

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры медицинской генетики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо – Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Зарайского Михаила Игоревича на диссертационную работу Козак Дарьи Михайловны «Биохимические маркеры инфекционного синдрома у больных с хроническим лимфолейкозом и их прогностическое значение», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по научной специальности 1.5.4. Биохимия (медицинские науки)

Актуальность темы диссертационной работы

Злокачественные новообразования входят в число ведущих социально значимых болезней. Ввиду высокой заболеваемости и смертности, данные заболевания сопряжены с большими социальными потерями, существенной нагрузкой на здравоохранение и высокими экономическими затратами. Несмотря на то, что хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) является клинически и молекулярно гетерогенным заболеванием, как правило, он характеризуется выраженными нарушениями иммунной системы, включающими как врожденные, так и адаптивные иммунные реакции, приводящие к подавлению иммунитета на ранних стадиях. Дисфункция иммунной системы, в свою очередь, увеличивает частоту инфекционных осложнений, которые представляют собой основную причину смертности пациентов с ХЛЛ. Иммуносупрессия и повышенный риск инфекций могут быть обусловлены факторами, связанными с пациентом, лечением и заболеванием. В связи с этим поиск новых биохимических маркеров и определения их уровня при наличии и отсутствии инфекционных осложнений вирусной, бактериальной и грибковой этиологии, а также влияния на их уровень проводимой пациентам химиотерапии является актуальной задачей. Решение диссертанта

остановиться на маркерах, перспективных для диагностики воспалительной патологии различного генеза, таких, как неоптерин, альфа-1-антитрипсин и лактоферрин и изучить биохимические процессы предшествующие синтезу этих веществ в организме больных ХЛЛ, делает диссертационную работу Козак Д.М. актуальной и интересной.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе

Диссертационная работа Козак Д.М. является законченным научным исследованием, выполненным на большом клиническом материале (в исследование включено 273 пациента с ХЛЛ на разных стадиях заболевания) с использованием современных диагностических методик. Задачи исследования полностью согласуются с его целью, четко и конкретно сформулированы. Научные положения, выводы и практические рекомендации, содержащиеся в диссертационной работе, конкретны и соответствуют задачам исследования, обоснованы с позиции доказательной медицины, определены адекватным использованием методов обработки статистического материала.

Достоверность и научная новизна результатов исследования, выводов и практических рекомендаций.

Достоверность полученных результатов обеспечена применением современных и адекватных методов исследования, репрезентативной выборкой, использованием параметрических и непараметрических критериев сравнения выборок, а также дисперсионного анализа. Объем проведенных исследований достаточен для обоснования научных положений, выводов и рекомендаций. Результаты, полученные автором, имеют несомненную научную новизну. Козак Д.М. установлена взаимосвязь изменений концентрации неоптерина, альфа-1-антитрипсина и лактоферрина у больных ХЛЛ с инфекционным синдромом в зависимости от характера инфекционных

осложнений, вида возбудителя и локализации инфекционного процесса, стадии основного заболевания и проводимых схем химиотерапии, определено их диагностическое значение. Установлены закономерности продукции микроорганизмами вещества, иммунологически сходного с лактоферрином человека (МдЛФ) в зависимости от внешних факторов, проведены его выделение и очистка, определены основные физико-химических свойства. Полученные автором результаты способствуют установлению химического состава живых организмов, а также пониманию функционирования отдельных молекул в биологических объектах.

Таким образом, достаточный объем полученных данных, современность и информативность методов их получения, а также способов их обработки подтверждают достоверность положений и выводов диссертационной работы Козак Д. М.

Практическая значимость и рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Важным результатом работы Козак Д.М. является сравнительное исследование биохимических показателей при наиболее часто встречающихся инфекционных осложнениях у пациентов с ХЛЛ. На основании этих данных рекомендовано определение концентрации неоптерина, альфа-1-антитрипсина и лактоферрина в сыворотке крови больных ХЛЛ, а также продукции МдЛФ микроорганизмами, выделенными от этих пациентов как высокоинформативных диагностических критериев для прогнозирования развития инфекционного синдрома, своевременного назначения превентивного лечения и мониторинга эффективности проводимой терапии.

Общая характеристика работы.

Диссертационная работа Козак Д.М. написана с соблюдением требований ГОСТа, и состоит из традиционных разделов: введения, обзора

литературы, описания материалов и использованных методов, в том числе, статистического анализа, изложения результатов собственного исследования и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы.

Во введении обозначена актуальность проблемы и степень ее разработанности, изложены цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость полученных результатов. Положения, выносимые на защиту, отражают ключевые результаты проведенного исследования и соответствуют выводам диссертации.

Обзор литературы написан хорошим языком в научном стиле и представляет собой подробный анализ патогенеза инфекционного синдрома у больных хроническим лимфолейкозом, а также диагностическая ценность маркеров перспективных для диагностики его развития, таких, как неоптерин, альфа-1-антитрипсин и лактоферин. Рассмотрена роль микробного фактора в развитии онкопатологии.

В главе «Материалы и методы исследования» изложен дизайн диссертационной работы, описаны этапы ее выполнения, детально описаны использованные методы исследований, методы статистического анализа, примененного при обработке результатов.

В главе инфекционный синдром у пациентов с хроническим лимфолейкозом дана подробнейшая характеристика этиологии эпизодов инфекционных осложнений, частота развития и структура инфекционных осложнений у обследованных пациентов с ХЛЛ.

В главах, описывающих результаты исследований значимости определения у пациентов с ХЛЛ неоптерина, альфа-1-антитрипсина, лактоферрина, а также продукции МдЛФ микроорганизмами представлен большой объем, полученных автором данных с четкой и логичной структурой формирования разделов. Результаты исследований проиллюстрированы информативными таблицами и рисунками.

Представлена взаимосвязь изменения концентраций этих показателей в сыворотке крови больных ХЛЛ с видом возбудителя, нозологической формой осложнения, а также стадией основного заболевания и схемами его лечения. Подробно изучены особенности продукции микроорганизмами вещества, иммунологически сходного с лактоферрином человека, проведено его выделение методом аффинной хроматографии на гепарин-сефарозе и охарактеризованы его физико – химические свойства.

В обсуждении результатов исследования автор последовательно и тщательно анализирует полученные данные, сопоставляет их с результатами исследований других отечественных и зарубежных ученых, что приводит к обоснованию последующих заключения, выводов и практических рекомендаций, которые, в свою очередь, соответствуют поставленным цели и задачам, раскрывают актуальность исследования, научную новизну, теоретическую и практическую значимость диссертации.

Диссертация хорошо читается, благодаря правильному и логичному изложению материала.

Так же хочется отметить, что диссертантом самостоятельно проведена большая экспериментальная лабораторная работа, а полученные данные были представлены на ряде конференций, в том числе и международных.

Автореферат и 13 печатных работ соответствуют основному содержанию диссертации, отражают результаты и выводы исследования. Автореферат содержит все необходимые разделы.

Принципиальных замечаний по работе нет. Тем не менее, считаю необходимым задать автору вопрос, требующий пояснения:

1. Получали ли пациенты профилактическую антибиотикотерапию в процессе лечения ХЛЛ вне зависимости от клинических проявлений?

2. Наблюдались ли Вами пациенты с сочетанными по этиологии инфекционными осложнениями и как влияло это на интерпретацию результатов?
3. Насколько равноценными для прогнозирования развития инфекционных осложнений ХЛЛ являются предложенные Вами маркеры? И остается ли неизменной значимость каждого из них уже в процессе лечения для оценки эффективности проводимой терапии?
4. Какие сроки Вы считаете оптимальными для определения описанных в диссертации маркеров?

Данные вопросы носят уточняющий характер и не влияют на общую оценку диссертационного исследования.

Заключение

Диссертационная работа Козак Дарьи Михайловны на тему «Биохимические маркеры инфекционного синдрома у больных с хроническим лимфолейкозом и их прогностическое значение», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.4. Биохимия является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи, имеющей важное значение для современной биохимии – предложены новые высокоинформативные биохимические маркеры прогнозирования и мониторинга инфекционного синдрома у больных с хроническим лимфолейкозом.

По своей актуальности, новизне, объему выполненных исследований, глубине анализа полученных данных и их доказательности, научной и практической ценности выводов и практических рекомендаций, диссертация Козак Д.М. соответствует пп. 9-14 «Положения О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства

Дата: «01» декабря 2025 г.