

## ВІДЗИВ

офіційного опонента на дисертаційну роботу Розуменко І.О.

"Зв'язок поліморфізму генів інгібіторів та активаторів ектопічної кальцифікації з механізмами розвитку гострого коронарного синдрому",

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 Розуменко І.О. обумовлена невизначеним значенням кальцифікації судинної стінки в патогенезі серцево-судинних захворювань, які є великою медико-соціальною проблемою в усіх цивілізованих країнах світу. Важко погодитися з автором, що "традиційні підходи у діагностиці та лікуванні ССЗ є неефективними", але розробляти нові підходи, досліджувати генетичні механізми, встановлювати молекулярно-генетичні етіологічні фактори, безумно, є актуальною задачею. Вивчення ролі одонуклеотидних поліморфізмів відкриває безмежні обрії в цьому напрямку - 60 мільйонів описаних SNP, кожний з яких робить свій внесок у формування схильності до будь-якого захворювання і роль кожного з них має бути вивчена окремо у функціональних і клінічних дослідженнях. Однак надзвичайно велика кількість поліморфізмів створює і проблему вибору: який SNP обрати, на якому гені зупинитися, яку фізіологічну систему вивчити на генетичному рівні? Дисертант та науковий керівник вдало вийшли з цього складного положення, обравши три малодосліджені поліморфізми в двох генах, що мають антагоністичні функції - ENPP1 (Ectonucleotide Pyrophosphatase/Phosphodiesterase 1) та ANKH (ANKH Inorganic Pyrophosphate Transport Regulator) пригнічують кальцифікацію, а TNAP (Alkaline Phosphatase, Liver/Bone/Kidney), навпаки, стимулює. Вибір цих генів є обґрунтованим і логічним, з огляду на роль цих ферментів як ключових факторів ектопічної кальцифікації, а остання розглядається одним

із важливих факторів ушкодження судинної стінки та прогресування артеріосклерозу, в тому числі коронарних судин.

**Наукова новизна отриманих результатів.** У роботі вперше отримано дані про асоціацію певних алелів (A69314G гена *TNAP* і T134967G гена *ANKH*) з розвитком гострого коронарного синдрому. Встановлено гендерні закономірності реалізації спадкової схильності до гострого коронарного синдрому, а також зв'язок генетичних показників із індексом маси тіла, курінням та порушеннями ліпідного обміну та системи зсідання крові.

**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 - 110 контрольних осіб та 118 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 гострого коронарного синдрому. Виявлення осіб із схильністю може

створити можливості для проведення ранньої профілактики цієї найбільш небезпечної форми ішемічної хвороби серця.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Роботу виконано в рамках наукової тематики Сумського державного університету МОН України, є частиною планових комплексних науково-дослідних тем Сумського державного університету «Роль поліморфізму генів у розвитку патологічних процесів і хвороб» (номер державної реєстрації 0114U006297).

**Загальна характеристика роботи.** Дисертація побудована за традиційною схемою і складається із вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків та великого списку літератури (245 джерел), викладена на 182 сторінках машинописного тексту. Отримані результати підсумовано у 94 таблицях та представлено графічно на 15 рисунках. В огляді літератури наведено сучасні уявлення про механізми кальцифікації судинної стінки, передусім за участі Ectonucleotide Pyrophosphatase/Phosphodiesterase 1 ANKH Inorganic Pyrophosphate Transport Regulator таа TNAP (Alkaline Phosphatase, Liver/Bone/Kidney), тобто ферментів, генетичні варіації яких і були предметом вивчення. Звісно в цьому розділі ґрунтовно проаналізовано роботи із вивчення поліморфізмів саме цих генів.

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 сучасному рівні із застосуванням методу логістичної регресії. Розділ «Аналіз та узагальнення результатів» дозволяє автору зібрати разом

велику кількість фактичного матеріалу, наведеного у попередніх розділах та зробити логічні висновки, що безпосередньо впливають із результатів роботи.

**Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях та у авторефераті.** За темою дисертації автором опубліковано 18 наукових праць, із них – 7 статей у фахових виданнях та 11 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. Зважаючи на низьку частоту мінорних варіантів, автор дисертації при аналізі об'єднує в одну групу гетерозиготи та мінорні гомозиготи, що, з одного боку, виправдано, але, одночасно, є необґрунтованим, бо який тип взаємодії між алелями досліджених генів спостерігається (домінантний, рецесивний чи кодомінантний), невідомо.

2. З незрозумілих причин не проведено аналіз сукупного впливу вивчених варіантів генів на клінічні показники хворих із гострим коронарним синдромом. При цьому загально визнано, що розвиток атеросклерозу та ішемічної хвороби генів обумовлено наявністю комбінацій багатьох генів, тобто є мультифакторним, полігенним. Відсутність сучасних статистичних методів для дослідження саме міжгенної взаємодії дещо зменшує значущість отриманих даних.

3. Клінічні та біохімічні методи дослідження, що використані автором, на жаль, не мають прямого зв'язку із обміном кальцію та ектопічною кальцифікацією - досліджень рівня кальцифікації аорти чи коронарних судин або хоча б рівня кальцію та фосфатів в крові не було проведено.

### ЗАКЛЮЧЕННЯ.

Дисертаційна робота Розуменко І.О. "Зв'язок поліморфізму генів інгібіторів та активаторів ектопічної кальцифікації з механізмами розвитку гострого коронарного синдрому", подану 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 генетичних методів отримав дані про значення генетичних варіантів генів, що мають ключове значення у кальцифікації судинної стінки. 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 - Розуменко Інна Олександрівна - 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

