

## **Відгук**

**офіційного опонента доктора медичних наук, професора**

**Гладчука Ігоря Зіновійовича**

**на дисертаційну роботу Карташової Марини Олександрівни**

**“Діагностика та лікування гіперпроліферативних процесів  
ендометрія у хворих з мікросателітною нестабільністю та  
метилуванням гена ESR”, яку представлено на здобуття**

**наукового ступеня кандидата медичних наук**

**за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія**

**Актуальність обраної теми дисертації.** Гіперпроліферативні процеси ендометрія відіграють провідну роль в структурі захворюваності жіночого населення не лише України, але і всього світу. Поширеність цієї патології, а також високий онкологічний ризик, особливо атипових форм, підвищує актуальність прицільного вивчення гіперпластичних процесів .

Із зростанням в жіночій популяції поширеності ожиріння, зниженням дітородної функції (ановуляція, ендокринне безпліддя), збільшенням частоти пізньої менопаузи, а також цукрового діабету, створюються умови, які впливають на високу частоту гормонально-залежних пухлин жіночої репродуктивної системи .

Для діагностики патологічних процесів в ендометрії, вибору методу лікування і визначення подальшого прогнозу нині використовується в основному ультразвуковий, ендоскопічний і гістологічний методи дослідження. Проте розбіжності думок патологоанатомів при оцінці атипової гіперплазії ендометрія (АГЕ) і раку ендометрія (РЕ) складає 11-25% випадків. У зв'язку з цим, пошуки більш достовірних діагностичних критеріїв тривають .

Одним із завдань сучасної науки є пошук генетичних маркерів захворювань, які дозволять не лише розпізнавати процес, але і виявляти пацієнток, схильних до виникнення новоутворень.

Перспективним і все ще маловивченим напрямом в дослідженні патології ендометрія на молекулярному рівні являється визначення наявності метилування гена ESR і мікросателітної нестабільності (microsatellite instability - MSI) різних локусів геному. Визначення метилування гена ESR і MSI дозволить встановити фактори ризику розвитку у жінок з певним фенотипом різної патології ендометрія (гіперплазія, поліпи та ін.): 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 малігнізації процесу.

У зв'язку з цим, обрана М.О.Карташовою тема вивчення молекулярно-генетичних механізмів гіперпластичних процесів ендометрія є актуальною, оскільки дозволить науково обґрунтувати чинники ризику розвитку патологічних процесів ендометрія, та індивідуалізувати підходи до формування лікувальної тактики і профілактики захворювання.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами та дослідженнями.**

Обраний напрямок дослідження пов'язаний з науковою діяльністю й входить до тематичного плану Харківського національного медичного університету як фрагмент науково-дослідної роботи кафедри акушерства і гінекології №1 "Сучасні аспекти репродуктивного здоров'я жінки у різni віковi періоди життя", № держреєстрації: 0111U001391

## **Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків, рекомендацій.**

Вірогідність і обґрунтованість наукових положень і висновків дисертаційної роботи визначається достатнім за обсягом матеріалом та використанням сучасних і адекватно обраних методів дослідження і статистики. Обстежено 210 жінок з гіперпроліферативними процесами ендометрія, серед яких основну групу, з наявністю метилування гена ESR та/або фенотипу MSI+, склали 73 пацієнтки, а групу порівняння – 137 жінок.

**Наукова новизна роботи** полягає в тому, що автором проведена комплексна оцінка молекулярно-біологічних факторів і фенотипічних особливостей у хворих з поліпами та гіперплазією ендометрія, що дозволяє прогнозувати перебіг, ризик рецидиву або прогресування захворювання. Показано вплив метилування гена ESR і мікросателітної нестабільності генома (MSI) у розвитку рецидиву ГЕ без атипії та визначена роль даних порушень як патогенетичних. Доповнені наукові дані про патогенетичну роль мікросателітної нестабільності генома (MSI) і метилування гена ESR у розвитку атипової ГЕ. Уточнені наукові дані про вплив фенотипічних особливостей жінок на розвиток гіперпластичних процесів в ендометрії за допомогою їх кореляції з розвитком епігенетичних порушень гена ESR і мікросателітної нестабільності генома та про можливість використання молекулярно-біологічних факторів – наявності метилування гена ESR і MSI, у доцільності застосування органозберігаючих методів лікування у хворих різних вікових періодів.

## **Практична значущість виконаної роботи.**

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

Розроблено новий метод діагностики ризику прогресії гіперпроліферативних процесів ендометрія в залежності від епігенетичних порушень гена ESR і мікросателітної нестабільності генома (Патент України №55887 від 27.12.2010 р.).

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

Встановлено особливості фенотипу пацієнтів, з якими є достовірна кореляція наявності метилування гена ESR і MSI, що вимагає визначення даних молекулярно-біологічних показників для індивідуалізації тактики лікування.

Визначена клінічна ефективність гормонотерапії у пацієнтів з ГЕ залежно від вікового періоду хворих (репродуктивного, перименопаузального та менопаузального) і наявності MSI та метилування гена ESR.

Результати дослідження впроваджені в роботу Харківського обласного клінічного перинатального центру (ХОКПЦ), Харківського обласного клінічного онкологічного центру (ХОКОЦ), жіночої консультації КЗОЗ «Харківської міської поліклініки № 20», КЗОЗ «Харківський міський пологовий будинок №3».

#### **Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих наукових працях.**

Матеріали дисертації повністю висвітлено у фахових виданнях, вони доповідались на конгресах, науково-практичних конференціях, засіданнях наукового медичного товариства. За темою дисертації опубліковано 16 наукових праць, з них 7 статей 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.

#### **Оцінка змісту роботи, її завершеності, висновків та рекомендацій.**

За обсягом і структурою дисертаційна робота М.О.Карташової відповідає вимогам, які ставляться до дисертаційних робіт, і побудована за традиційним планом.

У **вступі** автор обґрунтувала доцільність обраного напрямку досліджень, актуальність теми, визначила мету і задачі дослідження, наукову новизну, зв'язок з науковими програмами, теоретичне та практичне значення отриманих результатів, особистий внесок здобувача в розробку наукових результатів, а також представила дані про апробацію результатів та наявність публікацій, патенту, авторського свідоцтва, нововведення.

**Огляд літератури** написаний відповідно до теми дисертації, викладений доступно, з аналізом опрацьованої літератури, що дозволило автору обґрунтувати напрямок та доцільність проведення досліджень, представлених у дисертації.

У **розділі**, який присвячено **матеріалам і методам дослідження**, представлено дані щодо розподілу хворих, які увійшли в дослідження, дисертант дає характеристику групам досліджуваних хворих, докладно описує методики дослідження. Структура розділу загальноприйнята, логічна. Розділ завершується описанням застосованих у роботі методів статистичної обробки отриманих результатів.

Власні дослідження викладено в трьох розділах. У **третьому розділі** автором проведено вивчення можливого впливу ендокринно-обмінних змін в організмі жінок на порушення генетичних і епігенетичних механізмів регуляції експресії геному, зокрема наявності MSI та метилування гена ESR. В якості ознак гормонозалежного патогенетичного варіанту гіперпластичних процесів обрані наступні: менструальна та дітородна функції; ожиріння; гіпертонічна хвороба та цукровий діабет.

У четвертому розділі у всіх хворих були вивчені безпосередні результати лікування, які проводилися згідно з наказом №676 від 31.12.2004р. МОЗ України. При мінімальному терміні спостереження 36 міс, критеріями оцінки ефективності лікування були - тривалість безрецидивного періоду і частота виникнення рецидиву.

У п'ятому розділі представлено аналіз і узагальнення отриманих результатів. Автор послідовно доводить, що урахування патогенетичних факторів: епігенетичного порушення гена ESR і мікросателітної нестабільності генома, дозволить індивідуалізувати підхід до лікування хворих з гіперпроліферативними процесами ендометрія .

**Висновки та практичні рекомендації**, які завершують дисертацію, логічно випливають з проведених досліджень, вони достовірні, обґрунтовані і сформульовані достатньо чітко.

Робота написана грамотно, легко читається і сприймається, добре ілюстрована, окремі її розділи пов'язані один з одним.

Принципових зауважень як до змісту, так і до самої дисертації та її оформлення немає. У той же час, поряд з вищевикладеним, у дисертації мають місце незначні описки, стилістичні помилки, які не впливають на суть та наукову цінність роботи. Звертає на себе увагу зайва деталізація опису методів дослідження, що може бути скорочено по відношенню до всіх відомих методів.

Слід підкреслити, що наведені зауваження не мають принципового значення та ні в якій мірі не впливають на основні позитивні характеристики роботи - її актуальність, теоретичну й практичну значимість.

Автореферат за змістом відповідає дисертаційній роботі.

При рецензуванні дисертаційної роботи виникли деякі запитання:

1. Чи спостерігалися рецидиви захворювання після застосування аблляції ендометрія у жінок з неатиповою ГЕ?

2. Як Ви вважаєте, що є первинним у генезі розвитку гіперпроліферації ендометрія: гормонально-метаболічні порушення у жінок з ожирінням, цукровим діабетом та безпліддям, чи наявність метилування гена ESR?

### **Висновок.**

Дисертаційна робота Карташової Марини Олександровни "Діагностика та лікування гіперпроліферативних процесів ендометрія у хворих з мікросателітною нестабільністю та метилуванням гена ESR" є завершеною самостійною науковою працею, яка за свою актуальністю, науковою новизною, теоретичним та практичним значенням цілком відповідає вимогам п. 11 "Положення про порядок присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника", затвердженному постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013р., а її автор заслуговує наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство і гінекологія.

Професор кафедри  
акушерства та гінекології №1  
Одеського національного медичного  
університету МОЗ України  
доктор медичних наук, професор

