

Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0824U003010

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 04-09-2024

Статус: Запланована

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:



II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Циндренко Наталія Леонідівна

2. Nataliia Tsyndrenko

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0001-6763-476X

Вид дисертації: доктор філософії

Шифр наукової спеціальності: 222

Назва наукової спеціальності: Медицина

Галузь / галузі знань: охорона здоров'я

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: ОП 46783 Медицина

Дата захисту: 29-08-2024

Спеціальність за освітою: 222 Медицина

Місце роботи здобувача: Комунальне некомерційне підприємство Сумської обласної ради "Сумський обласний клінічний онкологічний центр"

Код за ЄДРПОУ: 05480996

Місцезнаходження: вул. Привокзальна, 31, Суми, Сумський р-н., 40003, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

Сектор науки: Галузевий

III. Відомості про дисертацію

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): 6636

Повне найменування юридичної особи: Сумський державний університет

Код за ЄДРПОУ: 05408289

Місцезнаходження: вул. Харківська, буд. 116, Суми, Сумський р-н., 40007, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

Сектор науки: Університетський

IV. Відомості про підприємство, установу, організацію, в якій було виконано дисертацію

Повне найменування юридичної особи: Сумський державний університет

Код за ЄДРПОУ: 05408289

Місцезнаходження: вул. Харківська, буд. 116, Суми, Сумський р-н., 40007, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

Сектор науки: Університетський

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації: Українська

Коди тематичних рубрик: 76.29.11.13, 76.29.11.15, 76.29.48, 76.29.48.21, 76.29.49, 76.29.49.13, 76.29.49.05

Тема дисертації:

1. Морфогенетичні особливості гіперпластичних процесів ендометрія
2. Morphogenetic features of endometrial hyperplastic processes

Реферат:

1. Актуальність дослідження гіперпластичних процесів ендометрія (ГПЕ) обумовлена значною поширеністю цієї патології у жінок різного віку, високим потенціалом до переродження в ендометріальний рак, впливом на репродуктивну функцію, а саме – вони є причиною непліддя. ГПЕ є одними із найбільш поширених гінекологічних захворювань у світі. В Україні не існує статистичних даних щодо їх розповсюдження. Покращення діагностики та лікування сприятиме поліпшенню загального стану здоров'я і якості життя пацієнток. До ГПЕ відноситься гіперплазія ендометрія (ГЕ) та поліпи ендометрія (ПЕ), серед яких виділяють залозисті, залозисто-фіброзні та фіброзні ПЕ (ЗПЕ, ЗФПЕ, ФПЕ відповідно). ГПЕ є естрогензалежними гіперпроліферативними патологіями матки, які виникають на фоні хронічної гіперестрогенії. Естрогени виконують свою роль через рецептори естрогену альфа (ER α). ER α кодується геном ESR1. Модифікації в гені

ESR1 призводять до порушення рецептивності гормональних рецепторів. Однонуклеотидний поліморфізм RvuII (rs2234693) виникає внаслідок заміни тиміну (Т) на цитозин (С) у першому інтроні гена. Циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2) відіграє роль у регуляції стійкості до апоптозу, індукції проліферації, ангиогенезу. Вона є індикатором неопластичної трансформації нормальних клітин у пухлинні. Враховуючи актуальність даної теми представлена дисертаційна робота присвячена вивченню поширеності гіперпластичних процесів ендометрія у Сумському регіоні, особливостей їх клінічних проявів, їх морфологічній, імуногістохімічній та молекулярно-генетичній діагностиці. Для досягнення поставленої мети було виконано набір 95 пацієнок з діагнозом ГЕ чи ПЕ, що був гістологічно верифікований після хірургічного лікування на базі Сумського обласного клінічного онкологічного центру (Суми, Україна) протягом 2020-2022 років. Ці пацієнтки склали основну групу. Для дослідження поліморфізму RvuII гена ESR1 додатково була сформована контрольна група, що складалася з 80 жінок без ГПЕ. Виконано збір та аналіз кількості пролікованих випадків ГПЕ у Сумському регіоні у період 2011 – 2020 років. За результатами наукового дослідження спостерігалось збільшення загальної захворюваності на ГПЕ. Пік їх захворюваності припадав на 2016 рік. Прослідковувся зв'язок між захворюваністю на ГПЕ та віком. У старших вікових групах виявлене переважання локальних форм ГПЕ з фіброзним компонентом. Зростає кількість безсимптомного перебігу ГПЕ. У 51% випадків вони були асоційовані з підвищеним індексом маси тіла або ожирінням. Приблизно третина випадків ГПЕ характеризується рецидивуючим перебігом, наявністю супутніх гіперпроліферативних захворювань (ендометріозу, лейоміоми матки), а також екстрагенітальної патології, що підкреслює необхідність застосування комплексного підходу в діагностиці та лікуванні цих пацієнок. Аналіз морфологічних характеристик ГПЕ показав переважання збільшення співвідношення ендометріальних залоз до строми порівняно з нормальним проліферативним ендометрієм. При ГЕ визначалися численні нерівномірно розташовані залози різної форми та розміру, інколи кістозно розширені. ПЕ утворювалися з базального шару ендометрія і характеризувалися локалізованим розростанням залоз та строми. ЗФПЕ характеризувалася наявністю виразної фібротизації строми. Вивчено особливості експресії ER α та ЦОГ-2 при ГПЕ. Позитивна експресія ER α виявлена у всіх досліджуваних зразках як в епітеліальному, так і в стромальному компонентах. Вона мала строкатий характер. Експресія ЦОГ-2 виявлена в епітелії всіх зразків тканин з ГПЕ. Найвищий рівень її експресії був у групі із ЗФПЕ. Статистично доведено пряму кореляційну залежність між експресією ЦОГ-2 та ER α в епітелії ендометріальних залоз у групі із ЗФПЕ, а також пряму кореляційну залежність між експресією ER α в епітелії та строми ендометрія у загальній групі тканин з ГПЕ та із ЗФПЕ. Імуногістохімічна діагностика експресії ER α та ЦОГ-2 при ГПЕ є важливим інструментом для детального визначення патологічних змін в ендометрії, що дозволяє проводити диференційну діагностику між різними типами даної патології, визначати ризик їх рецидивів, прогресування, пухлинної трансформації, особливо у жінок із факторами ризику та обтяженим спадковим сімейним анамнезом. Уперше вивчено розподіл варіантів генотипів за RvuII поліморфізмом гена ESR1 у жінок з ГПЕ у Сумському регіоні. Було досліджено зв'язок між RvuII поліморфізмом і гістологічним типом ГПЕ, антропометричними характеристиками пацієнок, віковими категоріями, даними анамнезу, а також супутньою генітальною та екстрагенітальною патологіями. Вивчений зв'язок рівня експресії ER α та ЦОГ-2 залежно від генотипу за поліморфізмом RvuII гена ESR1 при ГПЕ. Науково-доведені результати поглиблюють розуміння молекулярних основ патогенезу ГПЕ. Ці дані підкреслюють потребу шукати інші генетичні чи негенетичні фактори, які можуть впливати на розвиток ГПЕ.

2. The relevance of studying endometrial hyperplastic processes (EHP) is determined by the significant prevalence of this pathology among women of various ages, its high potential for progression to endometrial cancer, and its impact on reproductive function, specifically as a cause of infertility. EHP is one of the most common gynecological diseases worldwide. There are no statistical data on its prevalence in Ukraine. Improving diagnosis and treatment will contribute to better overall health and quality of life for patients. EHP includes endometrial hyperplasia (EH) and endometrial polyps (EP), among which glandular, glandular-fibrous, and fibrous EP (GEP, GFEP, and FEP, respectively) are distinguished. EHP is an estrogen-dependent hyperproliferative pathology of the uterus, occurring against the background of chronic hyperestrogenism. Estrogens exert their effects through estrogen receptor alpha (ER α), which is encoded by the ESR1 gene. Modifications in the ESR1 gene lead to

disruptions in hormone receptor receptivity. The PvuII single nucleotide polymorphism (SNP) (rs2234693) occurs due to the substitution of thymine (T) with cytosine (C) in the first intron of the gene. Cyclooxygenase-2 (COX-2) plays a role in regulating resistance to apoptosis, inducing proliferation, and angiogenesis. It serves as an indicator of the neoplastic transformation of normal cells into tumor cells. Given the relevance of this topic, the presented dissertation is devoted to studying the prevalence of endometrial hyperplastic processes in the Sumy region, the features of their clinical manifestations, and their morphological, immunohistochemical, and molecular-genetic diagnosis. To achieve the set goal, a cohort of 95 patients with a diagnosis of EH or EP, histologically verified after surgical treatment at the Sumy Regional Clinical Oncology Center (Sumy, Ukraine) from 2020 to 2022, was collected. These patients comprised the main group. For studying the PvuII polymorphism of the ESR1 gene, an additional control group was formed, consisting of 80 women without EHP. Data collection and analysis of the number of treated EHP cases in the Sumy region from 2011 to 2020 were carried out. The scientific research results indicated an increase in the overall incidence of EHP, with the peak incidence occurring in 2016. A correlation between the incidence of EHP and age was observed. In older age groups, a predominance of localized forms of EHP with a fibrous component was found. The number of asymptomatic cases of EHP is increasing. In 51% of cases, they were associated with a higher body mass index or obesity. Approximately one-third of EHP cases are characterized by a recurrent course, the presence of concomitant hyperproliferative diseases (endometriosis, uterine leiomyoma), as well as extragenital pathology, emphasizing the need for a comprehensive approach to diagnosing and treating these patients. Analysis of the morphological characteristics of EHP showed a predominant increase in the gland-to-stroma ratio of the endometrium compared to normal proliferative endometrium. In EH, numerous irregularly arranged glands of various shapes and sizes, sometimes cystically dilated, were observed. EPs formed from the basal layer of the endometrium and were characterized by localized overgrowth of glands and stroma. GFEP was characterized by a pronounced stromal fibrosis. The study examined the features of ER α and COX-2 expression in EHP. Positive ER α expression was found in all studied samples, both in the epithelial and stromal components, with a patchy pattern. COX-2 expression was detected in the epithelium of all tissue samples with EHP, with the highest level of expression observed in the GFEP group. Immunohistochemical diagnosis of ER α and COX-2 expression in EHP is an important tool for a detailed assessment of pathological changes in the endometrium, allowing for differential diagnosis between different types of this pathology, determining the risk of recurrence, progression, and malignant transformation, especially in women with risk factors and a burdensome family history. For the first time, the distribution of genotype variants for the PvuII polymorphism of the ESR1 gene in women with EHP in the Sumy region was studied. The relationship between the PvuII polymorphism and the histological type of EHP, patients' anthropometric characteristics, age categories, anamnesis data, as well as concomitant genital and extragenital pathologies was investigated. The relationship between ER α and COX-2 expression levels depending on genotype according to the PvuII polymorphism of the ESR1 gene in EHP was studied. The scientifically proven results deepen the understanding of the molecular basis of the pathogenesis of EHP. These data highlight the need to explore other genetic or non-genetic factors that may influence the development of EHP.

Державний реєстраційний номер ДіР:

Пріоритетний напрям розвитку науки і техніки: Науки про життя, нові технології профілактики та лікування найпоширеніших захворювань

Стратегічний пріоритетний напрям інноваційної діяльності: Впровадження нових технологій та обладнання для якісного медичного обслуговування, лікування, фармацевтики

Підсумки дослідження: Нове вирішення актуального наукового завдання

Публікації:

- Tsyndrenko N., Romaniuk A., Nikolayenko Y. Clinical, morphological, and epidemiological characteristics of endometrial hyperplastic processes in Sumy region. Eastern Ukrainian Medical Journal, 2021. № 9(4). P. 342-

351.

- 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.
- 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. № 2(169). P. 415-423.
- 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 JEastern Ukrainian Medical Journal*, 2024. № 12(1). P. 160-173.

Наукова (науково-технічна) продукція: методи, теорії, гіпотези

Соціально-економічна спрямованість: поліпшення якості життя та здоров'я населення, ефективності діагностики та лікування хворих

Охоронні документи на ОПВ:

Впровадження результатів дисертації: Впроваджено

Зв'язок з науковими темами: 0119U100887 0123U100111

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Романюк Анатолій Миколайович
2. Anatolii Romaniuk

Кваліфікація: д. мед. н., професор, 14.03.02

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0003-2560-1382

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Сумський державний університет

Код за ЄДРПОУ: 05408289

Місцезнаходження: вул. Харківська, буд. 116, Суми, Сумський р-н., 40007, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

Сектор науки: Університетський

VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

Офіційні опоненти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Ситнікова Варвара Олександрівна
2. Varvara Sytnikova

Кваліфікація: д. мед. н., професор, 14.03.02

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-2111-669X

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Одеський національний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010801

Місцезнаходження: Валіховський провулок, буд. 2, Одеса, 65082, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

Сектор науки: Університетський

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Гаргін Віталій Віталійович

2. Vitaliy Gargin

Кваліфікація: д. мед. н., професор, 14.03.02

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0001-8194-4019

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Харківський національний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 01896866

Місцезнаходження: Проспект Науки, буд. 4, Харків, Харківський р-н., 61022, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

Сектор науки: Університетський

Рецензенти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Гарбузова Вікторія Юріївна

2. Viktoriya Garbuzova

Кваліфікація: д. б. н., професор, 14.03.04

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0001-7183-6997

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Сумський державний університет

Код за ЄДРПОУ: 05408289

Місцезнаходження: вул. Харківська, буд. 116, Суми, Сумський р-н., 40007, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

Сектор науки: Університетський

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Никітіна Ірина Миколаївна

2. Iryna Nikitina

Кваліфікація: д. мед. н., професор, 14.01.01

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0001-6595-2502

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Сумський державний університет

Код за ЄДРПОУ: 05408289

Місцезнаходження: вул. Харківська, буд. 116, Суми, Сумський р-н., 40007, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

Сектор науки: Університетський

VIII. Заключні відомості

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові
голови ради**

Москаленко Роман Андрійович

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові
головуючого на засіданні**

Москаленко Роман Андрійович

**Відповідальний за підготовку
облікових документів**

Бойко Антон Олександрович

Реєстратор

УкрІНТЕІ

**Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є
відповідальним за реєстрацію наукової
діяльності**



Юрченко Тетяна Анатоліївна