Харківської медичної академії
післядипломної освіти МОЗ України
доктор медичних наук, професор

