

**ВІДГУК  
ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА**

доктора медичних наук, професора кафедри  
нормальної та патологічної клінічної анатомії  
Одеського національного медичного університету МОЗ України

**Ситнікової Варвари Олександрівни**

на дисертаційну роботу

**Сливи Андрія Федоровича**

«Патоморфологічні особливості гіперпластичних процесів ендометрія у жінок пре-  
та менопаузального віку»,

яка представлена 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

**Актуальність теми.**

У жінок з безпліддям, у великій кількості випадків, діагностуються гіперпластичні процеси ендометрія, які призводять до порушень репродуктивної функції. Рак ендометрія являє собою загрозу життю жінки, зниженню якості життя. Якісна діагностика, розробка нових критеріїв верифікації різних гістологічних варіантів гіперплазії ендометрія (ГЕ) являє собою актуальну проблему, вирішення якої дозволить ефективно, в короткий термін здійснювати визначення характеру змін.

Уточнення ланок патогенезу ГЕ поглиблює розуміння загальнопатологічних процесів, надає можливість уточнити прогноз, скоректувати запобігаючи заходи, лікування. Особливо цікавим уявляється продовження наукового напрямку з вивчення епітеліально-стромальної трансформації.

З урахуванням вищезначеного, наукове дослідження з вивчення гіперпластичних процесів ендометрія у жінок пре- та менопаузального є актуальним.

**Зв'язок теми дисертаційної роботи з державними чи галузевими науковими програмами.** Дисертація є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського в рамках науково-дослідної міжкафедральної теми "Діагностика, лікування та профілактика захворювань органів репродуктивної системи у жінок із супутньою патологією", № державної реєстрації 0113U001241. Дисертант є співвиконавцем вказаної теми.

**Наукова новизна отриманих результатів.** У роботі отримані нові наукові дані за допомогою комплексу сучасних методів досліджень, проведено порівняльне вивчення епітеліально-стромального взаємозв'язку у слизовій оболонці матки при гіперплазії ендометрія. Доповнено уявлення про ключові ланки морфогенетичних механізмів гіперпластичних процесів ендометрія. Встановлено, що при гіперплазії ендометрія простій та комплексній має місце перевага стромального компоненту над залозистим, а при атиповій гіперплазії ендометрія (АГЕ) встановлено домінування епітеліального компоненту. Змінам паренхіматозно-стромального взаємозв'язку в ендометрії сприяє проградієнтний ріст частки епітеліального компоненту від ГЕ до АГЕ.

Досліджено електронно-мікроскопічні особливості ендометрія при різних варіантах гіперплазії. Незважаючи на гістологічний варіант гіперплазії ендометрія між залозистими епітеліоцитами зберігаються прості пальцеподібні та щільні контакти і добре виражена базальна мембрана. Ступінь багаторядності та порушення полярності розміщення ядер залозистих клітин та їх форми, залежали від гістологічного варіанту GE і поступово наростали у своїй морфологічній вираженості від GE до АGE. При субмікроскопічному дослідженні встановлені тісні адгезивні зв'язки між фібробластоподібними клітинами та залозистим епітелієм і показано їх високу білоксинтезуючу функцію.

В роботі показано, що у жінок з гіперпластичними процесами ендометрія є виражені порушення імунологічного гомеостазу, які проявлялись Т-лімфоцитопенією, дисбалансом субпопуляційного складу Т-клітин, різким зниженням цитотоксичних лімфоцитів та макрофагів, що супроводжувалось зниженням CD4/CD8 та свідчило про формування вторинного імунодефіциту. Зміни специфічної ланки імунітету при GE поєднувались із пригніченням неспецифічної ланки імунітету, а саме різким пригніченням фагоцитарної активності нейтрофільних гранулоцитів.

За допомогою методики нейромережевої кластеризації, на основі аналізу поєднаних змін клініко-анамнестичних даних та імунологічних показників, розроблено критерії прогресування GE.

**Теоретичне значення одержаних результатів.** У дисертаційній роботі наведено теоретичне обґрунтування і нове вирішення актуального науково-практичного завдання патологічної анатомії, яке полягає у виявленні патогенетичних ланок, розкритті причин злоякісної трансформації та шляхів прогресування, окресленні основних відмінностей між варіантами GE. Використання комплексного морфологічного дослідження, лабораторних методів та нейромережевої кластеризації дозволить підвищити ефективність діагностики, полегшить верифікацію і диференціальну діагностику, а також дасть можливість спрогнозувати перебіг гіперпластичних процесів ендометрія у жінок пре- та менопаузального віку.

**Практичне значення одержаних результатів.** Отримані результати розкрили і доповнили ланки патогенезу, дали можливість виділити морфологічно-імунологічні диференціально-діагностичні критерії різних варіантів гіперплазії ендометрія.

Наведені в роботі кількісні морфометричні та імуногістохімічні показники епітеліально-стромального зв'язку в нормі і при GE значно полегшують верифікацію гістологічного варіанту GE. Результати досліджень розкривають важливу роль порушення імунного статусу в патогенезі розвитку гіперпластичних процесів ендометрія та вказують на доцільність включення в комплекс діагностичних заходів імунологічне обстеження хворих, з метою визначення напрямків коригуючої терапії даної патології. Морфологічні критерії діагностики ендометрія за щільністю клітинного інфільтрату можуть бути широко застосовані в роботі практичних патологоанатомів. Аналіз морфофункціональних особливостей та імунного статусу при різних гістологічних варіантах GE дозволив поглибити уявлення про патогенетичні ланки та показав суттєвий вплив імунологічних порушень загального та місцевого характеру на розвиток патологічного процесу в ендометрії матки.

Використовуючи нейромережевий аналіз, встановлено значення поєднаних змін параметрів та створено інтегральні прогностичні критерії патології, визначено ключові фактори, які відіграють провідну роль у прогресуванні ГЕ.

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.** Достовірність наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації, обумовлені адекватно обраними науково-методичними підходами до вирішення поставленої мети і завдань, достатнім обсягом дослідженого матеріалу, використанням адекватних методів морфологічного дослідження та статистичних обрахунків.

**Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях і в авторефераті.** Автореферат дисертації та публікації за її матеріалами (13 наукових праць з них 6 статей: 5 у наукових фахових виданнях України, одна – в іноземному періодичному виданні; 7 публікацій в матеріалах конгресу та конференцій) віддзеркалюють основні положення роботи.

**Оцінка змісту дисертації.** Дисертація побудована за прийнятим планом згідно вимогам ДАК щодо кандидатських дисертацій, складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалу і методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу і обговорення результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел. Дисертація викладена на 199 сторінках друкованого тексту.

У вступі, який містить всі необхідні розділи, обґрунтовується актуальність обраної теми, чітко сформульовані мета та завдання дослідження, переконливо висвітлюється наукова новизна результатів.

В «Огляді літератури» проведено аналіз сучасного стану проблеми. Автором відображені основні положення про гіперпластичні процеси ендометрія у жінок пре- та менопаузального періоду. Ретельно висвітлено питання стосовно сучасної класифікації гіперпластичних процесів ендометрія. Приділена увага факторам ризику розвитку гіперпластичних процесів ендометрія, які в свою чергу, є фоновими і в онкоморфології та набувають особливого значення для онкоконтролю і застосування превентивних заходів щодо запобігання розвитку раку ендометрія.

Розглянуто можливі зміни імунного статусу жінок з різною патологією репродуктивної сфери. Проаналізовано сучасні методи діагностики патологічних процесів ендометрія.

У розділі «Матеріал і методи дослідження» наведена детальна характеристика вивченого матеріалу та методів дослідження. Обрані автором сучасні морфологічні методи дослідження адекватні поставленим задачам.

Автор використовує сучасні методи дослідження – гістологічні, гістохімічні, електронно-мікроскопічні, імуногістохімічні, морфометричні, вивчались субпопуляція лімфоцитів в крові, показники комплементу та сироваткових імуноглобулінів, статистичні та інформаційні методи, які є адекватними поставленим задачам. Застосовані методи є високо інформативними і відповідають світовому рівню розвитку патологічної анатомії.

Основна частина роботи викладена у трьох розділах власних досліджень, у яких автор надає результати проведеного аналізу в групах спостереження із гіперпластичними процесами ендометрія в пре- та менопаузальний періоди.

У розділі 3 «Власних досліджень» надана морфологічна та імуногістохімічна характеристика різних варіантів гіперплазії ендометрія. Проведено порівняльний аналіз клініко-анамнестичних показників пацієнок з гіперпластичними процесами

ендометрія у взаємозв'язку із ступенем морфологічних порушень із застосуванням багатопараметричної нейромережевої кластеризації. Визначена проліферативна активність як в залозистому, так і в стромальному компонентах ендометрія. Визначалась нерівномірна експресія естрогенових і прогестеронових рецепторів в усіх групах дослідження при різних варіантах гіперплазії ендометрія.

Автором детально проведено порівняння між отриманими результатами за допомогою статистичного методу.

У розділі 4 «Власних досліджень» висвітлені субмікроскопічні зміни ендометрія при гіперпластичних процесах у жінок пре- та менопаузального періоду. Особливу увагу автор привернув до вакуолей із світлим вмістом, обмеженим елементарною мембраною з центрально розміщеним осміофільним вкрапленням в епітеліоцитах. Визначався апоптоз фібробластоподібних клітин. Висловлена думка, що одним із ініціюючих чинників проліферації епітелію є фібробластоподібні клітини строми.

У розділі 5 «Власних досліджень» надана характеристика показників імунної системи хворих з гіперпластичними процесами ендометрія в пре- та менопаузальний періоди. Привернуто увагу до змін в Т-клітинній ланці. У 49% хворих зміни імунограми пропонується трактувати як поступовий розвиток імуносупресорного варіанту вторинної імунної недостатності. Аналіз кластерних портретів при застосуванні нейромережевої кластеризації виявив, що при прогресуванні ГЕ найсуттєвіше значення для прогнозу мають поєднання підвищених рівнів Ig M, комплементу, імунного індексу та НК-клітин, а також знижених рівнів Ig A, Ig E, Т-супресорів та моноцитів/макрофагів.

В розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» отримані дані узагальнено та порівняно із даними літератури.

Дисертація вміщує 65 рисунків, 15 таблиць. Результати кожної глави власних досліджень містять наукову новизну та мають практичне значення.

За результатами дослідження автором запропоновані практичні рекомендації для лікарів-патологоанатомів.

#### **Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту та оформлення**

У роботі є недоліки:

- на жаль автор не користувався сучасною класифікацією гіперпластичних процесів ендометрія;
- автор порушив структурованість та послідовність в описі різновидів патології груп хворих;
- рисунки 3.35, 3.36 малоінформативні з нечіткою візуалізацією змін зазначених в описі до рисунків.

Вказані зауваження не принципові й не впливають на загальну оцінку роботи.

Водночас, при рецензуванні роботи виникли дискусійні запитання, на які хотілося б отримати відповідь:

1. Каріопікноз на електронограмах Ви трактуєте як апоптоз. Чи спостерігали Ви інші ознаки апоптозу? Які морфологічні ознаки апоптозу існують взагалі? Як Ви гадаєте, чи може йти мова про апонекроз?

2. В електронно-мікроскопічному дослідженні Ви звертаєте увагу на утворення в фібробластоподібних клітинах вакуолей із світлим вмістом, обмежених елементарною мембраною з центрально розміщеним осміофільним



вкрапленням, джерелом яких Ви пропонуєте вважати мітохондрії. Як Ви вважаєте чи може йти мова про утворення тілець Вільсона-Палладе?

**Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці.**

Результати дисертаційної роботи мають практичне значення і можуть використовуватися в практичній роботі патологоанатомів та акушер-гінекологів, а також в навчальному процесі в курсі патоморфології для студентів медичних навчальних закладів III-IV рівнів акредитації.

**Відповідність дисертації до встановленим вимогам.**

Дисертаційна робота Сливи Андрія Федоровича «Патоморфологічні особливості гіперпластичних процесів ендометрія у жінок пре- та менопаузального віку», на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.02 – патологічна анатомія, є завершеною самостійною працею, в якій отримані нові науково обґрунтовані результати, що в сукупності вирішують актуальне наукове та практично значуще завдання щодо вдосконалення патологоанатомічної діагностики гіперпластичних процесів ендометрія, що має суттєве значення для запобігання розвитку раку ендометрія та застосування адекватного лікування.

Таким чином, дисертація Сливи Андрія Федоровича «Патоморфологічні особливості гіперпластичних процесів ендометрія у жінок пре- та менопаузального віку», повністю відповідає пункту 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року № 567 (зі змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів України від 19.08.2015 № 656, від 30.12.2015 №1159, від 27.07.2016 № 567) стосовно дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.02 – патологічна анатомія, а її автор заслуговує присвоєння наукового ступеня кандидата медичних наук.

Професор кафедри нормальної та патологічної клінічної анатомії Одеського національного медичного університету МОЗ України,  
доктор медичних наук, професор

