

ВІДГУК

офіційного опонента

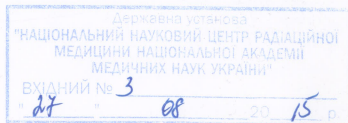
на дисертаційну роботу Плєскача Гліба Вадимовича "Роль поліморфізму SNP83 гена фосфодієстерази 4D у генетичній схильності до розвитку інфаркту міокарда у постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС", подану на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 03.00.01 – радіобіологія

Актуальність роботи. До найважливіших медичних наслідків Чорнобильської катастрофи відносяться захворювання серцево-судинної системи. За даними державної статистики України серцево-судинна патологія, в тому числі інфаркти міокарда (ІМ), займають перше місце у загальній структурі смертності (67,7%) та інвалідизації (53%) учасників ліквідації наслідків аварії (ЛНА) на Чорнобильській АЕС (ЧАЕС). Зазначені показники перевищують середньосвітові, що свідчить про необхідність удосконалення стратегії профілактики розвитку даної патології серед постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС.

Генетична складова у розвитку інфаркта міокарда (ІМ) за певних умов може досягати 40%. Тому серед актуальних проблем сучасної радіобіології чільне місце має займати визначення ролі радіаційного фактору в реалізації генетичної схильності до розвитку гострих форм серцево-судинної патології, в тому числі ІМ. Робота в даному напрямку не проводилась як в Україні, так і в усьому світі, що зумовлює її пріоритетність. В останній час увага дослідників зосередилася на поліморфізмі генів, що відіграє важливу роль у формуванні індивідуальної чутливості організму до дії факторів довкілля, в тому числі іонізуючої радіації. Поліморфізм заміни одного нуклеотиду SNP83 гена фосфодієстерази 4D (PDE4D), яка бере участь у внутрішньоклітинній передачі сигналів, тобто визначає життєздатність кардіоміоцитів та інших клітин в умовах ішемії, був становлений насамперед як фактор ризику розвитку ішемічних інсультів. Дослідження, що присвячені визначенню асоціативних зв'язків SNP83 з підвищеним ризиком розвитку ІМ, мало чисельні. При цьому відсутні дані стосовно кореляції поліморфізму гена *PDE4D* з частотою виникнення ІМ у осіб, що зазнали впливу іонізуючого випромінювання.

Враховуючи вищезазначене, дисертаційну роботу Г.В. Плєскача, що спрямована на визначення закономірностей впливу іонізуючого випромінювання на реалізацію генетичної схильності (поліморфізм SNP83 гена фосфодієстерази 4D) до розвитку ІМ у постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС, слід вважати актуальною в галузі радіобіології.

Дисертаційна робота виконана у рамках планових науково-дослідних робіт Інституту клінічної радіології ДУ ННЦРМ НАМН України.



Робота викладена на 137 сторінках та побудована за традиційною схемою і складається із вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів досліджень, 4 розділів власних досліджень, узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних 211 літературних джерел; ілюстрована 35 таблицями і 34 рисунками.

У вступі обґрунтовується актуальність теми дослідження, чітко сформульована мета та 5 завдань для її досягнення, наукова новизна і практична значущість отриманих результатів, відомості про особистий внесок здобувача, апробацію та публікацію результатів виконаної дисертаційної роботи. На наш погляд, в завданні 1 варто було б написати «... з урахуванням **документованої** дози іонізуючого **випромінювання**»; в завданні 3 – «**нерадіаційних** факторів ризику...».

Розділ «**Огляд літератури**». Ретельно проаналізовано епідеміологічні дані щодо високого ризику розвитку серцево-судинної патології у опромінених осіб (онкологічні хворі; особи, що вижили після атомного бомбардування в Хіросімі та Нагасакі; діти, що опромінені *in utero*; працівники атомної промисловості; учасники ЛНА на ЧАЕС), розглянуто сучасні уявлення стосовно механізмів радіаційного впливу на різні компоненти серцево-судинної системи, насамперед на ендотелій, з використанням останніх наукових публікацій розглянуто функції ферментів родини фосфодіестераз, функціональне значення поліморфізмів генів, що їх кодують. Цей розділ закінчується резюме, в якому автор узагальнює, що на сьогодні виконані лише поодинокі роботи щодо ролі генного поліморфізму *PDE4D* в реалізації підвищеного ризику серцево-судинної патології. Дослідження поліморфізму гену *PDE4D* в Україні в умовах радіоекологічної кризи не проводилось, що обґрунтовує актуальність теми дисертаційної роботи Г.В. Плєскача. В цілому розділ викладений змістовно, що свідчить про знання автором наукових публікацій у площині даної проблеми та її глибоке розуміння.

До цього розділу роботи є зауваження: відносно мало уваги приділяється аналізу розповсюдженості серцево-судинної патології в групі учасників ЛНА на Чорнобильській АЕС в порівнянні з іншими категоріями опромінених осіб. Іноді зустрічаються стилістичні помилки.

Розділ «**Матеріали і методи досліджень**» складається із 4 базових підрозділів, в яких наведено характеристика основної групи обстежених осіб з даними дозиметрії та групи порівняння, детально викладені використані молекулярно-генетичні, клінічні та статистичні методи. В основній групі обстеження у 45% учасників ЛНА дози опромінення документовані, що дало змогу сформувати за величиною отриманої дози 6 підгруп. Розділ проілюстровано 3 таблицями та 2 рисунками. Слід відзначити, що сучасний науково-методичний рівень та великий обсяг проведених досліджень, складність виконання завдань і

поглиблений аналіз отриманих даних забезпечили високий ступень обґрунтованості основних положень дисертації.

У третьому розділі за даними клініко-епідеміологічного реєстру розглянуто радіаційні та нерадіаційні фактори ризику розвитку ІМ в групі учасників ЛНА на Чорнобильської АЕС. Найсуттєвіші результати, на наш погляд, що отримані здобувачем і представлені в даному розділі, свідчать про обернену кореляцію між дозою опромінення і латентним періодом розвитку ІМ. Тобто, чим вище поглинена доза опромінення, тим раніше розвивався ІМ. Причому під впливом «мінімальної кількості факторів нерадіаційної природи». Тому автор приходить до висновку, що в етіології ІМ певне місце займає опромінення. Зауважимо, що бажано було б провести епідеміологічне дослідження в даній групі опромінених осіб з метою визначення частоти перенесеного ІМ.

Четвертий розділ присвячено аналізу розподілу генотипів за поліморфізмом rs966221 гена фосфодіестерази 4D в групі неопромінених 187 осіб, мешканців м Києва. За його результатами сформульовано важливий у профілактичному аспекті висновок: генотип ТТ є фактором ризику розвитку ІМ в осіб старше за 60 років на тлі розвинутої артеріальної гіпертензії та порушень ліпідного обміну, які визнано ознаками атеросклерозу. Оскільки ці два фактори належать до корегованих, вплив поліморфізму rs966221 гена *PDE4D* може бути зменшений за рахунок раннього виявлення пацієнтів, ретельного їх обстеження та своєчасного призначення відповідної терапії.

У п'ятому розділі розглядається розподіл генотипів за поліморфізмом rs966221 гена фосфодіестерази 4D в групі опромінених осіб – 259 постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС. На відміну від групи порівняння негативний вплив генотипу ТТ проявлявся не тільки серед осіб старше 60 років, а вже й серед опромінених осіб більш молодого віку за сумісної дії таких же нерадіаційних факторів розвитку ІХС, але за дії більш високої дози опромінення.

У шостому розділі проаналізовано розподіл генотипів за поліморфізмом rs6449182 гена *CD38*, функція якого певною мірою пов'язана з активністю фосфодіестераз. Вплив зазначеного поліморфізму на ризик розвитку ІМ не встановлено, в тому числі за дії іонізуючих випромінювань.

У заключному розділі дисертації одержані автором матеріали детально аналізуються в порівнянні з даними вітчизняної та зарубіжної літератури, обґрунтовуються висновки. Мета дисертаційної роботи Г.В. Плєскача досягнута, а саме встановлено та обґрунтовано модифікуючий вплив іонізуючих випромінювань на реалізацію генетичної схильності до розвитку інфаркту міокарда у осіб, що зазнали опромінення внаслідок Чорнобильської катастрофи. Сформульована гіпотеза щодо впливу ферменту фосфодіестерази *PDE4D*, за умов наявності окремих генотипів, на клітини тканин серцево-судинної системи та

особливостей реалізації генетичної схильності у опромінених осіб шляхом посилення атеросклеротичних змін у судинах, ендотеліальної дисфункції, бляшкоутворення.

Дисертація містить **нові наукові дані**. Вперше встановлено прогностичне значення генотипу ТТ для розвитку ІМ у опромінених осіб. У носіїв генотипу ТТ дана патологія розвивалася у більш молодому віці порівняно з носіями інших генотипів за умов однакового променевого навантаження. Автором встановлено, що у віці до 60 років ІМ розвивався за дії більш високих доз опромінення. Вперше показано, що на відміну від опромінених осіб генотип ТТ є фактором ризику розвитку ІМ у неопромінених лише у віці понад 60 р. Таким чином, результати дисертаційної роботи Плєскача Г. В. розширюють сучасні радіобіологічні уявлення про особливості дії іонізуючої радіації на людину та формування детерміністських ефектів.

Практичне значення дослідження полягає в профілактичній спрямованості запропонованих пропозицій. Одержані результати покладено в основу розробленого способу визначення високого ризику розвитку ІМ у опромінених осіб, який захищено Патентом України. Це доцільно враховувати при диспансеризації контингентів працюючих у сфері дії іонізуючого випромінювання.

Обґрунтованість і достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій. Лабораторні дослідження виконано ретельно, вибрані методи досліджень і статистичного аналізу адекватні поставленим завданням. Достовірність отриманих даних не викликає сумніву. Високий ступінь обґрунтованості висновків обумовлений великим обсягом проведених досліджень (обстежено 1081 осіб), коректним використанням сучасних теоретичних уявлень і тлумаченням результатів лабораторно-клінічних досліджень. Результати дисертаційної роботи апробовані на наукових форумах та опубліковані у фахових виданнях.

Автореферат повністю відображає зміст дисертації.

Позитивно оцінюючи дисертаційну роботу Плєскача Г.В., вважаю необхідним поставити декілька питань, з приводу яких бажано почути думку автора:

1. В рамках виконаного дослідження визначте більш конкретно, чи впливає і яким чином дія малих доз іонізуючого випромінювання на реалізацію генетичної схильності до розвитку даної патології?
2. Чи може впливати на формування зазначених процесів якості іонізуючого випромінювання?
3. На рис. 4.8. сторінка 66 представлено більша кількість факторів розвитку ІМ у носіїв генотипів ТТ порівняно з носіями генотипу СС. Чому поза увагою залишились носії генотипу СТ?

4. Сформулюйте більш детально, як результати Вашої роботи можуть бути використані у програмах попередження захворюваності на ІМ?

Зауваження та питання носять дискусійний характер та не впливають на позитивну оцінку представленої дисертаційної роботи.

Висновок

Дисертаційна робота Плескача Гліба Вадимовича "Роль поліморфізму SNP83 гена фосфодіестерази 4D у генетичній схильності до розвитку інфаркту міокарда у постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС" є завершеним науковим дослідженням на актуальну тему, в якій одержані нові науково обґрунтовані результати, наведено теоретичне узагальнення і нове розв'язання завдання у галузі радіобіології, що полягає у визначенні характеру впливу іонізуючих випромінювань на реалізацію генетичної схильності до розвитку ІМ у постраждалих внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС: від дози опромінення, статі та віку постраждалих, додаткової дії нерадіаційних факторів.

Таким чином, за актуальністю, наукової новизною, теоретичною і практичною значущістю одержаних результатів, обсягом проведених досліджень, методичним рівнем, логічністю та обґрунтованістю висновків вважаю, що дисертаційна робота Плескача Гліба Вадимовича "Роль поліморфізму SNP83 гена фосфодіестерази 4D у генетичній схильності до розвитку інфаркту міокарда у постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС" заслуговує на позитивну оцінку та відповідає вимогам чинного "Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника" МОН України, що пред'являються до кандидатських дисертацій, а її автор Плескач Гліб Вадимович заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 03.00.01 – радіобіологія.

Провідний науковий співробітник відділу радіобіології і екології Інституту експериментальної патології, онкології та радіобіології ім. Р.С.Кавецького НАН України, доктор біол. наук

25.08.2015 р.

Е.А. Дьоміна



Дьоміна
Вовіжко
М.В.

