Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0823U100463

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 07-07-2023

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:

II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Винницька Олена Андріївна
2. Vynnytska Olena A.

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Вид дисертації: доктор філософії

Аспірантура/Докторантура: так

Шифр наукової спеціальності: 228

Назва наукової спеціальності: Педіатрія

Галузь / галузі знань:

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: Не застосовується

Дата захисту: 26-06-2023

Спеціальність за освітою: педіатрія

Місце роботи здобувача:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

III. Відомості про організацію, де відбувся захист

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): ДФ 35.600.057

Повне найменування юридичної особи: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Код за ЄДРПОУ: 02010793

Місцезнаходження: вул. Пекарська, буд. 69, м. Львів, Львівська обл., 79010, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Міністерство охорони здоров`я України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

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

Повне найменування юридичної особи: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Код за ЄДРПОУ: 02010793

Місцезнаходження: вул. Пекарська, буд. 69, м. Львів, Львівська обл., 79010, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Міністерство охорони здоров`я України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Повне найменування юридичної особи: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Код за ЄДРПОУ: 02010793

Місцезнаходження: вул. Пекарська, буд. 69, м. Львів, Львівська обл., 79010, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Міністерство охорони здоров`я України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації:

Коди тематичних рубрик: 76.29.33.13, 76.29.47

Тема дисертації:

1. Особливості мутаційного статусу при гострій лімфобластній лейкемії в дітей
2. Features of mutational status in childhood acute lymphoblastic leukemia

Реферат:

1. Сучасна молекулярно-генетична діагностика гострої лімфобластної лейкемії (ГЛЛ) базується на визначенні специфічних генетичних порушень, які пов'язані зі злоякісною трансформацією клітин. Генодіагностика дозволяє не тільки аналізувати ступінь злоякісності процесу, але й проводити ранню ідентифікацію маркерів несприятливого прогнозу щодо перебігу хвороби, здійснювати ранню діагностику рецидивів, великою мірою вилучати фактор суб'єктивності в оцінці конкретного клінічного синдрому, що є вкрай важливим для вибору тактики лікування. Дисертаційна робота присвячена дослідженню імунофенотипування бластних клітин, спектра та експресії химерних генів, змін клініко-лабораторних показників у периферійній крові в порівнянні з показниками перебігу ГЛЛ у дітей. Проведена оцінка ролі маркерів молекулярно-генетичної діагностики ГЛЛ у дітей у перебігу захворювання та ефективності цитостатичної терапії ALLIC BFM-2009. У дисертаційному дослідженні показано прогностичне значення й терапевтичну стратегію хромосомних порушень під час та після проведення цитостатичної терапії ALLIC BFM-2009, а також при розвитку рецидивів. У роботі доведено, що наявність морфологічної ремісії у хворих на ГЛЛ не завжди свідчила про повну редукцію пухлинного клону. Молекулярно-генетичні особливості бластних клітин служать основою для різних методів детекції малої кількості пухлинних клітин. До них належать метод стандартної цитогенетики й імунофлюоресцентна гібридизація (моніторинг різних хромосомних аберацій), проточна цитофлуорометрія (виявлення аберантного імунофенотипу), метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) (визначення експресії химерних онкогенів). Одним із прогностичних критеріїв розвитку рецидивів при ГЛЛ є виявлення мінімальної резидуальної хвороби (MRD), яку можна контролювати на різних етапах терапії. Моніторинг пухлинних маркерів під час і після хіміотерапії істотно підвищить її ефективність і дозволить передбачити розвиток рецидивів або навіть запобігти їхній появі. Уперше проведено комплексне вивчення імунофенотипу бластних клітин залежно від розвитку рецидиву та повної ремісії. Дослідження антигенного складу бластних клітин після проведення ALLIC-BFM 2009 цитостатичної терапії в пацієнтів із редидивами показало високий рівень імунофенотипу лінійно-незалежних лімфобластів – експресію CD34, HLA, Auti-TdT, CD10 та CD38. Наявність маркера CD38 не пов'язана з клінічною картиною, що спостерігається при ГЛЛ та не впливає на загальне виживання хворих. У пацієнтів із ГЛЛ виявлена експресія мієлоїдних маркерів CD33 та CD13, наявність яких пов'язуть із виживанням пацієнтів. У роботі показано, що триваліше виживання хворих на ГЛЛ співвідносилось з експресією на бластних клітинах CD13, тоді як експресія CD33 на бластних клітинах свідчила про низьке безрецидивне та безподійне виживання хворих на ГЛЛ. У роботі підтверджено відому думку про залежність перебігу захворювання від наявності хромосомних транслокацій. Лікування в пацієнтів із транслокаціями та без них не показало змін середнього значення кількості лейкоцитів (становило 3 Г/л), тоді як максимальне значення кількості лейкоцитів у пацієнтів із транслокаціями перебувало на рівні 38 Г/л, а в пацієнтів за умови відсутності транслокацій – на рівні 102 Г/л. Відхилення кількості лейкоцитів від середнього арифметичного пов'язані з видом хромосомної аберації, бо найвище коливання кількості лейкоцитів у крові спостерігалось у пацієнтів із BCR/ABL химерним геном. У роботі на основі отриманих даних розширено спектр генетичних критеріїв прогнозування перебігу захворювання ГЛЛ і розвитку рецидивів. Удосконалено оптимальну схему досліджень генетичних порушень у дітей із ГЛЛ.

2. Modern molecular genetic diagnosis of acute lymphoblastic leukemia (ALL) is based on the identification of specific genetic disorders that are associated with malignant cell transformation. Genodiagnostics allows not only to analyze the degree of malignancy of the process, but also to conduct early identification of markers of unfavourable prognosis for the course of the disease, to conduct early diagnosis of relapses, largely remove the subjectivity factor in assessing a particular clinical syndrome, which is crucial for treatment tactics. The dissertation is devoted to the study of blast cell immunophenotyping, spectrum and expression of chimeric genes, changes in clinical and laboratory parameters in peripheral blood in comparison with the indicators of the course of childhood ALL. The role of markers of molecular genetic diagnosis of childhood ALL caused by disease and the effectiveness of cytostatic therapy ALLIC BFM-2009 was evaluated. The dissertation research shows the prognostic value and therapeutic strategy of chromosomal disorders during and after cytostatic therapy ALLIC BFM-2009, as well as in the case of relapse. Study shows that the presence of morphological remission in patients with ALL does not always indicate a complete reduction of the tumor clone. Molecular genetic features of blast

cells underlie various methods of detecting a small number of tumor cells. These include the method of standard cytogenetics and immunofluorescence hybridization (monitoring of various chromosomal aberrations), flow cytofluorometry (detection of aberrant immunophenotype), the method of polymerase chain reaction (PCR) (determination of the expression of chimeric oncogenes). Detection of minimal residual disease (MRD) at different stages of therapy is a favorable prognostic factor for recurrence. Therefore, the use of tumor markers for monitoring significantly increases its reliability and prevents false negative results. For the first time, a comprehensive study of the immunophenotype of blast cells depending on the development of relapses and complete remission was conducted. Study of blast cell antigenic composition after ALLIC-BFM 2009 cytostatic therapy in patients with relapses showed a high level of immunophenotype of linearly independent lymphoblasts – expression of CD34, HLA, Auti-TdT, CD10 and CD38. The presence of the CD38 marker is not related to the clinical picture observed in ALL and does not affect the overall survival of patients. Expression of the myeloid markers CD33 and CD13 has been reported in patients with ALL, which has been linked to patient survival. The longer survival of patients with ALL was shown to correlate with the expression on CD13 blast cells, while the expression of CD33 on blast cells indicates low recurrence-free and eventless survival of patients with ALL The study confirms the existing opinion about the dependence of the disease on the presence of chromosomal translocations. Treatment in patients with and without translocations did not show changes in the mean leukocyte count (3g/L), whereas the maximum leukocyte count in patients with translocations was 38 g/L, and in patients without translocations – at levels of 102 g/L. Deviations in the number of leukocytes from the arithmetic mean are associated with the type of chromosomal aberration, as the highest fluctuations in the number of leukocytes in the blood are observed in patients with the BCR / ABL chimeric gene. In the work, based on the obtained data, the range of genetic criteria for predicting the course of the ALL disease and the development of relapses has been expanded. The optimal scheme of studies of genetic disorders in children with ALL has been improved.

Державний реєстраційний номер ДіР:

Пріоритетний напрям розвитку науки і техніки:

Стратегічний пріоритетний напрям інноваційної діяльності:

Підсумки дослідження:

Публікації:

Наукова (науково-технічна) продукція:

Соціально-економічна спрямованість:

Охоронні документи на ОПІВ:

Впровадження результатів дисертації:

Зв'язок з науковими темами:

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Дубей Леонід Ярославович
2. Dubey Leonid Iaroslavovych

Кваліфікація: д. мед. н., 14.01.10

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

Офіційні опоненти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Клименко Сергій Вікторович
2. Klymenko Serhii V.

Кваліфікація: д. мед. н., 03.00.15, 14.01.31

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Боярчук Оксана Романівна
2. Boyarchuk Oksana Romanivna

Кваліфікація: д. мед. н., 14.01.10

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Рецензенти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Литвин Галина Орестівна
2. Lytvyn Halyna Orestivna

Кваліфікація: к. мед. н., 14.01.10

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Трояновська Ольга Орестівна
2. Troyanovska Olga Orestivna

Кваліфікація: к. мед. н., 14.01.10

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

VIII. Заключні відомості

Власне Прізвище Ім'я По-батькові голови ради Чопяк Валентина Володимирівна

Власне Прізвище Ім'я По-батькові головуючого на засіданні Чопяк Валентина Володимирівна

Відповідальний за підготовку облікових документів

Реєстратор

Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є відповідальним за реєстрацію наукової діяльності

Юрченко Т.А.