

УТВЕРЖДАЮ

**Ректор ФГБОУ ВО «Иркутский
государственный медицинский
университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
д.м.н., профессор И.В. Малов**



« 21 » мая 2020 г.

ОТЗЫВ

**ведущей организации о научно-практической значимости диссертации
Б.С. Пушкарёва «Роль генетического полиморфизма кальциевых
ионных каналов в патогенезе эссенциальной артериальной гипертензии»
представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских
наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология**

Актуальность темы диссертации

Эссенциальная гипертензия – широко распространённое заболевание, в основе развития которого немаловажное значение играют генетические факторы. В этом направлении в настоящее время изучается множество различных молекул – гормонов, пептидов, рецепторов к ним и др., генетические варианты которых, в отдельности или в совокупности, предрасполагают к болезни и определяют её течение. В этом аспекте роль генетического полиморфизма кальциевых ионных каналов, принимающих участие в регуляции сосудистого тонуса и сердечной деятельности, в патогенезе эссенциальной артериальной гипертензии не установлена. Молекулярно-генетические исследования кальциевых каналов позволили бы с новых позиций описать патогенез, оценить риск развития заболевания, его осложнений, а также обосновать новые подходы к разработке методов персонифицированной терапии гипертонической болезни.

Таким образом, исследование генетического полиморфизма кальциевых каналов имеет важное значение для патогенеза эссенциальной гипертензии, объяснения особенностей течения заболевания, а также для разработки новой стратегии его лечения и профилактики. В связи с этим диссертационное исследование Б.С. Пушкарёва является актуальным в теоретическом и практическом отношении.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена в классической форме и включает введение, обзор литературы, характеристику материалов и методов исследования, главы собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы и указатель литературы.

Автор поставил цель изучить роль генетического полиморфизма кальциевых каналов в патогенезе эссенциальной артериальной гипертензии.

Диссертант провёл исследование среди здоровых и больных эссенциальной гипертензией проживающих на территории Забайкальского края и провинции Хэйлунцзян (КНР).

В работе использованы современные лабораторные методы, включающие полимеразную цепную реакцию, биохимический метод, методы функциональной диагностики.

Диссертантом выбраны адекватные методы статистической обработки с использованием параметрической и непараметрической статистики, включающей: оценку взаимосвязи качественных признаков, ассоциаций полиморфных вариантов генов с патологическим фенотипом, выполнение MDR-анализа и моделирование генетических взаимодействий.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научная новизна исследования и результатов, полученных в ходе его выполнения, несомненна. В работе впервые описана частота генотипов и аллельных вариантов полиморфизма генов потенциал-управляемых кальциевых каналов *CACNA1C G2236129A*, *CACNA1C G2585485A*, *CACNA1H G1134967A*, *CACNA1G A50615794G*, *CACNB2 C18539252T*, *RYR2 G237115840T* у резидентов Забайкальского края.

Вызывают большой интерес данные о выявленной ассоциации с эссенциальной артериальной гипертензией носительства аллели *A* и генотипа *AA* SNP *CACNA1C* (rs1006737), а также аллели *G* и генотипа *GG* SNP *A50615794G* гена потенциал-управляемых кальциевых каналов *CACNA1G* (rs11079919). В результате проведённых исследований доказано, что у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией к риску развития гипертрофии миокарда левого желудочка сердца предрасполагает носительство аллели *G* и генотипа *GG* SNP *A50615794G* гена потенциал-управляемых кальциевых каналов *CACNA1G*. Установлено, что аллель *A* rs1006737 является фактором риска для развития ЭГ у этнических русских людей и китайцев ханьского происхождения. В ходе проведённого исследования определено, что с повышенным риском развития гипертонии среди этнических русских связано носительство генотипа *AA* rs1006737, а среди китайцев-ханьцев – носительство генотипа *GA* rs1006737. В

исследовании установлено, что носительство генотипа *GG SNP A50615794G CACNA1G* обуславливает повышение уровня внутриклеточного Ca^{2+} лимфоцитов у больных первичной артериальной гипертензией.

На основании полученных данных докторант впервые описал новую патогенетическую ось эссенциальной артериальной гипертензии, включающую SNP гена $\alpha 1\text{G}$ -субъединицы кальциевых каналов *CACNA1G (A50615794G)*, вызывающую кальциевую каналопатию, которая приводит к повышению содержания внутриклеточного кальция и к гипертонусу сосудов.

С использованием MDR-метода автором разработан способ прогнозирования эссенциальной артериальной гипертензии с использованием сведений о наличии полиморфизма генов кальциевых ионных каналов *CACNA1C G2236129A* (rs1006737), *CACNA1C G2585485A* (rs112532048), *CACNA1H G1134967A* (rs11865472), *CACNA1G A50615794G* (rs11079919), *CACNB2 C18539252T* (rs143326262), *RYR2 G237115840T* (rs2490389).

В представленной диссертации результаты исследований полностью соответствуют поставленной цели и задачам, условия проведения наблюдений и выбранные методы исследования в достаточной степени корректны, достоверность полученных данных подтверждена статистически, выводы обоснованы и не вызывают никаких сомнений.

По материалам диссертации Б.С. Пушкарёвым опубликовано 6 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК, 1 патент на изобретение РФ «Способ прогнозирования риска развития эссенциальной артериальной гипертензии». Работы представлялись на международных, российских научных конференциях, конгрессах и съездах.

Значимость полученных результатов для развития соответствующей отрасли науки и практической деятельности

На основе проведённого исследования установлена роль генетического полиморфизма кальциевых ионных каналов в патогенезе эссенциальной артериальной гипертензии и определён вклад отдельных аллельных вариантов в развитие заболевания (*CACNA1C G2236129A* (rs1006737), *CACNA1C G2585485A* (rs112532048), *CACNA1H G1134967A* (rs11865472), *CACNA1G A50615794G* (rs11079919), *CACNB2 C18539252T* (rs143326262), *RYR2 G237115840T* (rs2490389)).

Полученные результаты позволяют прогнозировать риск развития эссенциальной артериальной гипертензии. Предложенный способ прогнозирования эссенциальной артериальной гипертензии предполагает персонифицированный подход и позволяет стратифицировать риск

заболевания, что имеет большое значение для профилактики и лечения эссенциальной гипертензии.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты работы могут быть внедрены в учебный процесс кафедр патологической физиологии и терапевтического профиля высших медицинских учебных заведений при изучении патогенеза гипертензий. В будущем рекомендуется создание базы данных генетического полиморфизма молекул, ассоциированных с эссенциальной артериальной гипертензией, включающие SNP генов кальциевых каналов с целью прогнозирования развития заболевания, персонифицированного подхода к его лечению и профилактике. Полезным было бы написание монографии с изложением материалов диссертации.

Заключение

Диссертация Б.С. Пушкарёва «Роль генетического полиморфизма кальциевых ионных каналов в патогенезе эссенциальной артериальной гипертензии», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, является самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой решена важная задача, раскрывающая роль генетического полиморфизма кальциевых ионных каналов в патогенезе эссенциальной артериальной гипертензии, имеющая первостепенное значение для патологической физиологии.

Вместе с тем обращает на себя внимание практически 10-летняя разница в среднем возрасте между русскими пациентами и китайцами-ханьцами, что может оказаться на верификации роли некоторых генетических полиморфизмов в развитии артериальной гипертензии. Однако это не умаляет ценности выполненного научного исследования.

Научный труд Б.С. Пушкарёва соответствует пунктам паспорта специальности 14.03.03 – патологическая физиология: п.1. – исследование особенностей этиологических факторов, обуславливающих их патогенное воздействие на организм, и характера взаимодействия этих факторов с рецепторными системами организма, п.2. – изучение общих патогенетических механизмов развития заболеваний, типовых патологических процессов и реакций организма на воздействие патогенного фактора, в том числе механизмов формирования патологических систем и нарушений информационного процесса, обуславливающих развитие заболеваний, п.6. – изучение состояния реактивности организма, т. н. комплекса его видовых, половых, возрастных, конституциональных и индивидуальных особенностей, определяющих характер его реагирования на

раздражители, п.8. – анализ взаимоотношений общего и частного, части и целого, единства и борьбы противоположностей в динамике развития патологического процесса.

Таким образом, диссертационная работа Б.С. Пушкарёва соответствует требованиям п. 9 Положения «О присуждении учёных степеней», утверждённых Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 (с изменениями от 01.10.2018 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а диссертант достоин искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Диссертация Пушкарёва Бориса Сергеевича на тему: «Роль генетического полиморфизма кальциевых ионных каналов в патогенезе эссенциальной артериальной гипертензии» рассмотрена и обсуждена на заседании кафедры патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики Иркутского государственного медицинского университета Минздрава России «22» авр 2020 г., протокол № 9.

Заведующий кафедрой патологической физиологии

и клинической лабораторной диагностики

Иркутского государственного медицинского университета

Министерства здравоохранения Российской Федерации,

доктор медицинских наук, профессор

Семинский Игорь Жанович



Заведующий кафедрой пропедевтики внутренних

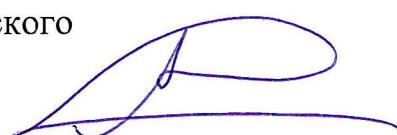
болезней Иркутского государственного медицинского

университета Министерства здравоохранения

Российской Федерации,

доктор медицинских наук, профессор

Калягин Алексей Николаевич



Адрес: 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1

Телефон: (3952) 200841

E-mail: i.seminskiy@ismu.baikal.ru

