

## ВІДЗИВ

офіційного опонента на дисертаційну роботу Савченко І.М.

"Зв'язок поліморфізму генів матриксних металопротеїназ з факторами ризику та механізмами розвитку лейоміоми матки", 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 Савченко І.М. обумовлена, передусім, розповсюдженням лейоміоми матки – більше 170 млн. жінок у світі страждають від цієї патології, до 25% від усіх гінекологічних захворювань! І при цьому поліморфізми генів, що сприяють розвитку цього захворювання дуже мало вивчені - лише 130 робіт у базі даних PubMed, з яких дві безпосередньо пов'язані із темою дисертаційного дослідження. Таким чином, автор роботи абсолютно правильно обирає тему, зменшуючи прогалину у науковому розумінні спадкової схильності до лейоміоми матки. Навіть детекція мутації в гені *MED12*, що визначається у тканинах лейоміоми у 70% пухлин (Kämpjärvi K., 2014), не зменшує актуальність, до полігенність цієї патології не викликає сумнівів і лише визначення поліморфізмів, а не мутацій, дозволяє передбачити ймовірність розвитку захворювання та розробити методи профілактики. Крім того, в роботі вперше проведений клінічний аналіз генотипованих пацієнтів, в результаті якого встановлено ряд важливих патогенетичних закономірностей.

**Наукова новизна отриманих результатів.** У роботі вперше отримано дані про асоціацію поліморфізму 1G/2G -1607 гена *MMP1* із розвитком фіброміоми в українській популяції. При цьому С<sup>-1562</sup>→Т поліморфізм гена *MMP9* не виявив суттєвого впливу на ризик розвитку цієї патології. Встановлено вплив інших факторів ризику (цукрового діабету, артеріальної гіпертензії, порушень мозкового кровообігу та ін.) на реалізацію генетичної

схильності до лейоміоми матки. Також вперше показано залежність між генотипом та певними показниками репродуктивної системи жінок – вік менархе, наявність запалення, полікістозу яєчників та ін.

**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 - 84 контрольних осіб (жінки менопаузального віку) та 108 пацієнтів із лейоміомою матки. Дисертант свідомо обирає для контролю людей більш старшого віку за для отримання більших гарантій у тому, що лейоміома не виникне в контрольній групі у короткий період спостереження. 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, можуть дозволити оцінити ризик виникнення патології та до нозологічному етапі, персоніфікувати оцінку ризику виникнення пухлини матки. Виявлення осіб із схильністю може створити можливості для проведення ранньої профілактики цього поширеного захворювання.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Роботу виконано в рамках наукової тематики Сумського державного університету МОН України, є самостійним фрагментом науково-дослідної теми «Значення поліморфізму поодиноких нуклеотидів у розвитку найпоширеніших патологічних процесів і хвороб людини» (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 (3 розділи), аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків та великого списку літератури (238 джерел), викладена на 151 сторінці машинописного тексту. Отримані результати підсумовано у 53 таблицях та представлено графічно на 15 рисунках. В огляді літератури наведено сучасні уявлення про етіологію та патогенез лейоміоми матки, про фактори ризику, передусім, генетичні – мутації та варіації геному, що визначають розвиток патології. В окремому підрозділі огляду узагальнено дані про роль матриксних металопротеїназ у розвитку пухлин, зокрема, про значення MMP-1 та MMP-9, поліморфізми яких і були в центрі уваги дослідника.

Розділ «Матеріали та методи» включає інформацію про усі застосовані методи - як клінічні, так і молекулярно-генетичні та статистичні. «Результати власних досліджень» складають основну частину дисертації і містять інформацію про фактичні дані, що отримані автором. Результати цього розділу поділено на 3 частини, в яких повністю викладено результати дослідження. Викладення результатів супроводжується даними статистичного аналізу, що проведено на сучасному рівні із застосуванням ряду адекватних методів. 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. Закінчується розділ

логічною схемою, що пояснює вплив поліморфізму в промоторі гена MMR1 на механізми утворення пухлини в матці.

**Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях та у авторефераті.** За темою дисертації автором опубліковано 20 наукових праць, із них – 5 статей у фахових виданнях та 15 тез доповідей у збірниках наукових конференцій та конгресів. 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. Контрольна група складається лише з 84 осіб, що не досягає необхідного (певною мірою, умовного) рівня, прийнятого у популяційних досліджень. Невже так мало жінок нерепродуктивного віку без гінекологічної патології в Сумах?

2. Досить дивно виглядає достовірність відмінності ряду антропометричних показників (маса, зріст) в контрольній та дослідній групі – значущих відмінностей, насправді, немає, але за рахунок значної кількості, виходить вірогідність. Більш адекватно в цьому випадку застосовувати  $\chi^2$ -критерій, поділяючи показник на певні діапазони.

3. Незрозуміло, чому не проведено мультифакторний аналіз отриманих даних. Не виключено, що це дозволило б отримати інформацію про сукупний вплив обох поліморфізмів, в тому числі і «неінформативного» C<sup>-1562</sup>→T в гені *MMR9*.

4. Проголошена у назві теза про зв'язок між поліморфізмами та механізмами розвитку лейоміоми не є виправданою у дисертаційному дослідженні, бо власно механізми розвитку пухлини не вивчалися, проводилася лише оцінка певних клінічних та анамнестичних даних. Навряд чи можна переконливо казати про роль стресу чи віку менархе в патогенезі лейоміоми, або автор вважає по-іншому?

## ЗАКЛЮЧЕННЯ.

Дисертаційна робота Савченко І.М. "Зв'язок поліморфізму генів матриксних металопротеїназ з факторами ризику та механізмами розвитку лейоміоми матки", 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 кодують ферменти ремоделювання сполучно-клітинного матриксу - колагенази. 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 - Савченко Інна Миколаївна - 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

