ВИСНОВОК

про наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів дисертації Циндренко Наталії Леонідівни на тему «Морфогенетичні особливості гіперпластичних процесів ендометрія», поданої на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

Характеристика особистості здобувача

Циндренко Наталія Леонідівна у 2015 році з відзнакою закінчила ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» за спеціальністю «Лікувальна справа». У період 2015-2018 років навчалася в інтернатурі в Медичному інституті Сумського державного університету за спеціальністю «акушерство-та гінекологія» та на базі КНП «Клінічний перинатальний центр Пресвятої Діви Марії» СМР. Під час студентських років вона постійно займалася науковою роботою у різних гуртках, де демонструвала зацікавленість до науково-дослідницької роботи та приймала участь в олімпіадах та конференціях. Протягом 2018-2023 років працювала лікарем-акушер-гінекологом в акушерському відділенні в КНП «Клінічний перинатальний центр Пресвятої Діви Марії» СМР та КНП «Клінічна лікарня №4» СМР. З 2023 року і до тепер працює лікарем-онкологом-гінекологом в онкогінекологічному відділенні КНП СОР «Сумський обласний клінічний онкологічний центр». У 2020 році вступила до аспірантури на кафедру патологічної анатомії Сумського державного університету. Тема дисертаційної роботи була затверджена на засіданні Вченої ради Сумського державного університету Міністерства освіти і науки України (протокол № 14 від 05.06.2024).

Основні результати дисертаційної роботи були отримані під час навчання в аспірантурі на базі кафедри патологічної анатомії Сумського державного університету, а також у співпраці з науковою лабораторією молекулярно-генетичних досліджень Сумського державного університету. Дисертантка проявила глибокий інтерес до проблем обраної теми та продемонструвала високий методологічно обґрунтований рівень наукових досліджень, а також зарекомендувала себе як сумлінний дослідник, який відзначається високою працездатністю, цілеспрямованістю, активністю, відповідальністю, наполегливістю, здатністю планувати та проводити дослідження, вирішувати наукові завдання, опрацьовувати літературу та публікувати отримані результати. Рівень володіння англійською мовою претендентки високий (рівень В2). Під час роботи над дисертаційною робою, здобувачка була виконавцем науково-дослідницької теми з фінансуванням за

рахунок державного бюджету. Аспірантка як особисто, так і в співавторстві, опублікувала результати дисертаційного дослідження у 10 наукових працях: 4 статтях, зокрема 3 статті у наукових виданнях України (2 статті у журналах категорії Б та 1 стаття у журналі категорії А, що включена до науковометричної бази даних Scopus), 1 – в закордонному журналі, який індексується в науковометричній базі даних Scopus (Q3); 6 тез доповідей у матеріалах міжнародних та Всеукраїнських науково-практичних конференцій, 1 з яких індексується наукометричною базою даних Web of Science. Здобувачка систематично приймала участь у роботі Всеукраїнських та закордонних наукових конференцій, де і апробувала основні результати дисертації. Питання, які висвітлені в публікаціях, можуть бути використаними для діагностики гіперпластичних процесів ендометрія, а також слугувати підґрунтям для розробки профілактичних та індивідуалізованих лікувальних стратегій, що обґрунтовує необхідність проведення поглиблених досліджень у цій галузі. Дисертантка провела всі заплановані дослідження, завершила написання дисертаційної роботи, виконала всі вимоги необхідні для захисту результатів з наступним присудження ступеня доктора філософії.

Актуальність теми

Гіперпластичні процеси ендометрія є поширеною гінекологічною патологією серед жінок різних вікових груп. Вони викликають порушення менструального циклу та є причиною неплідддя у репродуктивному віці, часто мають рецедивуючий перебіг. Гіперпластичні процеси ендометрія характеризуються неінвазивною аномальною проліферацією ендометрія, яка пов'язана зі значним ризиком прогресування в рак ендометрія. Останній є одним із найбільш поширених злоякісних новоутворень жіночого статевого тракту. Правильна та своєчасна діагностика і лікування мають важливе значення для запобігання прогресуванню гіперпластичних процесів ендометрія в злоякісні новоутворення.

Гіперпластичні процеси ендометрія розвиваються на фоні хронічної гіперестрогенії при відносній недостатності прогестерону. Естроген реалізує свою функцію через рецептори естрогену. Серед них виділяють рецептори естрогену альфа та бета. Взаємодія естрогену з рецепторами естрогену альфа сприяє проліферації клітин матки. Їх дисбаланс тісно пов'язаний з розвитком гіперпроліферативних захворювань. Рецептор естрогену альфа кодується геном рецептора естогену альфа. Останній розташований у хромосомі 6 у локусі 6p25. Зміни в гені рецептора естогену альфа спричиняють дисфункцію рецепторів і зменшення їхньої чутливості до гормонів. Двоалельні та багатоалельні поліморфізми були виявлені в гені. Одним із найбільш клінічно

значущих є поліморфізм PvuII гена рецептора естрогену альфа (rs2234693). Він виникає внаслідок заміни тиміну на цитозин у першому інтроні гена. Цей поліморфізм може впливати на активність гена рецептора естрогену альфа.

Циклооксигеназа-2 каталізує біосинтез простагландинів із арахідонової кислоти. Вона бере участь у регуляції стійкості до апоптозу, індукції проліферації, ангіогенезу, запалення, інвазії та метастазування ракових клітин. Циклооксигеназа-2 є потенційним індикатором неопластичної трансформації нормальних клітин у пухлинні.

Виходячи з вище наведеного, представлена дисертаційна робота зосереджена на комплексному вивченні клініко-морфологічних, імуногістохімічних та молекулярно-генетичних особливостей гіпепластичних процесів ендометрія, які можуть бути використані у їх діагностиці, що беззаперечно підкреслює її актуальність і важливість.

Зв'язок роботи з науковими програмами та темами

Дисертація виконана у відповідності з планом наукових досліджень кафедри патологічної анатомії Навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету № 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 дисертанка була відповідальним виконавцем.

Біоетична експертиза дисертаційних досліджень

Комісія з питань дотримання біоетики при проведенні експериментальних та клінічних досліджень Навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету в результаті перевірки наданих матеріалів дисертаційного дослідження «Морфогенетичні особливості гіперпластичних процесів ендометрія», виконане аспіранткою кафедри патологічної анатомії Сумського державного університету Циндренко Наталією Леонідівною, погодила експериментальний дизайн (протокол при плануванні №10/12 від 08.12.2022) та ухвалила, що дане наукове дослідження відповідає відповідає вимогам закону України «Про лікарські засоби», 1996, ст. 7, 8, 12, керівництву ICH GCP (2008 р.), GLP (2002 р.), відповідно до вимог та типових положень наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009р «Про затвердження порядку проведення клінічних

випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і типового положення комісії з питань етики».

Особистий внесок здобувача у виконання дисертаційної роботи

Дисертаційна робота є самостійним завершеним науковим дослідженням. Циндренко Н. Л. самостійно здійснено аналіз літературних джерел та їх інтерпретацію, визначено мету та основні завдання. Дисертантка сформувала дизайн експериментального дослідження та брала безпосередню участь у кожному етапі його виконання. Здобувачка брала безпосередню участь у виконанні морфологічних та імуногістохімічних досліджень зразків тканин з подальшим аналізом результатів за консультативної допомоги наукового керівника доктора медичних наук, професора Романюка А. М. та кандидата медичних наук Линдіна М. С. Полімеразну ланцюгову реакцію з наступним аналізом довжини рестрикційних фрагментів з метою дослідження поліморфізму PvuII гена рецепотра естрогена альфа виконане за участі дисертантки на базі кафедри фізіології і патофізіології з курсом медичної біології Навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету. Авторкою проведено аналіз результатів, їх статистичне опрацювання та узагальнення. Самостійно написано всі розділи дисертації, оформлено таблиці та рисунки, а також підготовлено матеріали для доповідей та публікацій.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків та рекомендацій, що сформульовані в дисертації

Основні результати дисертаційної роботи «Морфогенетичні особливості гіперпластичних процесів ендометрія» є високо обґрунтованими та достовірними, оскільки базуються на аналізі одержаних результатів з використанням достатнього за обсягом досліджуваного матеріалу тканин ендометрія від 95 жінок з гіперпластичними процесами ендометрія, які об'єктивно були поділені на групи, а також зразків крові від цих же жінок і від 80 жінок групи контролю без гіперпластичних процесів ендометрія. Відповідно до поставлених завдань дисертанткою проведено комплекс сучасних досліджень з використанням клінічних, морфологічних, імуногістохімічних, молекулярно-генетичних та статистичних методик. Аналіз цифрових даних здійснено в повному обсязі, їх вірогідність не викликає сумнівів. Нормальність розподілу даних перевіряли за допомогою тесту Шапіро-Вілка. Для порівняння незалежних даних застосовували t-критерій Стьюдента та однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA з

поправкою за Бонферроні. Порівнюючи незалежні вибірки за змінними, які належать до номінативної і порядкової шкал використовували χ^2 критерій Пірсона. Кореляцію між показниками оцінювали за допомогою коефіцієнта кореляції Спірмена. Результати вважалися статистично значущими з вірогідністю понад 95 % ($p<0,05$). Статистичний аналіз проводили за допомогою програмного пакета «SPSS Statistics 29.0 for Windows».

Дисертаційне дослідження Циндренко Наталії Леонідівни виконано на високому методичному рівні. Матеріали повністю відповідають вимогам щодо оформлення документації при виконанні дисертацій. Основні наукові положення та висновки логічно випливають з одержаних результатів та є достатньо обґрунтованими. Висновки та положення дисертації відповідають поставленій меті та завданням дослідження.

Наукова новизна результатів

У дисертаційній роботі Циндренко Наталії Леонідівни на тему «Морфогенетичні особливості гіперпластичних процесів ендометрія» вперше вивчено епідеміологічну характеристику гіперпластичних процесів ендометрія у Сумському регіоні в період 2011 – 2020 років. Виконано комплексний аналіз даних анамнезу, клінічних проявів, морфологічних та імуногістохімічних особливостей цієї патології. Статистично доведено кореляційний зв'язок між експресіями естрогенових рецепторів альфа в епітелії та стромі ендометрія, а також між естрогеновими рецепторами альфа та циклооксигеназою-2 в ендометріальному епітелії. Отримані дані можуть вказувати на їх синергічну участь в ініціюванні та прогресуванні гіперпластичних процесів ендометрія, а також можливій участі у подальшій злоякісній трансформації.

Уперше вивчено частоту алельних варіантів гена рецептора естрогена альфа за PvuII поліморфізмом у пацієнток з гіперпластичними процесами ендометрія, що мешкають у Сумському регіоні України та досліджено його зв'язок з гістологічним варіантом гіперпластичних процесів ендометрія, антропометричними показниками, віковими категоріями, даними анамнезу, супутньою патологією жінок з гіперпластичними процесами ендометрія, а також зі ступенем експресії естрогенових рецепторів альфа в епітеліальному та стромальному компонентах та циклооксигеназою-2.

Практичне значення отриманих результатів

Отримані результати дисертаційного дослідження Циндренко Наталії Леонідівни на тему «Морфогенетичні особливості гіперпластичних процесів ендометрія» значно розширюють уявлення щодо особливостей клінічних проявів, причини й механізми розвитку гіперпластичних процесів

ендометрія. Вперше детально вивчено поліморфізм PvuII гена рецептора естрогена адьфа при гіперпластичних процесах ендометрія.

Аспірантом рекомендовано застування імуногістохімічного дослідження рівнів експресії естрогенових рецепторів альфа та циклооксигенази-2 при гіперпластичних процесах ендометрія з метою визначення ризику їх рецидивів та прогресування, особливо у жінок із факторами ризику та обтяженим спадковим сімейним анамнезом. Результати експресії цих маркерів рекомендується використовувати як основу для розробки індивідуалізованих лікувальних стратегій гіперпластичних процесах ендометрія. Також рекомендовано диспансерне спостереження, розробка індивідуальних, інтегрованих лікувальних планів, регулярні обстеження, залучення спеціалістів різних профілів, профілактика та освітні програми для підвищення обізнаності жінок про ризики та лікування гіперпластичних процесів ендометрія.

Матеріали дисертаційної роботи є впровадженими у навчальний та науковий процеси кафедр теоретичного та практичного спрямування, 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.

Також матеріали дисертаційного дослідження 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.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях, персональний внесок здобувача

Опубліковані матеріали дисертаційної роботи українською та англійською мовами було отримано та опрацьовано за безпосередньої участі здобувачки під керівництвом наукового керівника. Сукупність усіх публікацій відображає викладені в дисертації результати дослідження, що відповідає вимогам п. 8, 9 вимог до присудження ступеня доктора філософії «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44.

За матеріалами дисертації здобувачем опубліковано 10 наукових праць, з них 4 статті, зокрема 3 статті у наукових виданнях України (2 статті у журналах категорії Б та 1 стаття у журналі категорії А, що включена до науково-метричної бази даних Scopus), 1 – в закордонному журналі, який індексується в науковометричній базі даних Scopus (Q3); 6 тез доповідей у матеріалах міжнародних та Всеукраїнських науково-практичних конференцій, 1 з яких індексується наукометричною базою даних Web of Science.

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. **Tsyndrenko N**, Romaniuk A, Nikolayenko Y. Clinical, morphological, and epidemiological characteristics of endometrial hyperplastic processes in Sumy region. *East Ukr Med J.* 2021; *9*(4), 342-351. https://doi.org/10.21272/eumj.2021;9(4):342-351.
2. **Tsyndrenko N**, Lyndin M, Sikora K, Wireko A, Abdul-Rahman T, Hyriavenko N, Romaniuk A. ER and COX2 expression in endometrial hyperplasia processes. *Medicine.* 2023;102(33):p e34864. DOI: 10.1097/MD.0000000000034864.
3. **Tsyndrenko N,** Lyndin M, Hyriavenko N, Sikora K, Tsepochko D, Romaniuk A. Immunohistochemical characteristics of endometrial tissues in hyperplastic processes. *Bulletin of Problems Biology and Medicine.* 2023; 1. 415. DOI: 10.29254/2077-4214-2023-2-169-415-423.
4. **Tsyndrenko N**, Romaniuk A. Pvuii (rs2234693) polymorphism of the estrogen receptor alpha gene in women from Sumy oblast, Ukraine, with endometrial hyperplastic process. *East Ukr Med J.* 2024; *12*(1): 160-173. DOI: https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12(1):160-1 73.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

5. **Tsyndrenko N,** Kravtsova J, Brusovtsov D, Nikolaenko J, Romanyuk A. Epidemiological characteristics of hyperplastic endometrial processes in Sumy region. Biomedical Perspectives III: Abstract book of International Medical Conference, Sumy, October 26-28, 2021. – Sumy: Sumy State University. 2021: 29.
6. **Циндренко Н**, Линдін М, Лопа Я. Аномальна маткова кровотеча при гіперпластичних процесах ендометрія: імуногістохімічна діагностика. Всеукраїнська науково-практична конференція «Екстрена медична допомога в умовах війни (освіта, інновації, досвід)»; 2023 квітень 4; Суми – Сумський державний університет, 2023. с 20-21.

7. **Циндренко Н**, Линдін М, Романюк А. Особливості експресії циклооксигенази-2 у жінок з гіперпластичними процесами ендометрія. Міжнародна науково-практична конференція «Особливості підготовки спеціалістів по збереженню та зміцненню здоров'я населення в надзвичайних ситуаціях глобального характеру»; 2023 червень 9. Ужгород: ДВНЗ «УжНУ», 2023. с 141-143.
8. Lyndina Y, **Tsyndrenko N**, Hyriavenko N, Sikora K, Romaniuk O, Sikora Y, Lyndin M, Romaniuk A. Features of ER and COX2 expression in endometrial polyps. 35th European Congress of Pathology; 09–13 September 2023 (Dublin, Ireland); Berlin, Germany: Springer. Virchows Archiv: 2023;483(Suppl 1):S263.
9. **Циндренко Н**, Линдін М. Імуногістохімічна діагностика гіперпластичних процесів ендометрія. Науково-практична конференція, присвячена 30-річчю заснування Асоціації патологоанатомів України «Актуальні проблеми патологічної анатомії»; 2023 жовтень 5-6; Київ. Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, 2023. с 38-39.
10. **Циндренко Н**, Дядюра І. Генетична діагностика гіперпластичних процесів ендометрія. Biomedical Perspectives IV: Abstract book of International Medical Conference of Students, Postgraduates, and Young Scientists, Sumy, April 24-25, 2024. – Sumy: Sumy State University, 2024: 123.

Оцінка мови та стилю дисертації

Матеріали дисертаційної роботи викладено академічною державною мовою чітко і зрозуміло, послідовно за формально-логічною структурою з дотриманням наукового стилю написання, змісту, структури, обсягу та оформлення. Матеріали ілюстровані численними рисунками і таблицями.

Відповідність фаху

Дисертаційна робота повністю відповідає спеціальності 222 «Медицина» з галузі знань 22 «Охорона здоров'я».

Відсутність (наявність) порушення академічної доброчесності.

За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертаційної роботи Циндренко Наталії Леонідівни на тему «Морфогенетичні особливості гіперпластичних процесів ендометрія», поданої на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222

«Медицина» не було виявлено ознак академічного плагіату, автоплагіату, фальсифікації (протокол перевірки роботи на плагіат системою StrikePlagiatism Sumy State University від 21.06.2024р.). Запозичення, виявлені у роботі, оформлені коректно з посиланнями на першоджерела, і не мають ознак плагіату чи навмисних спотворень. Подані до захисту наукові досягнення є власним напрацюваннями аспірантки Циндренко Наталії Леонідівни та не мають ознак порушення академічно доброчесності.

Загальний висновок

Дисертаційна робота Циндренко Наталії Леонідівни на тему «Морфогенетичні особливості гіперпластичних процесів ендометрія» за актуальністю, завданнями, методичними підходами, обсягом, ґрунтовністю аналізу та інтерпретацією отриманих даних, повнотою викладу принципових наукових положень, науково-теоретичним та практичним значенням повністю відповідає вимогам п. 6, 7, 8, 9 «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 44 від 12.01.2022 року, а дисертантка, з урахуванням виконання у повному обсязі освітньої складової освітньо-наукової програми та індивідуального плану наукової роботи, заслуговує присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Голова засідання,
доктор медичних наук, професор Юрій АТАМАН