

ВІДЗИВ

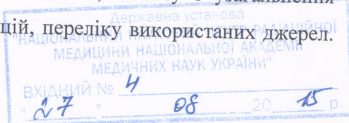
офіційного опонента

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

Актуальність роботи. Серцево-судинні захворювання, а саме ішемічна хвороба серця (ІХС), займають провідне місце у структурі захворюваності і смертності населення України та інших країн Європи і США. Отримані переконливі епідеміологічні дані, які свідчать про підвищення ризику розвитку ІХС у різних категорій осіб, які зазнали впливу іонізуючого випромінювання, включаючи і учасників ліквідації наслідків Чорнобильської катастрофи. Однак, в усіх дослідженнях, присвячених впливу іонізуючого випромінювання на ризик розвитку ІХС, ставиться питання про вплив додаткових, традиційних чинників та їх взаємодію з радіаційним фактором. Одним з найбільш суттєвих нерадіаційних чинників є генетична схильність людини, яка модифікує дію факторів навколишнього середовища. Тому дослідження комплексного впливу радіаційного фактора, традиційних факторів ризику і генетичних особливостей людини на ризик розвиток ІХС, а саме однієї з найбільш загрозливих її форм - інфаркту міокарда (ІМ), на що спрямована дисертаційна робота, є актуальним питанням радіобіології. Інший аспект актуальності проблеми полягає в тому, що на основі визначення певних генетичних особливостей, які сприяють розвитку ІХС і ІМ на тлі дії іонізуючого випромінювання, можливо сформувати групи ризику для робітників атомної промисловості осіб та інших категорій, що буде зменшувати негативні наслідки опромінення.

У зв'язку з вищезазначеним, дисертаційна робота Г.В. Плєскача, метою якої є визначення впливу іонізуючого випромінювання на реалізацію генетичної схильності (поліморфізм *SNP83* гена фосфодіестерази *4D*) до розвитку інфаркту міокарда у постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС для врахування в програмах попередження захворювання, є актуальною.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації, їх достовірність і новизна. Дисертаційна робота побудована за традиційним планом. Складається зі вступу, огляду літератури, розділу „Матеріал і методи”, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення отриманих даних, висновків, практичних рекомендацій, переліку використаних джерел.



Робота викладена на 137 сторінках основного тексту, містить 35 таблиць і 34 рисунків. Список використаних літературних джерел включає 211 найменувань.

У вступі обґрунтовані актуальність дослідження, мета і основні завдання роботи, зв'язок її з науковими планами Інституту клінічної радіології ДУ „Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України”, наукова новизна і практична цінність отриманих результатів, відомості про особистий внесок здобувача, апробацію та публікацію результатів дисертації.

Дисертантом самостійно проведено патентно-інформаційний пошук, аналіз наукової літератури, сформовані групи для проведення досліджень, проведено визначення поліморфізму *SNP83* гена *PDE4D*, здійснено статистичну обробку одержаних результатів, проаналізовані отримані результати, написані розділи роботи і оформлено дисертацію. Друковані праці підготовлені за безпосередньої участі пошукача.

Огляд літератури складається з двох підрозділів. Перший присвячений аналізу сучасних епідеміологічних даних щодо частоти розвитку захворювань серцево-судинної патології у осіб, які зазнали впливу іонізуючого випромінювання, описані вірогідні механізми впливу іонізуючого випромінювання на ендотеліальні клітини судин та інші клітинні субстрати. В другому підрозділі наведені дані щодо складу ферментів родини фосфодіестераз, охарактеризовані окремі ізоформи, їх локалізація, функціональне значення, механізми регуляції активності, поліморфізми у структурі генів. Особлива увага приділена аналізу існуючих літературних джерел щодо асоціації поліморфізму *SNP83* гена *PDE4D* з ризиком розвитку серцево-судинних захворювання - ІХС і гострого порушення мозкового кровообігу. В цілому огляд літератури написаний добре, з використанням сучасних даних.

В розділі “Матеріал та методи” ретельно описаний дизайн дослідження та використані у роботі методи, наведена характеристика обстежених хворих і осіб контрольної групи. Отримані результати ґрунтуються на значній кількості обстежених осіб. Методи дослідження сучасні і відповідають поставленій меті і завданням роботи.

Дослідження проводилися в два етапи. На I етапі проаналізована частота окремих факторів ризику розвитку ІХС в групі учасників ліквідації наслідків аварії (ЛНА) на Чорнобильській АЕС, які перенесли інфаркт міокарда в післяаварійному періоді. Досліджені дані всіх 525 учасників ЛНА з ІМ, які перебувають (або перебували) під спостереженням в поліклініці клініко-епідеміологічного реєстру ННЦРМ НАМН України, починаючи з 1992 р. Порівняння частоти нерадіаційних факторів ризику проводилися з контрольною групою 110 мешканців м. Києва, які перенесли ІМ.

На II етапі проведено визначення генотипів *PDE4D* за поліморфізмом *SNP83* у 446 осіб. Основну групу дослідження склали 259 постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС. Групу порівняння склали 187 мешканців м. Києва.

Доза опромінення була відома у 45 % учасників ЛНА, обстежених на I етапі дослідження, і у 64,6 % учасників ЛНА, обстежених на II етапі дослідження. Для оцінки нерадіаційних факторів ризику оцінювали демографічні показники (вік на момент розвитку ІМ і стать), наявність артеріальної гіпертензії, гіперхолестеролемії, цукрового діабету, ожиріння, паління, родинний анамнез.

Визначення поліморфізмів проведено за допомогою полімеразної ланцюгової реакції з рестрикційним аналізом; отримані дані проаналізовані з використанням сучасних методів варіаційної статистики.

Основна мета третього розділу дисертаційної роботи - аналіз частоти окремих факторів ризику розвитку ІХС в групі учасників ЛНА на ЧАЕС, які перенесли ІМ в післяаварійному періоді. Основний радіобіологічний висновок розділу – виявлено зменшення тривалості латентного періоду до розвитку ІМ у чоловіків, учасників ЛНА, які отримали більшу дозу зовнішнього опромінення, причому за умов меншої кількості супутніх нерадіаційних факторів ризику.

У четвертому розділі проаналізовано розподіл генотипів за поліморфізмом *rs966221* гена фосфодіестерази *4D* серед неопромінених осіб. Отримані результати свідчать, що генотип ТТ можна вважати фактором ризику розвитку ІМ у осіб старше за 60 років, особливо на тлі наявності артеріальної гіпертензії і порушень ліпідного обміну, що було підтверджено проведенням мультиваріантного факторного аналізу.

У п'ятому розділі розглядається розподіл генотипів за поліморфізмом *rs966221* гена фосфодіестерази *4D* в основній групі – серед 259 постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС. На відміну від групи порівняння, встановлено підвищення ризику розвитку ІМ за умов носійства генотипу ТТ не тільки серед осіб старше 60 років, але і у більш молодому віці при однаковій сукупній кількості факторів розвитку ІХС, але за більш значної дози зовнішнього опромінення. Крім того, виявлена зворотня кореляційна залежність між дозою опромінення і віком, у якому розвинувся ІМ, яка мала статистичну значущість тільки у носіїв Т алелі гена фосфодіестерази *4D*. Найвища частота генотипу ТТ була серед пацієнтів з ІМ, який розвинувся в перші 10 років після аварії, – 42,8 % порівняно з 21,05 % серед таких же пацієнтів, але в яких ІМ розвинувся пізніше.

Останній розділ власних досліджень присвячений розподілу поліморфізму *rs6449182* гена *CD38*, який також, як і фосфодіестерази, приймає участь у внутрішньоклітинній передачі сигналу. Показано, що на відміну від *PDE4D*, поліморфізм гена *CD38* не впливає на ризик розвитку ІХС та ІМ, зокрема, але асоційований з розвитком важливого фактору ризику ІХС – дисліпідемій.

В заключному розділі роботи підсумовані основні результати дослідження і зроблена спроба пояснити їх з точки зору функцій фосфодіестераз на різні клітини серцево-судинної системи та впливу генного поліморфізму *SNP83* на активність окремих ізоформ ферменту. Висловлено припущення, що на різних етапах розвитку атеросклеротичного процесу, різні механізми виступають як найбільш важливі фактори ризику розвитку ІМ: у відносно молодому віці домінуючим є вплив на активацію кардіоміоцитів, у більш похилому віці - атеросклеротичні зміни судин. За генотипу ТТ активність фосфодіестераз підвищена, що збільшує проникливість ендотеліоцитів і проліферацію гладком'язевих клітин судин, тобто посилює атеросклеротичні зміни у судинах. Дія іонізуючого випромінювання реалізується передусім через розвиток атеросклеротичних змін у судинах. Тому наявність генетичної схильності (генотип ТТ за поліморфізмом *rs966221* гена *PDE4D*), яка сприяє появі ендотеліальної дисфункції, має негативний прояв у чоловіків, які отримали відносно значну дозу зовнішнього опромінення ($43,32 \pm 15,27$ сЗв), у більш молодому віці, між серед неопромінених осіб, і є незалежним фактором ризику розвитку ІМ.

Висновки відповідають меті і завданням роботи.

Наукова новизна дисертаційної роботи. В процесі виконання роботи були отримані нові дані у галузі радіобіології: встановлено модифікуючий вплив іонізуючого випромінювання на реалізацію генетичної схильності (поліморфізм гена *PDE4D*) до розвитку ІХС. Вперше встановлено, що в чоловіків, учасників ЛНА, генотип ТТ асоційований з підвищеним ризиком розвитку ІМ та ІХС в цілому. За однакової дози зовнішнього опромінення у носіїв генотипу ТТ ІМ розвивався у більш молодому віці порівняно з носіями інших генотипів. Виявлена зворотна кореляційна залежність між дозою опромінення і віком, в якому розвинувся ІМ яка мала статистичну значущість тільки за умов носійства алелі Т гена *PDE4D*. При проведенні Кокс-регресійного аналізу саме генотип ТТ і доза опромінення впливали на зменшення середнього віку розвитку ІМ у опромінених В учасників ЛНА чоловічої статі розвиток ІМ у віці до 60 років відбувався за умов вищої дози зовнішнього опромінення порівняно з учасниками ЛНА, які перенесли ІМ у віці понад 60 років і за негативного впливу генотипу ТТ.

Практичне значення дисертаційної роботи. Отримані результати свідчать, що чоловіки, носії генотипу ТТ, складають групу підвищеного ризику розвитку ІМ на тлі дії ІВ (патент України № 95210 „Спосіб визначення ризику розвитку інфаркту міокарда у чоловіків, які зазнали впливу іонізуючого випромінювання”, заявка U201407754 від 10.07.2014 р., дата публікації 10.12.2014 р., бюл. № 23). Ці дані можуть бути використані для більш ретельного відбору контингентів при виконання робіт, пов'язаних з впливом іонізуючого випромінювання.

Повнота викладення матеріалу дисертації в опублікованих працях, авторефераті. Матеріали дисертації висвітлені в опублікованих працях, які містяться в фахових виданнях. Дисертація достатньо апробована. Всі результати, що отримані автором, відображені у наукових працях, висновках, доповідалися на наукових форумах.

Недоліки дисертації щодо її змісту і оформлення.

Позитивно оцінюючи дисертаційну роботу Г.В. Плєскача, дозволю собі зробити декілька зауважень і поставити у зв'язку з ними наступні питання:

1. В огляді літератури забагато уваги приділено молекулярним механізмам розвитку апоптозу ендотеліоцитів під впливом іонізуючого випромінювання, що не є основним завдання роботи. Крім того, надто ретельно описана організація ізоформ фосфодіестераз, що дещо ускладнює сприйняття тексту.

2. При написанні розділів „Власних досліджень” доцільно було б не виділяти дослідження поліморфізмів в групі неопромінених осіб в окремий розділ, а проводити порівняння результатів в основній групі і у групі порівняння в одному розділі. Це б значно поліпшило сприйняття отриманих результатів.

3. Чому, на Вашу думку, у жінок не виявлено істотного впливу дії іонізуючого випромінювання і генотипу ТТ на частоту розвитку ІМ?

4. Чому Ви обрали вік 60 років як граничний при аналізі розподілу випадків ІМ в групі учасників ЛНА?

Повнота публікації результатів. За результатами дисертації опубліковано чотири наукові праці у фахових виданнях, рекомендованих ВАК України. Кількість і рівень публікацій відповідають сучасним вимогам ВАК.

Відповідність дисертації встановленим вимогам. Дисертаційна робота Плєскача Гліба Вадимовича ""Роль поліморфізму *SNP83* гена фосфодіестерази *4D* у генетичній схильності до розвитку інфаркту міокарда у постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС" є завершеною науковою працею, виконаною на високому, адекватному поставленій меті і завданням, методичному рівні. Робота містить нове рішення актуального питання

радіобіології, що стосується визначення внеску генетичних чинників в патогенез серцево-судинних захворювань за умов дії іонізуючого випромінювання. Отримані результати є важливою теоретичною основою подальших наукових досліджень з метою впровадження у медичну практику. Робота має наукову цінність і практичне значення.

Заключення. За актуальністю обраної теми, високим методичним рівнем, науковою новизною, практичним значенням дисертаційна робота Г.В. Плєскача "Роль поліморфізму *SNP83* гена фосфодієстерази *4D* у генетичній схильності до розвитку інфаркту міокарда у постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС" відповідає вимогам, викладеним у п. 11 "Положення про порядок присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника ДАК України", затверджену Постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 р. щодо кандидатських дисертацій, а автор дослідження Плєскач Гліб Вадимович заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 03.00.01 – радіобіологія.

Офіційний опонент

завідувач кафедри радіології та радіаційної медицини

Національного медичного університету

імені О.О. Богомольця,

лауреат Державних премій України,

заслужений діяч науки і техніки України,

доктор медичних наук, професор



М.М. Ткаченко

