

ВІДЗІВ

офіційного опонента на дисертаційну роботу Матлай О.І.

"Зв'язок алельного поліморфізму гена метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR) з розвитком ішемічних інсультів", подану до спеціалізованої вченої ради Д 55.051.05 при Сумському державному університеті на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за фахом 14.03.04 – патологічна фізіологія.

Актуальність теми дисертаційної роботи Матлай О.І. незаперечна - судинні захворювання, що спричинюють ішемію мозку є однією з найважливіших медико-соціальних проблем в усіх цивілізованих країнах світу. Безумовно, генетичні фактори, передусім однонуклеотидні поліморфізми, є тими ендогенними факторами, що формують схильність до виникнення зазначених патологій. Автор дисертаційної роботи серед усіх генів зосередила свою увагу на гені MTHFR, що кодує фермент метилентетрагідрофолатредуктазу, а серед понад 600 однонуклеотидних поліморфізмів цього гена - два варіанти (С677Т в екзоні 4 та А1298С в екзоні 7), функціональне значення яких детально вивчене, але роль в етіології серцево-судинних захворювань, зокрема атеротромботичного інсульту, не встановлене. Вибір цього гена є обґрунтованим і логічним, з огляду на роль цього ферменту в обміні гомоцистеїну, підвищений рівень якого вважається одним з найбільш важливим фактором ризику атеросклерозу та порушень зсідання крові, а саме ці патології і є визначальними у виникненні порушень мозкового кровообігу.

Наукова новизна отриманих результатів. У роботі вперше отримано дані про асоціацію певних алелів MTHFR з ішемічним атеротромботичним інсультом, доведено, що у гомозигот за мінорним алелем обох варіантів захворювання розвивається частіше, ніж у носіїв алеля "дикого" типу.

Встановлено гендерні закономірності реалізації спадкової схильності до інсульту та показано зв'язок варіантів гена MTHFR із іншими факторами ризику (артеріальною гіпертензією, палінням, підвищеною масою тіла). також вперше доведено, що певний генотип обумовлює підвищення ризику повторних інсультів.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Отримані наукові положення і висновки обґрунтовані достатнім обсягом молекулярно-генетичних, клінічних та статистичних досліджень. Висновки роботи є логічними, аргументованими та базуються на отриманих результатах.

Якість використаних для дослідження методів, репрезентативність отриманих результатів. Робота виконана на сучасному методичному рівні із використанням значної кількості клінічного матеріалу - 124 контрольних осіб та 170 пацієнтів. Результати генетичного тестування пройшли сучасну статистичну обробку, що дозволила пов'язати генетичні показники із клінічними характеристиками хворих. Достатній об'єм проаналізованого матеріалу дозволили вирішити поставлені задачі, зробити логічні висновки, що витікають із проведеного дослідження.

Практичне значення отриманих даних є очевидним, бо дисертаційна робота є клінічним дослідженням, отримані дані безпосередньо дають лікарю інформацію про генетичні особливості пацієнта, дозволяють індивідуалізувати терапію та персоніфікувати оцінку ризику виникнення повторних інсультів. Виявлення осіб із схильністю може створити можливості для проведення ранньої профілактики ішемії мозку.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Роботу виконано в рамках наукової тематики Сумського державного університету МОН України, є фрагментом двох науково-дослідних тем: «Зв'язок

алельного поліморфізму генів ектопічної кальцифікації з розвитком поширених серцево-судинних хвороб та їх ускладнень» та «Значення поліморфізму поодиноких нуклеотидів у розвитку найпоширеніших патологічних процесів і хвороб людини».

Загальна характеристика роботи. Дисертація традиційно складається із вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків та великого списку літератури (247 джерел), викладена на 167 сторінках машинописного тексту. Отримані результати підсумовано у 42 таблицях та представлено графічно на 10 рисунках. В огляді літератури наведено детальні відомості про метилентетрагідрофолатредуктазу, значення цього ферменту в нормі та при патології та ґрунтовно проаналізовано роботи із вивчення поліморфізмів цього гена.

Розділ «Матеріали та методи» включає інформацію про усі застосовані методи - як клінічні, так і молекулярно-генетичні. «Результати власних досліджень» складають основну частину дисертації і містять інформацію про фактичні дані, що отримані автором. Результати цього розділу поділено на декілька частин, в яких повністю викладено результати дослідження. Викладення результатів супроводжується даними статистичного аналізу, що проведено на високому, сучасному рівні із застосуванням методів логістичної регресії та MDR (multifactor dimensionality reduction). Розділ «Аналіз та узагальнення результатів» дозволяє автору зібрати разом велику кількість фактичного матеріалу, наведеного у попередніх розділах та зробити логічні висновки, що повністю впливають із результатів роботи, а також графічно їх викласти в узагальнюючій схемі, що пов'язує досліджені поліморфізми із рівнем гомоцистеїну та розвитком ендотеліальної дисфункції.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях та у авторефераті. За темою дисертації автором опубліковано 14 наукових

праць, із них – 7 статей у фахових виданнях та 7 тез доповідей у збірниках наукових конференцій. Автореферат дисертації відповідає змісту, основним положенням і найважливішим результатам дисертаційної роботи. Основні положення дисертації знайшли ґрунтовне і логічне відображення в авторефераті, який повністю відповідає змісту дисертації.

Зауваження.

1. Рівень гомоцистеїну та ступінь порушення ендотеліальної дисфункції, на яких наполягає автор дисертації, вказуючи на їхнє принципове значення у розвитку атеротромботичного інсульту, не досліджувався. Таким чином утворюється певна прірва між генетичними факторами та клінічними проявами. Якщо визначення рівня гомоцистеїну ще можна виправдати методичними проблемами та значною кількістю робіт інших дослідників, що встановили функціональне значення окремих поліморфізмів (проте не їхніх комбінацій), то оцінити функцію ендотелію (ендотелійзалежну вазодилатацію) можна було досить легко із застосування т.зв. манжеткової проби.

2. Отримані результати за своєю науковою новизною та методичним рівнем цілком заслуговували на публікації у закордонних рецензованих виданнях, однак дисертант з якихось причин вирішила приховати результати своєї роботи від міжнародної наукової спільноти та автоматично позбавила себе можливості бути процитованою іншими вченими, що займаються розробкою цієї проблеми.

3. Висновки роботи надто перевантажні фактичним, цифровим матеріалом, дублюють результати дослідження. При цьому узагальнюючий характер втрачається, а саме він має домінувати у цій частині роботи.

4. Було б цікаво почути версію автора щодо встановленого зв'язку між певним поліморфізмом та локалізацією тромбозу судин мозку, що виглядає просто співпадінням.

ЗАКЛЮЧЕННЯ.

Дисертаційна робота Матлай О.І. "Зв'язок алельного поліморфізму гена метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR) з розвитком ішемічних інсультів" подана до спеціалізованої вченої ради Д 55.051.05 при Сумському державному університеті на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук є завершеним науковим дослідженням, у якій автор із використанням сучасних методів отримав дані про значення генетичних варіантів гена MTHFR у формуванні схильності до ішемічного інсульту разом із іншими факторами ризику. За своєю актуальністю, науковим і практичним значенням, глибиною і обсягом досліджень, змістом та оформленням робота повністю відповідає вимогам ДАК України про присудження наукових ступенів стосовно дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата наук, а її виконавець, Матлай Ольга Іванівна, заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія.

Завідувач відділу загальної та молекулярної
патофізіології Інституту фізіології
ім. О.О.Богомольця НАН України,
доктор медичних наук, професор

В.Є.Досенко

