

ВІДГУК

офіційного опонента завідуючої кафедри патологічної анатомії ХМАПО, доктора медичних наук, професора Яковцової Ірини Іванівни на дисертаційну роботу Гончаренко Ганни Юріївни «Морфологічні особливості аденоміозу в постменопаузі», представлену до захисту у спеціалізовану вчену раду Д 64.600.03 при Харківському національному медичному університеті на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.02 – патологічна анатомія.

1. Актуальність теми дисертації

Аденоміоз є поширеною патологією у жінок, що зустрічається в середньому у 20-30% випадків від загального числа гістеректомій. Будучи великою медико-соціальною проблемою аденоміоз завдає значної шкоди репродуктивному, фізичному і психічному здоров'ю жінок усіх вікових категорій.

Незважаючи на велику кількість досліджень, присвячених різноманітним аспектам ендометріозу, досі залишаються нез'ясованими більшість питань етіології та патогенезу аденоміозу, його класифікації, особливостей клінічної картини в залежності від локалізації процесу, тяжкості перебігу захворювання та наявності супутньої патології репродуктивної системи. Залишаються недостатньо з'ясованими питання діагностики ендометріозу та виявлення його рецидивів, ефективності різних методів лікування та реабілітації хворих.

В літературі продовжують обговорюватися різні теорії виникнення ендометріозу: порушення ембріогенезу, транслокація ендометрію з порожнини матки через маткові труби на очеревину під час менструацій, дислокації тканин ендометрію з порожнини матки по кровоносним та/чи

лімфатичним судинам, порушення гормональної регуляції в системі гіпофіз-яєчники-органи мішені, зниження імунітету, тощо.

Дослідження на сучасному молекулярно-біологічному рівні вогнищ аденоміозу, еутопічного ендометрію, міометрію та яєчників у жінок, як зі супутньою патологією на гіперплазію та рак ендометрію, так і без патології органів репродуктивної системи, дозволить розширити уявлення щодо патогенезу аденоміозу і зокрема механізму гормональних змін у жінок на це захворювання.

Актуальність роботи визнається також тим, що більшість науковців звертають свою увагу на проблему аденоміозу у жінок репродуктивного і перименопаузального віку, залишаючи питання патогенезу і діагностики даного захворювання в постменопаузі маловивченими. Встановлення морфологічних, зокрема імуногістохімічних, особливостей аденоміозу, як ізольованої форми, так і за наявності супутньої патології статевої системи, у жінок в постменопаузі є цікавим і перспективним, оскільки дасть змогу передбачити розвиток і перебіг внутрішнього ендометріозу, прогнозувати ризик супутньої патології жіночої статевої системи, сформулювати превентивні заходи у тупах ризику і ретельніше вивчити складні механізми гормональних змін та їхню роль у патогенезі внутрішнього ендометріозу у жінок репродуктивного віку.

2. Зв'язок теми дисертаційної роботи з державними чи галузевими науковими програмами

Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри патологічної анатомії з секційним курсом Одеського національного медичного університету МОЗ України (ОНМедУ) «Оптимізація патоморфологічних досліджень з метою удосконалення діагностики, профілактики, лікування та реабілітації жінок з екстрагенітальною та генітальною патологією та ускладненнями перинатального періоду»

(держреєстрація № 0115U006638, 2016-2020 рр.). Автор була співвиконавцем вказаної науково-дослідної роботи.

Новизна дослідження та одержаних результатів

У дисертаційній роботі автором сформовано концепцію патогенезу аденоміозу у жінок в пост менопаузі. За цією концепцією аденоміоз є автономною системою, яка може бути джерелом продукції естрогену і прогестерону. Також показано, що хворі на аденоміоз входять до груп ризику розвитку фіброматозу і міоми матки.

На клінічному матеріалі суттєво доповнені дані щодо широкого спектру гістологічних, морфометричних та імуногістохімічних характеристик структурних компонентів ендометрія, міометрія, вогнищ аденоміозу та яєчників у жінок з аденоміозом. Вперше проведено порівняльний аналіз експресії естрогенових, прогестеронових та андрогенових рецепторів між самими рецепторами у тканинах, між компонентами еу- та ектопічного ендометрію у кожній окремій групі та між групами жінок з гіперпластичними процесами в ендометрії, без гіперпластичних процесів у ендометрії і без аденоміозу.

Визначено, що компоненти еу- та ектопічного ендометріїв зберігають свою естрогенову і прогестеронову активність у постменопаузі за наявності супутньої патології ендометрія. А також виявлено, що у патогенезі аденоміозу у жінок в постменопаузі значну роль відіграє збереження андрогенпродукуючої функції яєчників, як можливого джерела синтезу естрогенів. Уточнені та доповнені дані про патогенетичні ланки перебігу аденоміозу та встановлено взаємозв'язок між вогнищами ендометріозу і еутопічним ендометрієм.

3. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження

Отримані результати можуть бути використані для проведення

клінічних розробок з діагностування аденоміозу у жінок, у тому числі репродуктивного віку, а також для пошуку оптимальних способів ведення пацієнок з аденоміозом.

За допомогою отриманих даних щодо перебігу аденоміозу і супутньої патології ендометрія в подальшому можна буде формувати диспансерні групи хворих на аденоміоз із підвищеним ризиком розвитку фіброматозу і міоми матки. Так міома матки діагностується у кожної другої пацієнтки з аденоміозом та гіперплазією ендометрію. До групи ризику за розвитком зляканої патології матки входять жінки з поєднаною патологією матки в пременопаузі. Зважаючи на те, що у жінок в постменопаузі реєструється висока частота поєднаної патології матки, до групи ризику слід включати не тільки осіб пременопаузального, а і постменопаузального періодів. Проведення активного пошуку і виявлення жінок з аденоміозом, міомою матки та доброякісною патологією ендометрія із зарахуванням їх до груп ризику і подальшим наглядом дозволить запобігти розвитку онкопатології матки.

Визначення рецепторного статусу вогнищ аденоміозу дозволить клініцистам підібрати більш ефективну гормональну терапію. Зважаючи на показаний у роботі взаємозв'язок за рівнями експресії естрогенових і прогестеронових рецепторів між еутопічним ендометрієм і фокусами аденоміозу, гістологічне та імуногістохімічне дослідження еутопічного ендометрія допоможуть спрогнозувати перебіг аденоміозу і підібрати більш оптимальне лікування для даної групи жінок.

Схема патогенезу аденоміозу, як автономної системи, що є можливим джерелом продукції прогестеронових і естрогенових гормонів, дозволить розробити більш адекватні запобіжні заходи щодо рецидиву даної патології, поліпшити результати лікування хворих та покращити прогноз.

Результати дослідження фокусів аденоміозу і супутньої патології ендометрія у постменопаузі можуть бути використані в педагогічному процесі у вищих медичних навчальних закладах при вивченні патологічної

анатомії, патологічної фізіології, акушерства і гінекології, гістології.

Результати роботи впроваджені в навчальний процес кафедр патологічної анатомії Тернопільського державного медичного університету (ТДМУ) ім. І. Я. Горбачевського, Вінницького національного медичного університету (ВНМУ) ім. М.І. Пирогова, Івано-Франківського національного медичного університету, Української медичної стоматологічної академії, Харківського національного медичного університету та в практичну діяльність Одеського обласного патологоанатомічного бюро, КНП «Білгород-Дністровська міська багатoproфільна лікарня».

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

Дисертаційна робота Гончаренко Г.Ю. виконана з використанням сучасних методів морфологічних досліджень на достатній для статистичного аналізу кількості клінічного матеріалу. Усі використані методики є загально визнаними та такими, що знайшли використання у наукових дослідженнях медико-біологічного спрямування як в Україні, так і за кордоном. Застосовані у роботі методики адекватні вирішенню завдань дисертації. З методично! точки зору, дисертація виконана правильно, а сформульовані автором положення, висновки і практичні рекомендації є логічним наслідком отриманих результатів. Статистичну обробку даних проведено в повному обсязі, їх вірогідність не викликає сумнівів.

6. Повнота викладу матеріалу дисертації в опублікованих працях і авторефераті

Основні положення дисертаційної роботи викладені у 19 наукових працях: 10 статей, з яких 5 – у наукових фахових виданнях України, що реферуються міжнародними наукометричними базами даних, 3 – у

закордонних періодичних виданнях (Німеччина, Польща), у тому числі 4 – одноосібно, 9 тез у матеріалах наукових форумів.

Матеріали дисертаційної роботи були представлені та обговорені на науково-практичній конференції «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини» (Одеса, квітень 2016 р.), XIII Міжнародній науковій конференції студентів і молодих вчених «Перший крок в науку – 2016» (Вінниця, 7–8 квітня 2016 р.), всеукраїнській науково-практичній конференції «Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику» (Тернопіль, 3–4 березня 2016 р.), всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених «Медична наука в практику охорони здоров'я» (Полтава, 9 грудня 2016 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини», присвяченій 100-річчю з дня народження І.Г. Герцена (Одеса, 27–28 квітня 2017 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні практичні та теоретичні аспекти медицини», присвяченій 100-річчю з дня народження С.І. Корхова (Одеса, 19–20 квітня 2018 р.), всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання клінічної медицини» (Полтава, 24 травня 2018 р.), X конгресі патологів України (Івано-Франківськ, Яремче, 27–28 вересня 2018 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології» (Дніпро, 10–12 жовтня 2018 р.), The Third international scientific congress of scientists of Europe (Vienna, Austria, 11th January 2019).

Автореферат містить усі положення дисертації і у структурному й змістовному відношенні відповідає вимогам щодо кандидатських дисертацій. Автореферат дисертації та публікації цілком ідентичні основним положенням дисертації та вичерпно відображають її зміст.

7. Структура та зміст дисертації

Дисертаційна робота оформлена згідно вимогам ДАК України (№9-10,

2011, 2015) викладена державною мовою на 181 сторінці комп'ютерного тексту і складається з анотацій українською та англійською мовами, вступу, переліку умовних скорочень, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи», 5 розділів з результатами власних досліджень, обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури і додатків. Робота ілюстрована 43 таблицями, 33 рисунками з фотографіями та схемами, 16 рисунками з діаграмами.

У вступі, який займає 9 сторінок авторкою обґрунтована актуальність, чітко та лаконічно сформульована мета роботи та завдання для її вирішення, висвітлена наукова новизна та практичне значення результатів дослідження, представлено перелік наукових форумів, на яких були апробовані результати та кількість наукових публікацій за темою дисертації.

Огляд літератури викладений на 24 сторінках, складається з 8 підрозділів. Проведений аналіз літературних джерел є глибоким і повним, охоплює найбільш вагомі дані вітчизняної та закордонної наукової літератури з визначеної проблеми за останні роки. В розділі описані епідеміологія та клінічна характеристика ендометріозу і аденоміозу, наведена його класифікація, представлені сучасні відомості щодо факторів ризику аденоміозу та теорій його виникнення. Вказані особливості порушень гормонального балансу рецепторів естрогену, прогестерону та андрогену за аденоміозом. Розділ завершується коротким резюме. Даний розділ демонструє широку ерудицію автора, поглиблене ставлення до поставленої проблеми та вказує на спроможність автора згрупувати, проаналізувати велику кількість існуючих даних і відокремити нез'ясовані питання для подальшого власного дослідження.

В розділі «Матеріали та методи дослідження», який викладений на 11 сторінках, наведені дані щодо об'єкту дослідження, кількості вивчених спостережень, принципи їх розподілу на групи, що відповідає сформульованим завданням. Розділ складається з 2 підрозділів, проілюстрований 3 таблицями і 5 рисунками. Слід відмітити, що

гістологічні, імуногістохімічні, морфометричні та статистичні методи дослідження є сучасними та інформативними і дають можливість у повному обсязі розв'язати завдання, які поставила перед собою автор даної дисертаційної роботи.

Результати власних досліджень викладені у п'яти розділах дисертації, та займають у цілому 59 сторінок.

У першому розділі власних досліджень викладені дані проведеного статистичного аналізу щодо частоти поєднання аденоміозу і патології міометрію, шийки матки та маткових труб у жінок в постменопаузі залежно від супутньої патології ендометрія. Розділ ілюстрований 3 таблицями, що полегшує сприйняття викладеної інформації. Завершується розділ коротким підсумком.

У другому розділі власних досліджень, який складається з 8 підрозділів, наведені дані щодо морфологічного дослідження еу- та ектопічного ендометріїв, міометрія та яєчників у жінок з аденоміозом і гіперплазією ендометрія. Авторкою на підставі проведеного аналізу секційного матеріалу детально висвітлюються імуногістохімічні особливості естрогенових, прогестеронових та андрогенових рецепторів вогнищ ендометріюїдних гетеротопій зазначеної категорії жінок та показники кореляції між ектопічним і еутопічним ендометріями. Автором виявлено, що в еутопічному ендометрії за простої та атипової гіперплазії наявні високі показники експресії ER і PR, переважно за рахунок залозистого компоненту. В ектопічних вогнищах найвищі показники активності ER і PR наявні за простої форми гіперплазії ендометрію, проте коефіцієнти кореляції за показниками експресії ER, PR, AR між еу- та ектопічним ендометріями за гіперплазію ендометрію варіювали у широких межах. Була також детально досліджена експресія маркерів в яєчниках та міометрії. За показниками експресії між фокусами аденоміозу і міометрієм та тканинами яєчників виявлено прямий кореляційний зв'язок для всіх трьох груп рецепторів.

Розділ ілюстрований 11 рисунками та 9 таблицями. Завершується

розділ лаконічним підсумком.

У третьому розділі власних досліджень, який складається з 8 підрозділів, наведені дані щодо морфологічного дослідження еу- та ектопічного ендометріїв, міометрія та яєчників у жінок з аденоміозом і ендометріальною карциномою ендометрія. Автором встановлено, що показники рецепторної активності зростали пропорційно росту рівня диференціації клітин аденокарциноми. Для фокусів аденоміозу за раку ендометрію виявлена аналогічна закономірність залежності експресивної активності ER від рівня диференціювання клітин, як і для випадків з аденоміозом і гіперплазії ендометрію. Позитивні рівні рецепторної експресії ER і PR свідчили про збереження естрогенового і прогестеронового потенціалів у ендометріюїдних гетеротопіях за раку ендометрія. У тканині яєчників та міометрії були виявлені аналогічні морфологічні зміни, як і у жінок з аденоміозом при гіперплазії ендометрію.

Розділ ілюстрований 11 рисунками та 9 таблицями. Завершується розділ лаконічним підсумком.

У четвертому розділі власних досліджень, який складається з 8 підрозділів, наведені дані щодо морфологічного дослідження еу- та ектопічного ендометріїв, міометрія та яєчників у жінок з аденоміозом і атрофією ендометрія. Встановлено, що естрогенова експресія фокусів аденоміозу за атрофії була низькою та помірною, експресія прогестеронових маркерів більше ніж у третині випадків характеризувалася максимальними показниками, а дослідження рецепції AR у залозистих клітинах виявило відсутність або мінімальні показники рецепторної експресії в усіх досліджуваних трупах жінок. Кореляційний аналіз між показниками рецепторної активності екто- і еутопічного ендометріїв за наявності атрофії виявив прямий стійкий зв'язок. Яєчники та міометрій жінок з АМ і атрофією ендометрія характеризувалися схожими патоморфологічними та ІГХ особливостями, що і пацієнтки двох попередніх груп.

Розділ ілюстрований 7 рисунками та 9 таблицями. Завершується розділ лаконічним підсумком.

У п'ятому розділі власних досліджень, який складається з 4 підрозділів, наведені дані щодо морфологічного дослідження ендометрія, міометрія та яєчників у жінок за наявності вікових змін ендометрія (група порівняння). Результати дослідження вказують на зниження, а подекуди і повну відсутність, стероїдного потенціалу ендометрія в постменопаузі.

Розділ ілюстрований 2 рисунками та 2 таблицями. Завершується розділ лаконічним підсумком.

В розділі «Обговорення отриманих результатів» автор досить вдало та стисло узагальнює отримані результати, порівнюючи їх з даними інших вітчизняних та іноземних дослідників. Проводиться порівняльний аналіз результатів дослідження між трупами, зокрема пацієток з гіперплазією ендометрія, з ендометриюїдною карциномою, атрофічним ендометрієм та з групою порівняння. В цілому розділ свідчить про достатню ерудицію автора та вміння аналізувати результати наукових досліджень. Цей розділ дисертаційної роботи викладений на 26 сторінках.

Висновків у дисертації п'ять, вони повністю відповідають поставленим завданням і узагальнюють отриману під час дослідження інформацію. Авторка наводить три практичні рекомендації щодо подальшого застосування результатів дослідження.

Список використаних джерел загалом містить достатню кількість вітчизняних і іноземних джерел (185 джерел з яких 138 кирилицею та 47 латиницею) з тематики дисертації, оформлений згідно існуючих вимог.

8. Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці

Отримані дисертантом результати та сформульовані на їх основі висновки й практичні рекомендації представляють науково-практичний

інтерес та можуть з позитивним діагностичним ефектом використовуватися у роботі лікарів-патологоанатомів, гінекологів, онкологів.

Теоретичні положення дисертаційної роботи доцільно впроваджувати у педагогічний процес при викладанні навчального матеріалу на кафедрах патологічної анатомії, гістології, гінекології, онкології у вищих навчальних медичних закладах України.

9. Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту і оформлення

Принципових зауважень щодо структури і змісту дисертації та автореферату не визначено. Наукова праця гарно скомпонована, викладена літературною мовою та побудована логічно й послідовно.

Але в дисертації мають місце деякі недоліки.

1. В тексті роботи вживані окремі терміни, що не є коректними. Так термін «рецепторна активність» є скоріш параметром фізіологічної відповіді на агоністичну стимуляцію, а не рівнем експресії меркєру. Так само термін «експресійна активність» не є достатньо чітким. Термін фіброматоз матки не є коректним з патоморфологічної точки зору, адже вузли мають гістоструктуру лейоміом та походять від гладкої мускулатури матки. Термін міома матки з патоморфологічної точки зору не є достатньо влучним та не відповідає гістологічній класифікації ВООЗ (2014). У 2-му висновку не є прийнятним таке висловлювання як «диференціація клітин ендометрію».

2. В меті дослідження не достатньо коректною є фраза «... хворих і здорових жінок...». Більш чіткий був би вислів «.. жінок зі супутньою патологією на гіперплазію та рак ендометрію та жінок без патології органів репродуктивної системи».

3. Диференціювання G EKE повинне бути встановлено згідно останній гістологічній класифікації ВООЗ(2014), а не системи FIGO 1989 року.

4. У висновках кореляційний зв'язок треба показувати не значенням «г», а рівням достовірності «р», адже значення «г», як рівень значущості залежності, в різних статистичних методах різний.

5. У 4-му висновку під відсутністю андрогенового потенціалу вогнищ АМ мається на увазі слабка експресія рецепторів андрогенів, що не є коректним, або не точно сформульованим. Також у висновку 5 не є коректним на підставі дослідження експресія рецепторів естрогенів та прогестерону вважати, що вогнища АМ продукують відповідні гормони.

Загалом зазначені зауваження не мають принципового значення, тому не впливають на науковий рівень та практичну цінність дослідження.

Автореферат в стислій формі відображає зміст кандидатської дисертації, основні її наукові положення та висновки.

Також у процесі рецензування виникли наступні запитання для наукової дискусії:

1. В огляді літератури прогестерон розглядаються як один з захисних факторів виникнення та розвитку АМ, проте відомо, що рецептори естрогенів регулюють експресію рецепторів прогестерону та, наприклад, у раку молочних залоз експресія рецепторів прогестерону вказує на те, що сигнальний шлях естроген-рецептор естрогену функціонує. Яка роль прогестеронових рецепторів в розвитку АМ? Чи повинен враховуватися рівень експресії рецепторів прогестерону в терапії АМ?

2. В роботі були ретельно досліджені яєчники, проти відсутні дані щодо їх ендометріозу. Чи виходить з цього, що при аденоміозі у пацієнтів в постменопаузі ендометріоз яєчників є дуже рідкісним?

3. З огляду на питання щодо існування гормонозалежного та автономного раку ендометрія, чи помічена залежність між розповсюдженістю або диференціюванням рака та рецепторним статусом ендометрія і вогнищ аденоміозу?

10. Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам

Дисертація Гончаренко Ганни Юріївни «Морфологічні особливості аденоміозу в постменопаузі», що представлена до офіційного захисту на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.02 – патологічна анатомія, є завершеною самостійною працею, в якій отримані нові дані, що в сукупності вирішують актуальну науково-практичну задачу щодо патогенезу аденоміозу, а саме вдосконалення його морфологічної діагностики, профілактики рецидивів та оптимізацію лікування хворих на аденоміоз.

За актуальністю, обсягом проведеного дослідження, глибиною аналізу, новизною отриманих даних, обґрунтованістю і достовірністю висновків та положень дисертаційна робота Гончаренко Ганни Юріївни «Морфологічні особливості аденоміозу в постменопаузі» відповідає п. 11 Постанови Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р. №567 «Про затвердження Порядку присудження наукових ступенів» (зі змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів України №656 від 19.08.2015 р. та №1159 від 30.12.2015 р.), щодо кандидатських дисертацій, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.02 – патологічна анатомія.

Офіційний опонент: професор
кафедри патологічної анатомії
Харківської медичної академії
післядипломної освіти МОЗ
України доктор медичних наук,
професор



І.І. Яковцова