

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента на диссертацию Пушкарёва Бориса Сергеевича  
«Роль генетического полиморфизма кальциевых ионных каналов в  
патогенезе эссенциальной артериальной гипертензии», представленную на  
соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности  
14.03.03 – патологическая физиология

### **Актуальность темы**

Диссертационное исследование Б.С. Пушкарёва посвящено определению роли генетического полиморфизма кальциевых ионных каналов в патогенезе эссенциальной артериальной гипертензии, одним из наиболее социально значимых заболеваний. Кальциевые ионные механизмы имеют особое значение в физиологических процессах регуляции тонуса сосудов и в работе сердца, принимающих непосредственное участие в механизмах мышечного сокращения. При этом в процесс обеспечения кальциевого тока вовлечены кальциевые каналы, обладающие различными структурно функциональными особенностями. Субъединицы структурных белков имеют генетический полиморфизм, который определяет свойства каналов (например, время активации/инактивации и др.). К настоящему времени отсутствуют сведения о значении полиморфизма каналов, обеспечивающих кальциевый ток, в норме и патологии. Исследование генетических вариантов кальциевых каналов позволило бы с качественно новых позиций рассмотреть патофизиологические механизмы развития эссенциальной гипертензии.

В связи с вышеизложенным, научная работа Б.С. Пушкарёва по исследованию роли полиморфизма генов кальциевых каналов при эссенциальной гипертензии является важной – она может стать основой для разработки новых персонифицированных способов прогнозирования ее течения, а также подходов к лечению и профилактике. Таким образом, диссертация Б.С. Пушкарёва является актуальной в области патологической физиологии как науки и для практического здравоохранения.

### **Общая характеристика содержания диссертации**

Диссертационная работа имеет традиционную структуру, включающую введение, описание материалов и методов исследования, главы собственных исследований, обсуждения полученных данных, выводов, практических рекомендаций и списка литературы.

Во введении автор раскрывает актуальность темы диссертации, формулирует цель исследования – изучить роль генетического полиморфизма кальциевых каналов в патогенезе эссенциальной артериальной гипертензии, формулирует задачи исследования, отражает научную новизну, практическую значимость работы и положения, выносимые на защиту, приводит сведения о публикациях по теме

диссертации. Цель и задачи представлены корректно. Объём исследования достаточный для решения поставленных задач.

В первой главе приводит анализ отечественных и зарубежных публикаций, касающихся изучаемой проблемы. Обзор литературы представляет последовательный анализ работ в классическом порядке от структуры кальциевых ионных каналов, их классификации, физиологической функции к роли их генетического полиморфизма при патологии.

В главе «Материалы и методы исследования» автор приводит описание групп больных и контроля, сформированных для исследования. Отражает использованные современные молекулярно-генетические и биохимические методики исследования, тесты функциональной диагностики. Исследование выполнено среди русских и китайцев-ханьцев, здоровых и больных эссенциальной гипертензией. Выбраны необходимые для решения поставленных задач параметрические и непараметрические методы статистики. Статистический анализ включал оценку взаимосвязи качественных признаков, ассоциаций полиморфных вариантов генов с патологическим фенотипом, логистическую регрессию, MDR-анализ и построение модели взаимодействий генов, комбинации которых ассоциированы с повышенным риском эссенциальной гипертензии.

В третьей и четвёртой главах приведены результаты исследований и их обсуждение. Подробно описан полиморфизм генов кальциевых каналов *CACNA1C* rs1006737, *CACNA1C* rs112532048, *CACNA1H* rs11865472, *CACNA1G* rs11079919, *CACNB2* rs143326262, *RYR2* rs2490389 у резидентов Забайкальского края, отражены результаты исследования встречаемости SNP кальциевых каналов у здоровых и больных эссенциальной артериальной гипертензией, встречаемости полиморфизма генов кальциевых каналов у больных артериальной гипертензией с гипертрофией миокарда левого желудочка, связи полиморфизма rs1006737 G2236129A гена *CACNA1C* с эссенциальной гипертензией у этнических русских и китайцев-ханьцев в северо-восточной Азии, влиянию генетического полиморфизма кальциевых ионных каналов *A50615794G* (rs11079919) в гене *CACNA1G* на внутриклеточную концентрацию ионов кальция у здоровых и больных артериальной гипертензией, приведены сведения о созданной модели прогнозирования артериальной гипертензии у клинически здоровых лиц на основе анализа генетического полиморфизма кальциевых каналов и модели прогнозирования артериальной гипертензии у здоровых лиц на основе анализа генетического полиморфизма кальциевых каналов пациентов с артериальной гипертензией, осложнённой гипертрофией миокарда левого желудочка. Каждый подраздел третьей главы имеет логичное заключение, вытекающее из результатов описанной части исследования. Полученные результаты обсуждены, дана оценка и приведён анализ полученных результатов в сопоставлении с данными актуальной на настоящий период

времени литературы, сделана научная характеристика результатов собственного исследования и обнаруженных в результате него связей полиморфизма кальциевых ионных каналов с эссенциальной гипертензией и его роли в патогенезе заболевания.

Заключают диссертацию выводы и практическими рекомендации. Выводы логично вытекают из поставленных задач и цели, чётко изложены. Предложенные диссидентом практические рекомендации, сформулированные на основе полученных результатов исследований, логичны и легли в основу способа прогнозирования риска эссенциальной артериальной гипертензии, что подчёркивает практическую значимость выполненной работы. В диссертационной работе Б.С. Пушкарёв демонстрирует хорошее знание современной литературы, умело использует статистические методы.

### **Оценка научной новизны положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Автор впервые описал новую патогенетическую ось эссенциальной артериальной гипертензии, с вовлечением SNP гена  $\alpha_{1G}$ -субъединицы кальциевых ионных каналов *CACNA1G* (*A50615794G*), влекущую за собой кальциевую каналопатию, способствующую повышению внутриклеточного кальция и гипертонус сосудов.

В своей диссертационной работе Б.С. Пушкарёв впервые определил частоты генов потенциал-управляемых кальциевых каналов *CACNA1C* *G2236129A*, *CACNA1C* *G2585485A*, *CACNA1H* *G1134967A*, *CACNA1G* *A50615794G*, *CACNB2* *C18539252T*, *RYR2* *G237115840T* у здоровых жителей Забайкальского края. Он обнаружил, что к развитию эссенциальной гипертензии предрасполагает носительство аллели *A* и генотипа *AA* SNP *CACNA1C* (rs1006737). Присутствие аллели *G* и генотипа *GG* SNP *A50615794G* гена потенциал-управляемых кальциевых каналов *CACNA1G* (rs11079919) повышает риск развития эссенциальной гипертензии. Выявил, 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 ионных каналов *CACNA1G*. Обнаружил, что носительство аллели *A* rs1006737 является рисковым для развития эссенциальной артериальной гипертензии у этнических русских и китайцев ханьского происхождения. Установил, что с повышенным риском развития эссенциальной гипертензии среди этнических русских связано носительство генотипа *AA* rs1006737, а среди китайцев-ханьцев – генотипа *GA* rs1006737. Доказал, что носительство генотипа *GG* SNP *A50615794G* *CACNA1G* обуславливает повышение уровня внутриклеточного  $\text{Ca}^{2+}$  лимфоцитов у больных первичной артериальной гипертензией.

## **Теоретическая и практическая значимость работы**

Диссертационная работа Б.С. Пушкарёва имеет высокую теоретическую и практическую значимость. В результате исследования, выполненного диссертантом, получены сведения о распространенности различных аллельных вариантов *CACNA1C G2236129A* (rs1006737), *CACNA1C G2585485A* (rs112532048), *CACNA1H G1134967A* (rs11865472), *CACNA1G A50615794G* (rs11079919), *CACNB2 C18539252T* (rs143326262), *RYR2 G237115840T* (rs2490389) среди здоровых резидентов Забайкальского края и у больных эссенциальной артериальной гипертензией, определена роль отдельных SNP в патогенезе эссенциальной артериальной гипертензии и гипертрофии миокарда левого желудочка. Полученные статистические модели прогнозирования развития эссенциальной артериальной гипертензии могут использоваться для прогнозирования эссенциальной артериальной гипертензии.

Накопленная в результате выполнения диссертации информация о наличии полиморфизма *CACNA1C G2236129A* (rs1006737), *CACNA1C G2585485A* (rs112532048), *CACNA1H G1134967A* (rs11865472), *CACNA1G A50615794G* (rs11079919), *CACNB2 C18539252T* (rs143326262), *RYR2 G237115840T* (rs2490389) может использоваться для оценки риска развития эссенциальной артериальной гипертензии. Разработан “Способ прогнозирования риска развития эссенциальной артериальной гипертензии” (Патент № 2703559 Российская Федерация).

## **Степень достоверности и обоснованности научных положений и выводов, сформулированных в диссертации**

Достоверность результатов диссертации обеспечена глубоким изучением вопроса, достаточным объемом выборки обследуемых, использованием современных лабораторных и инструментальных методов диагностики, а также корректно выполненным статистическим анализом. Научные положения и выводы диссертационной работы являются обоснованными. Положения, выносимые на защиту адекватно обоснованы. Выводы диссертационного исследования хорошо аргументированы, соответствуют цели и задачам, сделаны на основе выполненной работы.

## **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации**

Результаты исследования по изучению роли генетического полиморфизма кальциевых ионных каналов 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.

### **Характеристика публикаций автора по теме диссертации**

Основные положения диссертации отражены в 10 научных работах, из них 6 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки, 1 патент на изобретение РФ. Опубликованные печатные работы отражают основные положения диссертации. Результаты работы доложены на конференциях разного уровня, включая региональные и международные.

### **Вопросы и замечания по рецензируемой диссертации**

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. Однако в ходе ознакомления с диссертацией возник ряд вопросов:

1. При выполнении данного диссертационного исследования разработан способ прогноза эссенциальной артериальной гипертензии, реализованный в виде патента РФ (№ 2703559). Осуществлено ли внедрение данного патента в практическое здравоохранение? Если нет, то почему и имеются ли перспективы для его внедрения?
2. Что можно рекомендовать клинически здоровым людям при прогнозировании у них развития эссенциальной артериальной гипертензии указанным способом для предупреждения развития заболевания?

### **Заключение**

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

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.

Работа Б.С. Пушкарёва полностью соответствует требованиям п. 9 Положения «О присуждении ученых степеней», утвержденных Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г., с изменениями, утвержденными Постановлением Правительства РФ №1168 от 01.10.2018 г., предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

27.05.2020

Заведующий лабораторией клеточно-молекулярной физиологии и патологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленного подразделения «НИИ медицинских проблем Севера»,

доктор медицинских наук, профессор

Савченко Андрей Анатольевич



|                      |             |
|----------------------|-------------|
| Личную подпись       |             |
| <i>Савченко А.А.</i> |             |
| Специалист           | удостоверяю |
| по кадрам            |             |
| <i>О.И. Сусарева</i> |             |

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «НИИ медицинских проблем Севера», 660022, Красноярский край, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г, +7 (905) 971-37-15 E-mail: aasavchenko@yandex.ru