

ВІДЗИВ

офіційного опонента на дисертаційну роботу Олешко Тетяни Богданівни «Зв'язок поліморфізму генів ендотеліну та ендотелінового рецептора з механізмами основних проявів ішемічного інсульту», що представлена до захисту на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія

Актуальність теми дисертаційної роботи Тетяни Богданівни повністю підтверджується важливим медико-соціальним значенням порушень мозкового кровообігу – ішемічними інсультами, що спричиняють інвалідизацію та смертність тисяч людей у світі щодня. Генетичний компонент в етіології атеросклерозу мозкових судин є безсумнівним, але фактичне наповнення цієї тези є недостатнім – які саме гени, у якій комбінації збільшують ймовірність захворювання, які обумовлюють більш сприятливий прогноз чи ефективність лікування? У зв'язку з цим молекулярно-генетичні механізми інсульту активно вивчаються в усьому світі. Вчені сподіваються визначити асоціації певних поліморфізмів із ішемічним інсультом, зрозуміти нові патогенетичні механізми розвитку цієї патології та розробити нові методи лікування та профілактики. Увагу дослідниці привернули варіації в генах, що визначають судинний тонус та проліферацію гладеньких м'язів судин, а ці процеси є надзвичайно важливими у розвитку як артеріальної гіпертензії, так і атеросклерозу, що разом створюють підґрунтя для порушення мозкового кровообігу. У фокус дисертаційної роботи попали два досить поширених в європейській популяції поліморфізми: заміна $\text{Lys}_{198} \rightarrow \text{Asn}$ в білку ендотеліну, що спричинена поліморфізмом гена *EDN1* та заміна $\text{C}^{+70} \rightarrow \text{G}$ в гені, що кодує рецептор ендотеліну *EDNRA*.

Наукова новизна отриманих результатів. Встановлено, що у гомозигот за мінорним алелем Lys198Asn-поліморфізму гена *EDN1* ризик розвитку ішемічного інсульту у 4 рази більше, ніж у гомозигот за мажорним алелем. При цьому поліморфізм гену *EDNRA* не впливає на ризик розвитку захворювання. Доведено, що гетерозиготи за геном *EDN1*, що страждають на артеріальну гіпертензію, мають вдвічі більший ризик виникнення інсульту, а у гомозигот за мінорним алелем вказаного гена ризик зростає у 4,1 раза порівняно із Lys/Lys-генотипом. Досить несподівано виявлено, що носії Asn/Asn-генотипу, які не є курцями, мають більше шансів захворіти на ішемічний інсульт.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Отримані наукові положення і висновки обґрунтовані достатнім обсягом молекулярно-генетичних 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: досліді проводили проведено на 170 хворих та 124 практично здорових особах, в яких після проведення клінічних досліджень, були виділена ДНК та проведено генотипування із застосування полімеразної ланцюгової реакції із наступним рестрикційним аналізом. Достатній об'єм проаналізованого матеріалу та ретельний статистичний аналіз дозволили вирішити поставлені задачі, зробити логічні висновки, що витікають із проведеного дослідження.

Практичне значення одержаних результатів полягає в тому, що встановлений зв'язок генетичних варіантів з ішемічним інсультом може бути використаний в якості генетичного маркера для оцінювання індивідуального ризику розвитку цього захворювання в осіб із різними факторами ризику атеросклерозу, а в перспективі проводити індивідуалізоване лікування.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертацію виконано відповідно до плану наукових досліджень Сумського державного університету МОН України. Вона є частиною планових комплексних науково-дослідних тем кафедри фізіології і патофізіології з курсом медичної біології Сумського державного університету «Роль поліморфізму генів у розвитку патологічних процесів і хвороб» (номер державної реєстрації 0114U006297) та «Зв'язок алельного поліморфізму генів ектопічної кальцифікації з розвитком поширених серцево-судинних хвороб та їх ускладнень» (номер державної реєстрації 0115U000688).

Загальна характеристика роботи. Дисертаційна робота викладена на 164 сторінках друкованого тексту та складається із “Вступу”, “Огляду літератури” (3 підрозділи), експериментальної частини, до якої входять розділи „Матеріали та методи досліджень”, „Результати досліджень” (4 розділи), „Аналіз та узагальнення результатів дослідження”, “Заклучення” та “Висновки”. Робота ілюстрована 13 рисунками та містить 33 таблиці. Закінчується списком використаних літературних джерел, що включає 261 посилання.

Розділ “Огляд літератури” охоплює велику кількість літературних даних по темі дисертаційної роботи із детальною інформацією про ендотелін та ендотелінову сигналізацію, молекулярні механізми взаємодії різних сигнальних шляхів із системою реалізації впливу ендотеліну на різні клітини

із акцентом на ендотеліальній дисфункції, що є важливим елементом розвитку ішемії мозку. Окремо проаналізовано функціональне значення генетичних варіацій на реалізацію біологічної активності ендотеліну опосередковано через його рецептори.

У розділі «Матеріали та методи» описано методи виділення ДНК, полімеразної ланцюгової реакції, рестрикційного аналізу та електрофорезу нуклеїнових кислот. Для встановлення ризику розвитку ішемічного інсульту застосовано сучасні статистичні підходи: χ^2 - критерій Пірсона, відношення шансів (OR) та 95 % довірчий інтервал (CI) для домінантної, рецесивної, наддомінантної та адитивної моделей успадкування. Для моделювання міжлокусних взаємодій використано метод скорочення багатофакторної розмірності (MDR).

У розділі „Результати досліджень” наведено результати генетичного дослідження та аналізу клінічних даних з огляду індивідуального генотипу кожного хворого.

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. Наукові положення дисертаційної роботи зроблені ним висновки та рекомендації, що чітко сформульовані в дисертації, досить повно відображені в опублікованих 20 наукових працях, із яких 8 статей, що опубліковані у фахових вітчизняних та міжнародних наукових виданнях, та 11 тез доповідей у матеріалах міжнародних і вітчизняних наукових з’їздів та

конференцій. Основні положення дисертації знайшли ґрунтовне і логічне відображення в авторефераті, який повністю відповідає змісту дисертації.

ЗАУВАЖЕННЯ.

1. На жаль, автор дисертаційної роботи не зробив спробу дослідити функціональне значення поліморфізмів, що вивчалися, та їхніх комбінацій. При цьому оцінка ендотеліальної функції не вимагає високовартісних приладів чи реактивів – здатність артеріальних судин до дилатації після перетиснення верхньої кінцівки манжеткою є NO-залежною та об'єктивно свідчить про стан ендотелію.

2. Статистичний аналіз отриманих генетичних даних проявив разом із очікуваними асоціаціями і досить несподівані – наприклад, більший ризик патології саме у гетерозигот C/G із ІМТ < 25 кг/м² при тому, що більшість досліджень вказують на значення підвищеної маси тіла як фактору ризику ішемічного інсульту. Також хотілось би почути версії для пояснення того факту, що люди із Asn/Asn-генотипу, які не є курцями, частіше хворіють на інсульт. Невже паління може зменшувати ризик цього захворювання у людей із іншим генотипом?

3. Розділ «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» більшою частиною є продовженням огляду літератури і значна кількість фактів, що наведено в тексті не порівнюється із власними даними, хоча і представляють окремий інтерес і могли б підказати автору дослідження шляхи для отримання додаткової інформації від генотипованих хворих – наприклад, стосовно наявності гемікранії в анамнезі.

ЗАКЛЮЧЕННЯ.

Дисертаційна робота Олешко Тетяни Богданівни «Зв'язок поліморфізму генів ендотеліну та ендотелінового рецептора з механізмами основних проявів ішемічного інсульту», подана до спеціалізованої вченої ради Д 55.051.05 при Сумському державному університеті, за своєю актуальністю, науковим і практичним значенням, глибиною і обсягом досліджень, змістом та оформленням повністю відповідає вимогам ДАК України про присудження наукових ступенів стосовно дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата наук, а її виконавець – Олешко Тетяна Богданівна 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

