

ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора медицинских наук, доцента Шилова
Сергея Николаевича на диссертационную работу Покоевой Зои
Андреевны на тему «Роль ионных натриевых каналов в патогенезе
эссенциальной артериальной гипертензии», представленную на
соискание ученой степени кандидата медицинских наук по
специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки)**

Актуальность темы исследования

Артериальная гипертензия (АГ) - одно из самых распространённых хронических заболеваний, которым, по оценкам экспертов, страдают 1,3 миллиарда человек во всём мире. Данное заболевание является одним из основных факторов риска смерти и инвалидности в мире, при этом уровень контроля артериального давления остаётся низким, несмотря на наличие нескольких эффективных антигипертензивных препаратов. Диссертационное исследование Покоевой З.А. посвящено исследованию роли ионных натриевых каналов в патогенезе эссенциальной артериальной гипертензии (ЭАГ), что представляет значительный научный и практический интерес для современной патологической физиологии и кардиологии. На функцию ионных натриевых каналов могут влиять несколько факторов, в том числе генетические изменения, гормональные стимулы и фармакологическое лечение. Центральная роль ионных натриевых каналов также подтверждается рядом аномалий, вызванных генетическими мутациями и, следовательно, изменениями в структуре и функциональной активности, что приводит к нарушению регуляции артериального давления.

Актуальность исследования определяется необходимостью выявления новых генетически детерминированных механизмов развития АГ. Современные данные свидетельствуют о значимости полигенных взаимодействий, включая влияние однонуклеотидных вариантов (SNV) генов натриевых ионных каналов. Отсутствие исследований SNV в региональных популяциях, в частности среди жителей Забайкальского края, подчеркивает научную новизну работы.

На основании вышеизложенного можно заключить, что актуальность диссертационного исследования Покоевой З.А. не вызывает сомнений, поскольку исследование направлено на выявление молекулярно-генетических детерминант АГ и разработку прогностической модели для

оценки риска развития данного патологического состояния, что соответствует современным тенденциям персонализированной медицины.

Научная новизна диссертационного исследования, полученных результатов

В исследовании, проведенном Зоей Андреевной Покоевой, были получены новые данные о генетических факторах, предрасполагающих к развитию ЭАГ у жителей Забайкальского края. Основное внимание было уделено изучению однонуклеотидных полиморфизмов в генах, кодирующих натриевые каналы, а именно: SCNN1A (rs11064153), SCNN1G (rs4401050) и SCN7A (rs7565062). Результаты показали значимые различия в распределении генотипов данных полиморфизмов между больными и здоровыми. В частности, впервые было установлено, что носительство аллели Т и генотипа ТТ гена SCNN1A, аллели С и генотипа СС гена SCNN1G, а также аллели Т и генотипа ТТ гена SCN7A значительно повышают риск развития ЭАГ. В исследовании было показано достоверное различие в уровнях внутриклеточного натрия между группами пациентов с ЭАГ и контрольной группой.

Автором проведено исследование, в ходе которого, были получены новые сведения о распространенности однонуклеотидных вариантов генов SCNN1A (rs11064153), SCNN1G (rs4401050), SCN7A (rs7565062) натриевых каналов у жителей Забайкальского края, а также обнаружено различие внутриклеточного содержания ионов натрия у пациентов с ЭАГ и здоровых людей.

На основании полученных результатов, Покоева З.А. разработала прогностическую модель риска развития ЭАГ. Эта модель, основанная на методах нейросетевого анализа, использует в качестве предикторов три упомянутых SNPs (rs11064153, rs4401050, rs7565062) и параметр, отражающий среднюю интенсивность флуоресценции ионов натрия.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность

Обоснованность научных результатов, полученных в ходе выполнения диссертационной работы Покоевой Зои Андреевны, подтверждается высоким методическим уровнем дизайна и методов исследования, а также достаточным объемом выборки пациентов. В качестве теоретической и методологической базы исследования использовались основополагающие

работы зарубежных и отечественных авторов, а также новейшие данные по изучаемой теме. Автором четко сформулированы цель и задачи диссертационного исследования. Молекулярные, генетические и инструментальные методы исследования, которые были применены диссертантом, современны, информативны и соответствуют целям и задачам диссертационной работы. Выводы логично вытекают из полученных результатов и отражают суть проведенного исследования. На основании полученных результатов автором разработана модель вероятности развития артериальной гипертензии. Научные положения, выносимые на защиту, выводы и рекомендации достаточно аргументированы и обосновываются результатами исследования автора. По материалам выполненных исследований опубликовано 7 печатных работ, из них 4 в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени кандидата наук.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическая значимость исследования заключается в выявлении популяционно-специфичных особенностей распределения аллельных частот вариантов генов натриевых каналов SCNN1A (rs11064153), SCNN1G (rs4401050) и SCN7A (rs7565062) в когорте пациентов с АГ и контрольной группе здоровых лиц, проживающих на территории Забайкальского края.

Практическая значимость работы состоит в том, что генетические варианты rs11064153 (SCNN1A), rs4401050 (SCNN1G) и rs7565062 (SCN7A) демонстрируют значимую ассоциацию с повышенным риском развития гипертензивных состояний, что позволяет рассматривать их в качестве перспективных маркеров заболевания. Особый клинический интерес представляет связь указанных полиморфизмов с маскированной формой АГ, характеризующейся отсутствием явных клинических проявлений при наличии субклинического поражения органов-мишеней и повышенной вероятностью развития сердечно-сосудистых осложнений.

Это комплексный подход, сочетающий генетические и функциональные показатели, существенно повышает точность прогнозирования. Разработанная модель обладает значительным диагностическим потенциалом и может быть использована для оценки индивидуального риска развития ЭАГ, что открывает новые возможности

для ранней диагностики и профилактики данного заболевания. Работа Покоевой З.А. является ценным вкладом в понимание генетических механизмов развития ЭАГ и открывает перспективы для разработки новых методов диагностики и профилактики этого распространенного заболевания.

Содержание и оформление диссертационного исследования

Представленное автором диссертационное исследование построено по классической схеме предоставления научной информации, характерной для работ медицинского профиля.

Исследование изложено на 154 страницах машинописного текста, иллюстрирована 27 таблицами и 25 рисунками. Состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, включающего 256 источников, в том числе 19 отечественных и 237 зарубежных авторов.

Во введении автором обоснована актуальность темы, четко сформулированы цель и задачи, научная новизна и научно-практическая значимость исследования, изложены основные положения, выносимые на защиту, приведены сведения об апробации.

Первая глава содержит обзор литературы, систематизирует современные научные данные о классификации и функциях натриевых ионных каналов, структурных особенностях их белковых субъединиц, генетических вариантах (SNV). Отмечен существенный пробел в изучении функциональных свойств большинства известных SNV натриевых каналов, что подчеркивает важность поиска новых генетических маркеров, влияющих на патогенез развития АГ.

Во второй главе детально описаны материалы и методы, дизайн исследования, критерии отбора участников исследования, принципы формирования исследуемых выборок, даны их краткие характеристики, подробно разъяснены использованные методики исследования, методы статистической обработки материала. Методы, использованные в диссертационном исследовании, были тщательно подобраны в соответствии с поставленными целями и задачами. Обработка данных осуществлялась с использованием стандартных статистических методов, принятых в современной научной практике. Собственные экспериментальные данные и их интерпретация систематизированы в последующих главах работы.

В третьей главе приведены результаты исследования, которые основаны на анализе когорты из 241 человека (135 пациентов с АГ и 106

здоровых лиц). Генетическая выборка соответствует принципу Харди-Вайнберга, что обеспечивает репрезентативность полученных данных для генеральной популяции.

Четвертая глава посвящена обсуждению полученных результатов и обоснованию роли исследуемых SNV генов в патогенезе ЭАГ, проведено обобщение наиболее значимых результатов исследования, представлено их сравнение с результатами других исследований, касающихся освещаемых вопросов. В работе автором выявлена патогенетическая роль однонуклеотидных вариантов генов SCNN1A (rs11064153), SCNN1G (rs4401050), SCN7A (rs7565062) натриевых ионных каналов в развитии АГ.

Выводы, представленные в диссертационном исследовании, логично следуют из полученных результатов выполненного исследования и соответствуют поставленным задачам.

Автореферат в полной мере отражает основное содержание диссертации.

Результаты диссертационного исследования соответствуют паспорту специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки), а именно пунктам 2, 3, 7, 10.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Настоящее диссертационное исследование обладает значительным потенциалом для внедрения в образовательные программы медицинских вузов. Полученные результаты рекомендуется включить в учебные планы кафедр нормальной и патологической физиологии, кафедр терапевтического профиля. Особую ценность представляют данные для совершенствования преподавания раздела, посвященного патогенезу ЭАГ и персонализированным подходам к ее диагностике.

Важным аспектом внедрения результатов исследования является дальнейшая подготовка специализированной монографии, систематизирующей современные представления о роли однонуклеотидных вариантов генов ионных каналов в патогенезе АГ. Разработанная в ходе исследования зарегистрированная база данных, содержащая комплекс генетических, антропометрических, инструментальных и функциональных показателей, представляет существенную ценность для клинической практики.

Полученные данные открывают новые возможности для внедрения персонализированного подхода в оценке риска развития и диагностике АГ.

Материалы исследования рекомендуется использовать в работе лечебно-профилактических учреждений при проведении превентивных мероприятий у пациентов с наследственной предрасположенностью на доклинической стадии заболевания.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертация написана грамотно, хорошо иллюстрирована и логично структурирована.

В процессе рецензирования диссертационного исследования Покоевой З.А. принципиальных замечаний не отмечено, однако возникли следующие вопросы:

1. Можно ли считать однонуклеотидные варианты генов *SCNN1A*, *SCNN1G* и *SCN7A* достаточными маркерами для прогнозирования риска развития эссенциальной артериальной гипертензии, или необходимо учитывать дополнительные генетические и эпигенетические факторы?
2. Какова возможная роль других типов ионных каналов (например, кальциевых или калиевых) в патогенезе гипертензии, и могут ли их взаимодействия с натриевыми каналами влиять на результаты исследования?
3. Могут ли полученные данные о внутриклеточном содержании ионов натрия и генетических вариантах быть экстраполированы на другие популяции, учитывая, что исследование проводилось среди жителей Забайкальского края?
4. В исследование были включены, в том числе, и пациенты с ЭАГ до 40 лет. Как проводилась оценка сердечно-сосудистого риска для данной когорты больных?
5. Диуретики, применяемые для лечения АГ, при длительном использовании за счет натрийуретического действия могут влиять на содержание натрия в крови и в клетках. Учитывалась ли при анализе результатов исследования проводимая антигипертензивная терапия?

Данные вопросы поднимают дискуссионные аспекты, которые не снижают научной ценности и значимости диссертационного исследования, отмеченных ранее.

Заключение

Диссертационная работа Покоевой Зои Андреевны на тему: «Роль ионных натриевых каналов в патогенезе эссенциальной артериальной гипертензии», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является завершенной научно-квалификационной

работой, в которой на основании выполненного автором исследования решена научная задача патогенетического вклада молекулярно-генетических механизмов в развитие артериальной гипертензии.

Диссертационная работа Покоевой Зои Андреевны полностью отвечает предъявляемым требованиям по актуальности, научной новизне, достоверности полученных результатов, обоснованности положений и выводов п. 9 Положения «О присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (в ред. Постановления Правительства РФ № 1382 от 16.10.2024 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки).

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук,
доцент, профессор кафедры патологической
физиологии и клинической патофизиологии
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения
высшего образования «Новосибирский
государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации



 Шилов Сергей
Николаевич

630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52, тел. +79139866982;
e-mail: newsib54@gmail.com

9 июня 2025 г.

