

ВИСНОВОК

ПРО НАУКОВУ НОВИЗНУ, ТЕОРЕТИЧНЕ ТА ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

Земляної Наталії Анатоліївни

«Удосконалення діагностики та прогнозування перебігу гіперпластичних процесів ендометрія на підставі дослідження окремих маркерів онкогенезу» на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 «Медицина»

Комісія, створена згідно з Наказом ректора Запорізького державного медичного університету № 251 від 14.05.2021 р., у складі: професора кафедри акушерства, гінекології та репродуктивної медицини ФПО ЗДМУ, доктора медичних наук, професора Барковського Д.Є. (голова) та рецензентів: завідувача кафедри акушерства, гінекології та репродуктивної медицини ФПО ЗДМУ, кандидата медичних наук, професора Авраменко Н.В., та доцента кафедри акушерства та гінекології ЗДМУ, доктора медичних наук, доцента Сюсюки В.Г. проаналізувала результати виконання здобувачем ступеня доктора філософії, аспірантом кафедри акушерства і гінекології ЗДМУ Земляною Наталією Анатоліївною освітньо-наукової програми, індивідуального плану наукових досліджень, ознайомила з текстом дисертації та опублікованими науковими статтями та тезами за напрямом дисертації, висновком комісії з біоетики Запорізького державного медичного університету № 4 від 19.05.2021 року, а також заслухала доповідь здобувача у вигляді презентації дисертаційної роботи на фаховому семінарі та відповіді здобувача на запитання учасників фахового семінару.

Актуальність теми дисертації. Незважаючи на численні дослідження і значні успіхи у вивченні патогенезу гіперпластичних процесів ендометрія (ГПЕ), багато питань діагностики, лікування та профілактики цієї патології до теперішнього часу залишається відкритим. ГПЕ становлять велику медико-соціальну проблему, що пов'язано з довготривалим рецидивуючим перебігом,

складністю діагностики, прогнозування перебігу та високим ризиком малігнізації.

Актуальність даної проблеми обумовлена високою частотою раку ендометрія в більшості країн світу, в тому числі і в Україні. В нашій країні дана патологія стабільно займає 3-є місце серед злоякісних новоутворень у жінок. Враховуючи ці дані, останнім часом багато досліджень спрямовано на пошук факторів ризику рецидивів та злоякісної трансформації ГПЕ. Особлива увага приділяється виявленню молекулярно-біологічних маркерів, які можна використовувати для стратифікації ризику рецидивів у таких пацієнток.

Враховуючи особливості етіології і патогенезу гіперпластичних процесів ендометрія, для діагностики та прогнозування перебігу є перспективним дослідження клініко-анамнестичних даних, дослідження рівнів Ki-67, VEGF-A, APRIL, сурвівіну та pPTEN в сироватці крові.

У дисертаційній роботі удосконалено ефективність діагностики та прогнозування перебігу гіперпластичних процесів ендометрія шляхом дослідження клінічних особливостей перебігу захворювання, рівнів Ki-67, VEGF-A, APRIL, сурвівіну та pPTEN в сироватці крові.

Враховуючи вищесказане, дисертаційна робота Земляної Наталії Анатоліївни «Удосконалення діагностики та прогнозування перебігу гіперпластичних процесів ендометрія на підставі дослідження окремих маркерів онкогенезу» є актуальною і значущою з практичної та теоретичної точки зору.

Новизна дослідження та одержаних результатів. Проведено сучасне комплексне дослідження стану жінок з гіперпластичними процесами ендометрія з вивченням основних патогенетичних ланок цього патологічного процесу, за допомогою сучасних клінічних, імуноферментних, інструментальних методів дослідження та статистичної обробки матеріалу.

Вперше виявлено, що у пацієнток з простою гіперплазією ендометрія наявність лейоміоми матки асоціюється з підвищенням рівня VEGF-A в сироватці крові. Доведено, що при комплексній гіперплазії ендометрія

наявність лейоміоми матки асоціюється з підвищенням рівнів VEGF-A та APRIL в сироватці крові. Вперше встановлений кореляційний взаємозв'язок між товщиною ендометрія, діаметром міоматозного вузла, віком і підвищенням окремих маркерів у жінок з гіперпластичними процесами ендометрія.

Доповнено наукові дані, що незалежними клініко-анамнестичними факторами ризику розвитку рецидивів протягом року у жінок з гіперпластичними процесами ендометрія та супутньою лейоміоми матки є наявність аденоміозу, хронічного ендометриту, ожиріння, артеріальної гіпертензії та патології молочних залоз. Доведено, що незалежними клініко-анамнестичними виникнення рецидивів гіперпластичних процесів ендометрія у пацієток без лейоміоми матки є наявність аденоміозу, ожиріння, артеріальної гіпертензії, патології молочних залоз та патології щитоподібної залози.

Вперше доведено, що незалежними молекулярно-біологічними предикторами рецидивування протягом року у жінок з гіперпластичними процесами ендометрія та лейоміомою матки є підвищення рівня VEGF-A в сироватці крові вище 126,96 пг/мл та рівня APRIL в сироватці крові вище 41,36 пг/мл. Виявлено, що у пацієток з гіперпластичними процесами ендометрія без лейоміоми матки незалежними імуноферментними предикторами виникнення рецидивів є підвищення рівня VEGF-A в сироватці крові вище 126 пг/мл, рівня APRIL в сироватці крові вище 36 пг/мл та рівня сурвівіну сироватці крові вище 103 пг/мл.

Вперше виявлено, що достовірними предикторами виникнення рецидиву у хворих з гіперпластичними процесами ендометрія та лейоміомою матки репродуктивного віку є збільшення рівня VEGF-A вище 140,5 пг/мл в сироватці крові та APRIL вище 79,8 пг/мл в сироватці крові. Вперше визначено, що у жінок перименопаузального та постменопаузального віку з гіперпластичними процесами ендометрія та лейоміомою матки значущим предиктором рецидивування є підвищення рівня Ki-67 вище 0,97 нг/мл.

Теоретичне значення отриманих результатів полягає в тому, що у роботі вдосконалено діагностику та прогнозування перебігу гіперпластичних процесів ендометрія з лейоміомою матки та без лейоміоми матки шляхом оцінки клініко-анамнестичних даних та маркерів онкогенезу.

Практичне значення отриманих результатів. Робота є фундаментальним дослідженням. Її результати розширюють наукові уявлення щодо особливостей перебігу різних форм гіперпластичних процесів ендометрія з лейоміомою матки та без лейоміоми матки, прогностичної значущості клініко-анамнестичних даних, рівнів маркерів Ki 67, VEGF-A, APRIL та сурвівіну в сироватці крові щодо виникнення рецидивів гіперпластичних процесів ендометрія.

Автором продемонстровано доцільність всебічної оцінки клініко-анамнестичних даних з метою прогнозування перебігу ГПЕ при наявності супутньої лейоміоми матки. Показана доцільність визначення рівнів Ki 67, VEGF-A, APRIL та сурвівіну в сироватці крові для диференційної діагностики різних форм ГПЕ та стратифікації ризику злоякісної трансформації. З'ясовані фактори ризику, що впливають на розвиток рецидивів протягом однорічного спостереження у хворих на ГПЕ в поєднанні з лейоміомою матки. На підставі даних імуноферментного аналізу обґрунтована доцільність визначення рівнів Ki 67, VEGF-A, APRIL та сурвівіну в сироватці крові для прогнозування перебігу ГПЕ в поєднанні з лейоміомою матки та визначення ризику настання рецидивів протягом року.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Сформульовані в дисертації положення, висновки і рекомендації базуються на достатній кількості експериментального матеріалу (121 пацієнт в основних групах та 26 – в групі порівняння, 20 осіб – група контролю) із застосуванням сучасних клінічних, імуноферментних, інструментальних методів дослідження та статистичної обробки матеріалу.

Всі дослідження узгоджені Комісією з питань біоетики Запорізького державного медичного університету (протокол засідання № 4 від 19.05.2021 р.), не містять даних, які суперечать сучасним вимогам біоетики та морально-етичних норм. Достовірність первинних матеріалів дисертації перевірена комісією, яка була створена наказом ректора Запорізького державного медичного університету № 379 від 07.10.2020 р. «Про склад комісії з перевірки первинної науково-дослідної документації ЗДМУ», у складі: головуєчий – д.мед.н., професор Усачова О.В.; секретар – д.біол.н., доцент Павлов С.В.; члени комісії: д.мед.н., доцент Сюсюка В.Г.; головний метролог Марченко С.М. Всі документи оформлені відповідно до існуючих вимог, результати досліджень оброблені сучасними статистичними методами аналізу на персональному комп'ютері. Первинна документація за обсягом та характером досліджень повністю відповідає даним наведеним в дисертаційній роботі. Робота виконана на метрологічно повіреній дослідницькій апаратурі та повіреним інструментом. За результатами повірки дослідницької апаратури видано Експертний метрологічний висновок № 357 від 20.05.2021.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях. Основні результати і нові наукові положення дисертації повністю опубліковані в наукових журналах та в матеріалах науково-практичних конференцій.

За темою дисертаційної роботи опубліковано 8 наукових праць, з них 1 стаття – в журналі, що включені до міжнародної наукометричної бази Web of Science, 2 статті – у в журналах, що включені до переліку наукових фахових видань України, 1 стаття – у міжнародних періодичних виданнях країн, які входять до Європейського Союзу (Польща), і 4 тези у матеріалах наукових конгресів та конференцій.

В наукових публікаціях за темою дисертації, опублікованих із співавторами, Земляній Н.А. належить більш ніж 80 % ідей та розробок. Співавторство інших дослідників у наукових роботах, опублікованих за

матеріалами дисертації, полягало в консультативній допомозі та участі в лікувально-діагностичному процесі.

Конкретний особистий внесок дисертанта в одержання наукових результатів, що виносяться на захист. Дисертація є самостійно виконаним дослідженням автора. Науковим керівником – д.мед.н., проф. Крутьом Ю.Я. визначені тема та складена програма дисертаційного дослідження. Автором особисто проведені інформативно-патентний пошук, аналіз наукової літератури за темою дисертаційної роботи, самостійно визначено науковий напрямок і методологія проведення досліджень, розроблено дизайн дослідження, спільно з науковим керівником розроблені мета та завдання дослідження. Самостійно проведено детальне клініко-лабораторне обстеження 147 жінок з різними формами вагітних, з яких 121 пацієнтка з різними формами гіперплазії ендометрія, 26 жінок з аденокарциномою ендометрія та 20 жінок з групи контролю. Автором самостійно проведено патентно-інформаційний пошук та узагальнення даних літератури. Сумісно з керівником розроблено тему роботи, дизайн дослідження, мету та завдання дослідження. Дисертант самостійно виконала набір пацієнтів для дослідження, клініко-інструментальне обстеження, забір крові для імуноферментних досліджень, що проводились на базі Навчального медико-лабораторного центру ЗДМУ при безпосередній участі автора. Здобувач самостійно створила, проаналізувала та статистично опрацювала базу результатів дослідження, провела їх інтерпретацію. Автором були власноруч написані всі розділи дисертації, сформульовані висновки та практичні рекомендації. Дисертант самостійно написала та підготувала до друку статті та тези в матеріалах конференцій, доповідала про результати дослідження. Здобувач не використовувала ідеї та/або розробки, які належать співавторам публікацій.

Апробація результатів дисертації. Основні положення роботи були представлені і обговорені на науково-практичній конференції «Актуальні питання сучасної медицини і фармації» (до 50-річчя заснування ЗДМУ) м.

Запоріжжя, 2019, науково-практичній конференції студентів в сучасній медицині і фармації - 2018, м. Запоріжжя, 2018, всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Медико-соціальні, правові проблеми репродуктивної медицини та ефективні шляхи їх подолання в умовах реформування медичної галузі України». м. Запоріжжя, 2020.

Недоліки дисертації щодо її змісту та оформлення. Дисертаційна робота Земляної Наталії Анатоліївни «Удосконалення діагностики та прогнозування перебігу гіперпластичних процесів ендометрія на підставі дослідження окремих маркерів онкогенезу» є завершеним науковим дослідженням, у якому отримані нові науково обґрунтовані результати. Принципових зауважень щодо змісту і оформлення дисертації немає, окремі стилістичні помилки не знижують загальну цінність дисертації.

Відповідність дисертації вимогам, що пред'являються до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії. Дисертаційна робота Земляної Наталії Анатоліївни «Удосконалення діагностики та прогнозування перебігу гіперпластичних процесів ендометрія на підставі дослідження окремих маркерів онкогенезу» (науковий керівник – зав. кафедрою акушерства і гінекології, доктор медичних наук, професор Круть Ю.Я.) є закінченим науковим дослідженням, в якому приведені нові рішення актуального науково-практичного завдання щодо підвищення ефективності діагностики та прогнозування перебігу гіперпластичних процесів ендометрія шляхом дослідження клініко-анамнестичних даних та визначення Ki-67, VEGF-A, APRIL, сурвівіну та pPTEN в сироватці крові.

Результати дисертаційного дослідження відрізняються науковою новизною і практичним значенням для сучасного акушерства та гінекології.

У дисертації та наукових публікаціях не виявлено ознак плагіату.

За формою і структурою дисертація відповідає основним вимогам, що пред'являються до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії.

ВИСНОВОК

Розглянувши дисертацію Земляної Наталії Анатоліївни «Удосконалення

діагностики та прогнозування перебігу гіперпластичних процесів ендометрія на підставі дослідження окремих маркерів онкогенезу» та наукові публікації, у яких висвітлені основні наукові результати дисертації, визначивши особистий внесок у всіх зарахованих за темою дисертації наукових публікаціях, опублікованих із співавторами (додаток 1), а також за результатами попередньої експертизи (фахового семінару), вважаємо, що робота актуальна для сучасного акушерства і гінекології, являє собою самостійно виконану закінчену наукову працю, яка проведена із застосуванням сучасних методів дослідження, має наукову новизну, практичну значимість, адекватна поставленій меті та задачам. Основні результати, нові наукові положення та висновки, сформульовані у дисертації, повністю опубліковані в наукових публікаціях, зарахованих за темою дисертації, в роботі відсутні порушення академічної доброчесності. Біоетична експертиза проведених досліджень підтверджена висновком комісії з біоетики Запорізького державного медичного університету № 4 від 19.05.2021 року, за результатами перевірки дослідницької апаратури, на якій виконувалися дисертаційні дослідження, видано Експертний метрологічний висновок № 357 від 20.05.2021 року. Дисертаційна робота повністю відповідає вимогам, передбаченим п.п. 11,10 «ПОРЯДКУ проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 167 від 6 березня 2019 року, відносно дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії та може бути рекомендована до офіційного захисту в спеціалізованій вченій раді.

Комісія рекомендує ректору ЗДМУ порушити клопотання перед МОН України про утворення спеціалізованої Вченої ради для розгляду та проведення разового захисту дисертації Земляної Наталії Анатоліївни у складі:

Голова спеціалізованої вченої ради: доктор медичних наук, професор Барковський Дмитро Євгенович, професор кафедри акушерства, гінекології та репродуктивної медицини ФПО Запорізького державного медичного

університету МОЗ України, м. Запоріжжя;

Рецензент: кандидат медичних наук, професор Авраменко Наталія Вікторівна, завідувач кафедри акушерства, гінекології та репродуктивної медицини ФПО Запорізького державного медичного університету МОЗ України, м. Запоріжжя;

Рецензент: доктор медичних наук, доцент Сюсюка Володимир Григорович, доцент кафедри акушерства і гінекології Запорізького державного медичного університету МОЗ України, м. Запоріжжя;

Опонент: доктор медичних наук, професор Корнацька Алла Григорівна, заслужений лікар України, завідувач відділення реабілітації репродуктивної функції жінок ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ.

Опонент: доктор медичних наук, доцент Шаповал Ольга Сергіївна, доцент кафедри акушерства та гінекології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», м. Запоріжжя.

Голова комісії та фахового семінару з попередньої експертизи дисертації, заступник голови структурного підрозділу:

доктор медичних наук, професор Барковський Д.Є.

Рецензенти:

кандидат медичних наук, професор Авраменко Н.В.

доктор медичних наук, доцент Сюсюка В.Г.



**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ
ДИСЕРТАЦІЇ:**

Наукові праці, у яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Круть Ю.Я., Земляна Н.А. Клініко-анамнестичні особливості різних форм гіперпластичних процесів ендометрія у поєднанні з міомою матки. *Здоров'я жінки*. 2018. №10. С. 84-87. DOI: 10.14739/2310-1210.2020.2.200583. (Здобувач проводила відбір пацієнтів, здійснювала статистичний аналіз отриманих результатів, підготовка до друку).

2. Круть Ю.Я., Земляна Н.А. Клініко-анамнестичні та імуноферментні предиктори рецидивування гіперпластичних процесів ендометрія в поєднанні з міомою матки. *Репродуктивне здоров'я жінки*. 2020. №5 (45). С. 48-52. DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.5.2021.224498>. (Здобувачем проведені клінічні спостереження, аналіз і узагальнення результатів дослідження, їх статистична обробка, підготовка до друку).

3. Круть Ю.Я., Земляна Н.А. Маркери проліферації та ангиогенезу при гіперпластичних процесах ендометрія в поєднанні з міомою матки. *Запорізький медичний журнал*. 2020. № 2 (119). С. 181-185. DOI: 10.14739/2310-1210.2020.2.200583. (Здобувачем проведені клінічні спостереження, участь у інструментальному обстеженні та лікуванні пацієнтів, аналіз і узагальнення результатів дослідження, їх статистична обробка, підготовка до друку).

4. Krut Y.Ya., Zemlyana N.A., Savchenko S.E. Diagnosis and prognostic value of markers of oncogenesis in patients with hyperplastic endometrial processes with uterine fibroids. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020. 10(1). 136-141. DOI: <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.01.015>. (Здобувачем проведені клінічні спостереження, участь у інструментальному обстеженні та лікуванні пацієнтів, аналіз і узагальнення результатів дослідження, їх статистична обробка, підготовка до друку).

5. Земляна Н.А., Круть Ю.Я. Перебіг гіперпластичних процесів ендометрія за даними ретроспективного аналізу. *Актуальні питання сучасної медицини та фармації (до 50-річчя заснування ЗДМУ)* : зб. тез доп. всеукр. наук.-практ. конф. (м. Запоріжжя, 18-25,30 травн. 2018 р.). Запоріжжя, 2018. С.74. (Здобувачем проведені клінічні спостереження, аналіз і узагальнення результатів дослідження, їх статистична обробка, підготовка до друку).

6. Земляна Н. А. Взаємозв'язок рівнів KI - 67 та VEGF - А з клінічно-морфологічними параметрами при гіперпластичних процесах ендометрія поєднанні з міомою матки. *Актуальні питання клінічної медицини* : зб. тез доп. міжнар. наук.-практ. конф. (м. Запоріжжя, 15 листоп. 2019 р.). Запоріжжя, 2019. С. 43-44. (Здобувачем проведені клінічні спостереження, участь у інструментальному обстеженні та лікуванні пацієнтів, аналіз і узагальнення результатів дослідження, їх статистична обробка, підготовка до друку).

7. Круть Ю.Я., Земляна Н.А. Неінвазивні предиктори рецидивування гіперпластичних процесів ендометрія в поєднанні з міомою матки. *Медико-соціальні, правові проблеми репродуктивної медицини та ефективні шляхи їх подолання в умовах реформування медичної галузі України* : зб. тез всеукр. наук.-практ. конференції з міжнар. участю спільно з асоціацією гінекологів-ендокринологів України (м. Запоріжжя, 23 жовтня 2020 р.). Запоріжжя, 2020. С.38-39. (Здобувачем проведені клінічні спостереження, участь у інструментальному обстеженні та лікуванні пацієнтів, аналіз і узагальнення результатів дослідження, їх статистична обробка, підготовка до друку).

8. Земляна Н.А. Прогностичне значення маркерів онкогенезу при гіперпластичних процесах ендометрія в поєднанні з міомою матки. *Досягнення сучасної медичної та фармацевтичної науки – 2020* : зб. тез доповідей наукової конференції студентів ЗДМУ (м. Запоріжжя, 16 грудня 2020 р.). Запоріжжя 2020. С. 30-31. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).