



ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора С.М. Гайдукової на дисертаційну роботу Стародуб Г.С. «Прогностичний потенціал маркерів диференціації CD34, CD117, CD33 та внутрішньоядерного маркера проліферативної активності Ki-67 у хворих на мієлодиспластичний синдром», представлену на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.31 – гематологія та трансфузіологія

Актуальність теми дослідження. Мієлодиспластичний синдром (МДС) – це гетерогенна група захворювань клонального походження та на даний час є найскладнішою в гематології як для діагностики, так і лікування. Проліферація нащадків трансформованої стовбурової клітини призводить до неефективного дозрівання клітин-попередниць мієлоїдного паростку, дисплазії кісткового мозку та високого ризику трансформації в гостру лейкемію.

Чисельними дослідженнями підтверджено, що пусковим механізмом розвитку МДС є виникнення соматичної, генетичної або хромосомної аномалії в стовбуровій клітині мієлоїдного паростку, а також порушення функції інших механізмів. Таким вагомим компонентом патогенезу МДС є девіації регуляції імунного контролю патологічного клону. Відомо, що при МДС спостерігається автореактивація Т-клітин, що, ймовірно за все, створює певні передумови для виживання злоякісно трансформованої гемопоетичної стовбурової клітини, клональної проліферації та прогресування МДС в ГЛ.

Отже, залучення багатьох ланок імунітету є важливим компонентом в патогенезі МДС.

На даний час єдиним шляхом виліковування хворих на МДС є алогенна трансплантація. Використовуються цитостатичні або імуномодулюючі засоби для продовження тривалості та покращення якості життя пацієнтів. Вибір тактики лікування залежить від групи ризику, до якої належить пацієнт.

Провідними гематологами світу створено багато прогностичних бальних систем, і найдосконалішою на сьогодні вважається прогностична бальна система ВООЗ (WPSS), проте і вона не повною мірою задовольняє потребу клінічної гематології. Тому тема дисертації – встановити критерії прогнозування прогресії МДС та ефективності терапії на підставі визначення предикативної інтенсивності експресії маркерів диференціації CD34, CD117, CD33 і внутрішньоядерного маркера проліферативної активності клітин периферичної крові та кісткового мозку хворих на МДС РАНБ I та РАНБ II є своєчасною і практично значущою. Проблема МДС є надзвичайно актуальною у практиці лікаря гематолога. Дисертація Стародуб Г.С. «Прогностичний потенціал маркерів диференціації CD34, CD117, CD33 та внутрішньоядерного маркера проліферативної активності Ki-67 у хворих на мієлодиспластичний синдром» тісно пов'язана з пріоритетними напрямками сучасної гематології, і актуальність її не викликає жодних сумнівів.

Дисертаційна робота Галина Сергіївни є фрагментом науково-дослідної роботи, що виконувались у відділенні захворювань системи крові ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України» «Визначення клініко-гематологічних, імунологічних та цитогенетичних предикторів прогнозу мієлодиспластичного синдрому» (№ державної реєстрації 0115U000312). Автор була співвиконавцем у ній.

В роботі автор вперше, на основі клініко-гематологічних даних, показників диференціації та проліферації субстратних клітин, розробила додаткові критерії прогнозу МДС. Тож наукова та практична цінність даного дослідження є незаперечною.

Мета і завдання дослідження. Метою дисертаційної роботи, було визначення нових додаткових критеріїв прогнозу перебігу та ефективності лікування МДС на підставі врахування динаміки інтенсивності експресії CD34, CD117, CD33 та Ki-67 субстратними клітинами КМ та ПК. Для розкриття цієї проблеми дисертант поставила перед собою дев'ять завдань,

які було вирішено в процесі роботи, що дозволило сформулювати обґрунтовані висновки, які мають важливе науково-практичне значення.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, їх достовірність. Основні наукові положення, що розроблені дисертантом, обґрунтовані достатнім обсягом фактичного матеріалу – обстежено 113 хворих на МДС. Залежно від стадії перебігу захворювання, а також залежно від статусу, усіх хворих розподілено на репрезентативні групи. Використані при виконанні дисертаційного дослідження загальноклінічні, лабораторні, імунологічні та статистичні методи, які застосовувала дисертант, є визначними у клінічній медицині і, зокрема, в гематології, інформативними та адекватними поставленій у роботі меті і завданням. Для виявлення достовірності досліджуваних показників дисертантом проведено сучасний математичний і статистичний аналізи.

Основні наукові положення дисертації достатньо оприлюднені, доповідались та обговорювались на численних міжнародних та українських конгресах, науково-практичних конференціях. За матеріалами дисертації опубліковано 9 статей, із них 6 – в журналах і збірках наукових праць, які рекомендовані ДАК України, 3 – у закордонних виданнях, 2 патенти України на корисну модель.

Анотування оформлені згідно існуючих вимог, повністю відображає зміст та основні положення дисертації.

У роботі не виявлено ознак плагіату.

Наукова новизна та практична значимість роботи. На підставі проведених загальноклінічних, гематологічних, імунофенотипових та інших спеціальних методів дисертант виявила, що серед хворих на МДС спостерігаються пацієнти із різною відповіддю на лікування. Встановлені клініко-гематологічні та імунофенотипові предиктори відповіді на цитостатичні та імуномодулюючі препарати у хворих на МДС.

Цінним доробком дисертантки є отримання уточнюючих клініко-гематологічних даних та окремих маркерів диференціації і проліферативної

активності субстратних клітин периферичної крові і кісткового мозку у хворих на МДС для визначення нових критеріїв прогнозу та оцінки ефективності лікування цитостатичними або імунomodуючими засобами.

Дисертанткою запропоновано комплекс показників, що можуть бути використані як нові додаткові критерії прогнозу та оцінки ефективності лікування хворих на МДС.

Застосувавши сучасні методи статистичної обробки матеріалу, дисертантка зробила переконливий висновок про те, що зростання рівня маркерів диференціації CD34, CD117 та маркера проліферативної активності Ki-67 у периферичній крові та кістковому мозку хворих на МДС РАНБ I та РАНБ II свідчить про прогресування патологічного процесу. Зростання вмісту показника CD33 при зменшенні CD34, CD117 розцінюється як прогностично позитивний критерій.

Запропоновані дисертанткою прогностичні критерії, без сумніву, мають сприяти ефективнішому проведенню лікування хворих на МДС.

Оцінка змісту дисертації, зауваження щодо її оформлення.
Дисертаційна робота Стародуб Г.С. побудована за традиційним принципом, викладена українською мовою на 183 сторінках (160 стор. основного тексту).

Дисертація складається із вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який містить 134 назви, із них 130 латиницею, 4 кирилицею. Робота добре ілюстрована – 49 рисунками та 27 таблицями.

Структура дисертації чітко організована і заслуговує схвальної оцінки. Вступна частина є сконденсованим викладом принципів, на яких ґрунтується вся робота. У вступі достатньо вичерпно і доказово вмотивовується актуальність поставленої проблеми, наукова новизна одержаних результатів, окреслюється основне коло питань, які висвітлює автор, визначаються шляхи розв'язання поставлених завдань. Перекоилово сприймається визначення дослідником мети роботи, її об'єкту і предмету, практичного значення.

Розлоге коле цікавих у науковому і пізнавальному аспектах, актуальних і важливих питань порушено дисертантом в огляді літератури. Він добре структурований на підрозділи, у яких автор з позицій сучасних знань інтерпретує патогенез виникнення та розвитку МДС, що є цінним у пізнавальному аспекті та оцінці факторів прогнозу перебігу захворювання, котрі існують на тепер. Даний розділ багатий інформаційним матеріалом, що вважаємо особливо цінним. Кожен підрозділ аргументовано витікає за змістом із попереднього.

Огляд літератури характеризується глибиною і виваженістю, написаний грамотно, легко читається і свідчить про достатньо високу поінформованість автора стосовно обраної ним наукової проблеми. Дисертантка аргументовано робить висновки щодо невирішених проблем і завдань, вдало обґрунтовує необхідність проведення власного дисертаційного дослідження.

Другий розділ дисертації «Матеріали і методи дослідження» теж вдало розбитий на підрозділи, у яких наведена характеристика об'єктів та методів клінічних, лабораторних, імунофенотипових досліджень. Підрозділ, присвячений методам математико-статистичного аналізу проведених досліджень, автором дисертації структурно виділений окремо.

Дисертантом наводяться переконливі докази щодо вибору саме застосованих методів із висвітленням їх переваг. Такий підхід свідчить про обізнаність та ерудицію автора з методології та вибору дослідження.

У наступних трьох розділах дисертаційного дослідження дисертантка наводить результати власних досліджень. Розділи написані виважено, грамотно, добре структуровані, що сприяє кращому сприйняттю матеріалів наукового дослідження. Так, у третьому розділі дисертантка викладає дані з клініко-гематологічної характеристики хворих на МДС РАНБ I та РАНБ II до проведення лікування як імуномодуючими засобами, так і цитостатичними препаратами.

Четвертий розділ дисертації Стародуб Г.С. присвячено висвітленню особливості експресії внутрішньоядерного маркера проліферативної

активності Ki-67 до лікування, а також в динаміці при отриманні позитивної або негативної відповіді на застосування питостатичних препаратів або талідоміду у хворих на МДС РАНБ I і РАНБ II. Розділ описує взаємозв'язок між клініко-гематологічними показниками, відповіддю на лікуванням та рівнем експресії Ki-67 у хворих обстежуваної групи в залежності від застосованої терапії та виділяє критерії прогнозу. Розділ завершується цікавими та науково обґрунтованими висновками.

У п'ятому розділі дисертантка наводить дані щодо особливостей експресії маркерів диференціації CD34, CD34^{hi}117, CD33 субстратними клітинами периферичної крові та кісткового мозку хворих на МДС РАНБ I та РАНБ II до лікування та при отриманні відповіді на лікування імунomodуючими препаратами або цитостатичними засобами. Автор аналізує отримані дані, виділяє критерії прогнозу перебігу МДС.

У розділі, де автор аналізує та узагальнює результати досліджень, зроблено детальний аналіз отриманих даних. Важливо, що дисертантка розглядає виявлені зміни не відокремлено, а у контексті загальної ситуації – особливостей інших порушень при МДС РАНБ I та РАНБ II. Аналізує можливості і ефективність застосування як прогностичних критеріїв, так і з'ясування взаємозв'язку клініко-гематологічних та імунотипових змін. У цьому розділі дана емна характеристика, на підставі отриманих даних, закономірностей формування позитивної або негативної відповіді на той чи інший спосіб лікування МДС РАНБ I та РАНБ II і чітко окреслені критерії прогнозу захворювань.

Кожен розділ дисертації Старолуб Г.С. закінчується стислим та ґрунтовним висновком, в якому подається загальна характеристика основних тенденцій розвитку порушень у хворих на МДС.

Проте, є зауваження до поданої дисертації. На наш погляд, дисертація дещо перевантажена ілюстративним матеріалом – таблицями і рисунками, але, очевидно, це необхідно для повноти викладу результатів власних досліджень. Мають місце описки, стилістичні помилки. Однак, висловлені

зауваження не принципові та не зменшують вагомість результатів дисертаційної роботи Стародуб Г.С. і не впливають на достовірність висновків та цінність практичних рекомендацій.

Висновки логічно випливають із результатів проведених автором досліджень, відображають основні наукові та прикладні результати, обґрунтовують прогнозування виникнення позитивної відповіді у хворих на МДС РАНБ I та РАНБ II. Практичні рекомендації викладені на підставі проведених клініко-гематологічних та імунологічних досліджень, дозволяють повніше оцінити практичний вихід дисертації.

В порядку дискусії маю декілька запитань:

1) Які ускладнення спостерігались у хворих на МДС РАНБ I при лікуванні талідомідом?

2) Які переваги існують при лікуванні імуномодуляторами?

Висновок. Дисертаційна робота Стародуб Г.С, «Прогностичний потенціал маркерів диференціації CD34, CD117, CD33 та внутрішньоядерного маркера проліферативної активності Ki-67 у хворих на мієлодиспластичний синдром» є завершеною науковою працею. За актуальністю теми, науковою новизною отриманих результатів, теретичним і практичним значенням, методичним рівнем відповідає п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р. № 567 (зі змінами, внесеними згідно з Постановою Кабінету Міністрів № 656 від 19 серпня 2015 р. і № 1159 від 30 грудня 2015 р.), а здобувач заслуговує на присвоєння йому наукового ступеню кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.31. – гематологія та трансфузіології.

Доктор медичних наук, професор,
заслужений діяч науки і техніки України,
професор кафедри гематології та трансфузіології
Національна медична академія
післядипломної освіти імені П.Л. Шупика
МОЗ України

