

## ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора В.Л. Новака 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.** Дисертаційна робота Г.С. Стародуб присвячена актуальній проблемі сучасної гематології – поглибленню знань про патогенез мієлодиспластичного синдрому (МДС). Відомо, що МДС належить до групи клональних захворювань системи гемопоезу, в основі котрих лежить різнорідні механізми, що призводять до порушення диференціації, проліферації та визрівання гемопоетичних клітин з підвищеним їх апоптозом водночас. Подальша проліферація трансформованої стовбурової клітини призводить до дисплазії кісткового мозку, порушення дозрівання клітин-попередниць та зрештою трансформацією у гостру лейкемію.

Варіабельність клініко-гематологічного перебігу захворювання, термінів лейкемічної еволюції МДС, відсутність безумовних діагностичних і прогностичних критеріїв та пов'язана з цим складність лікування зумовлює необхідність подальшого вивчення механізму розвитку цієї важкої патології.

Дотепер не опрацьовано алгоритм оцінки прогнозування перебігу МДС, його трансформації в гостру лейкемію (ГЛ), а також не існує адекватних критеріїв прогнозу відповіді на терапію цитостатичними або імуномодулюючими препаратами.

Впровадження в клінічну практику результатів досліджень, отриманих при виконанні дисертаційної роботи сприятиме появі індивідуального підходу до призначення цитостатичних або імуномодулюючих препаратів та визначенню ефективності лікування хворих на МДС і дозволить загальмувати процес прогресування хвороби.

Актуальність проблеми підкреслює те, що дисертаційна робота Стародуб Г.С. виконана відповідно до планових наукових досліджень ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України» ( номер держ. реєстрації 0115U000312) “Визначення клініко-гематологічних, імунологічних та цитогенетичних предикторів прогнозу мієлодиспластичного синдрому”, де здобувач була співвиконавцем.

**Мета і завдання дослідження.** Метою дослідження була розробка критеріїв прогнозування прогресії МДС та оцінка ефективності терапії на підставі визначення предиктивної інтенсивності експресії CD34, CD117, CD33 Ki-67 субстратними клітинами периферичної крові та кісткового мозку. Для цього автор поставила перед собою низку завдань, а їх було 9, які було вирішено в процесі роботи, що дозволило сформулювати обґрунтовані висновки, що мають важливе науково-практичне значення. Дисертація Г.С. Стародуб є завершеним дослідженням, яке виконано в рамках планових науково-дослідних робіт.

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та результатів дисертації, їх обґрунтованість.** Результати дисертаційної роботи достатньою мірою зумовлені глибоким аналізом проблеми та ступеня вивчення її різних аспектів в літературі, який провела дисертант. Автор чітко сформулювала мету дослідження, окреслила завдання і обґрунтувала теоретичні і методичні підходи до їх виконання. Системне дослідження субстратних клітин периферичної крові та кісткового мозку хворих на МДС, котрі отримували цитостатичну або імуномодулюючу терапію, адекватна статистична обробка клінічних та лабораторних даних дозволяють зробити висновок про високу достовірність наукових фактів, представлених у дисертації.

Послідовний процес збору клінічного матеріалу, його аналіз та наукові узагальнення відображено в наукових публікаціях автора: всього 18 наукових праць, із них 9 статей, 6 з яких надруковано у журналах і збірках наукових праць, які рекомендовані ДАК України, 3 – у закордонних виданнях, 7 тез

доповідей на з'їздах та наукових конференціях, 2 патенти України на корисну модель.

**Наукова новизна та практична значимість одержаних результатів.**

Дисертанткою вперше проведено системний аналіз комплексу клініко-гематологічних даних, динаміки маркерів диференціації та внутрішньоядерного маркеру проліферативної активності субстратних клітин у хворих на МДС. Важливим науковим фактом є виявлений автором зв'язок між повною відповіддю та зниженням рівня експресії маркерів диференціації CD34, CD117 та внутрішньоядерного маркера проліферативної активності субстратними клітинами периферичної крові та кісткового мозку. Дисертантом вперше здійснено теоретичне узагальнення та представлено нове вирішення актуального завдання прогнозування перебігу та визначення груп ризику при МДС. Автором встановлено існування прямого кореляційного зв'язку між рівнем вмісту мієлобластів у кістковому мозку та вмістом субстратних клітин з експресією маркерів диференціації CD34, CD34/117 у хворих на МДС РАНБ I та РАНБ II. На основі отриманих даних дисертантом математично опрацьована достовірна прогностична модель ймовірності отримання загальної та повної відповіді на терапію імуномодулюючими препаратами при МДС РАНБ I. Врахування комплексу досліджень, запропонованих автором, дозволить ефективніше застосовувати існуючі методи лікування хворих на МДС.

Для прогнозування відповіді на терапію імуномодулюючими препаратами дисертант запропонувала доповнити клініко-гематологічне обстеження хворих на МДС, що вже використовується, імунологічним тестом для визначення експресії ядерного протеїну Ki-67.

Обгрунтовано використання проліферативного потенціалу кісткового мозку в якості прогностичного маркера для формування відповіді на лікування імуномодулюючими препаратами. Додаткові критерії прогнозування ефективності лікування викладено в статтях, двох патентах на корисну модель, оприлюднено у доповідях на конференціях. Результати їх



впровадження в роботу відділень гематології № 1 та № 2 Київської клінічної лікарні № 9, гематологічному відділенні Івано-Франківської обласної лікарні свідчать про безсумнівну значимість розроблених рекомендації для практичної охорони здоров'я.

**Оцінка змісту дисертації, зауваження щодо її оформлення.**  
Дисертаційна робота викладена на 183 сторінках принтерного тексту (основного тексту 160 сторінок) і складається із вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів досліджень, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків та практичних рекомендацій. Перелік використаної літератури включає 134 першоджерела. Робота ілюстрована 27 таблицями та 49 рисунками.

У вступній частині дисертант, на основі узагальнення сучасних даних літератури щодо різних аспектів прогнозування та лікування мієлодиспластичного синдрому, обґрунтувала актуальність дослідження, чітко сформулювала мету та завдання дисертаційної роботи, висвітлила наукову новизну та практичне значення дисертаційної роботи. В процесі виконання дисертації автором проводилася як клінічна робота (спостереження та лікування хворих на МДС), так і частина лабораторних досліджень. Математичне опрацювання отриманих автором даних свідчить про високу достовірність результатів досліджень.

В огляді літератури висвітлюються дані щодо патогенезу МДС, метові діагностики та лікування, існуючих прогностичних критеріїв та систем. Аналітичне викладення даного підрозділу, велика кількість проаналізованих наукових робіт, в основному, закордонних авторів, свідчать про глибоку ерудицію автора та серйозне інтелектуальне обґрунтування власного дослідження.

Розділ «Матеріали та методи» традиційно присвячується загальній характеристиці обстежуваних хворих та методам дослідження. Розділ вдало розбитий на підрозділи, у двох із них подається характеристика хворих та опис спеціальних лабораторних досліджень. Третій структурно виділений та

присвячений методам математико-статистичного аналізу проведених досліджень. Дисертантом наводяться переконливі докази щодо вибору саме таких методів із висвітленням їх переваг.

У трьох наступних розділах дисертаційного дослідження дисертантка наводить результати власних досліджень. Розділи написані виважено, грамотно, добре структуровані, що полегшує сприйняття матеріалів наукового дослідження. У третьому розділі викладені результати клінічних досліджень групи пацієнтів з МДС, наводиться клініко-гематологічна характеристика та результати лікування відповідно до існуючих прогностичних груп.

У четвертому розділі автор представляє результати вивчення змін проліферативної активності субстратних клітин периферичної крові та кісткового мозку хворих на МДС РАНБ I та РАНБ II до та після лікування цитостатичними або імуномодулюючими препаратами. Автором отримано переконливі дані щодо зменшення рівня Ki-67 позитивних клітин у периферичній крові та кістковому мозку хворих при отриманні повної відповіді при лікуванні талідомідом у хворих з МДС РАНБ I і, водночас, зменшення трансфузійної їх залежності. Дисертант узагальнює результати досліджень, висвітлених у даному розділі, описуючи взаємозв'язок між клініко-гематологічними показниками, відповіддю на лікування та інтенсивністю експресії білка Ki-67.

П'ятий розділ дисертант присвятила аналізу результатів вивчення експресії маркерів диференціації CD34, CD34<sup>hi</sup>117, CD33 субстратними клітинами периферичної крові та кісткового мозку хворих на МДС РАНБ I та РАНБ II, котрі отримували лікування імуномодулюючими або цитостатичними препаратами. Автором переконливо показано зниження експресії маркерів диференціації CD34, CD34<sup>hi</sup>117 у хворих на МДС при отриманні повної та меншою мірою при частковій відповіді, і зростання антигену CD33 при позитивному результаті. Натомість при негативному результаті лікування ці показники мають зворотну тенденцію. Виявлена

закономірність має значний практичний інтерес так як може враховуватись при оцінці ефективності лікування.

У розділі «Аналіз і обговорення результатів дослідження» автор аналізує та узагальнює результати досліджень, робить детальний аналіз отриманих даних, співставляючи його з даними, що є у літературних джерелах, і на цій основі дисертантом запропоновано власну стратегію прогнозування ефективності лікування хворих на МДС.

На наш погляд, даний розділ можна віднести до кращих сторінок дисертації.

Кожен розділ дисертації Стародуб Г.С. закінчується груповим висновком, у якому стисло подається характеристика клініко-гематологічних та імунологічних порушень при МДС РАНБ I та РАНБ II.

Висновки повністю відповідають меті та завданням наукової роботи. Логічно витікають із проведених автором досліджень, відображають основні наукові та прикладні результати. Практичні рекомендації достатньо чіткі і доступні для впровадження в гематологічних закладах охорони здоров'я.

Автореферат оформлений згідно існуючих вимог, повністю відображає зміст та основні положення дисертації.

У роботі не виявлено ознак плагіату.

В порядку зауважень можна зазначити окремі описки по тексту, але це не впливає на позитивну оцінку дисертації.

В процесі рецензування виникли запитання, на які хотілося б отримати відповідь:


1) Чому був обраний Вами талідомід, а не леналідомід в якості імуномодулюючого засобу?


2) На підставі чого Ви вважаєте, що талідомід ефективніший, ніж цитостатичні засоби?

**Загальна оцінка дисертаційної роботи.** Дисертаційна робота Стародуб Галини Сергіївни «Прогностичний потенціал маркерів диференціації CD34, CD117, CD33 та внутрішньоядерного маркера



проліферативної активності Ki-67 у хворих на мієлодиспластичний синдром», представлена на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук зі спеціальності 14.01.31. – гематологія та трансфузіологія, є актуальним завершеним науковим дослідженням, яке за методичним рівнем виконання, науковою новизною та практичною значимістю відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р. № 567, а її автор Стародуб Галина Сергіївна заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.31. – гематологія та трансфузіологія.

Доктор медичних наук, професор,  
заслужений діяч науки і техніки України,  
директор ДУ «Інститут патології крові  
та трансфузійної медицини НАМН України»  В.Л. Новак

*Signatura*  
*galina*  
  
*Prof. V.L. Novak*  
