

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Савченко Андрея Анатольевича на диссертационное исследование 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

Диссертационное исследование Покоевой З.А. представляет значительный научный интерес, поскольку направлено на изучение роли однонуклеотидных полиморфизмов (SNV) генов натриевых ионных каналов в патогенезе эссенциальной артериальной гипертензии (АГ) – актуальной проблемы современной кардиологии. Научно обоснованным представляется положение о том, что модификации ионных механизмов регуляции биоэлектрической активности сосудистой стенки составляют патогенетическую основу формирования стойкой артериальной гипертензии. Автор акцентирует, что дисрегуляция ионного гомеостаза в гладкомышечных клетках сосудов приводит к устойчивым изменениям их электрофизиологических характеристик, что клинически проявляется стойким повышением системного артериального давления. Генетические и приобретенные дисфункции субъединиц ионных каналов формируют патогенетическую основу каналопатий, ассоциированных с развитием АГ. Соответственно, изучение молекулярных механизмов ионной дисрегуляции в сосудистой стенке представляет важное направление современных исследований патогенеза артериальной гипертензии.

Таким образом, ввиду вышеизложенного, актуальность диссертационного исследования Покоевой З.А. соответствует современным тенденциям развития прецизионной медицины, что подчеркивает его инновационный характер и практическую значимость для системы здравоохранения.

### НАУЧНАЯ НОВИЗНА ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ, ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Соискателем представлены новые сведения, свидетельствующие о различном внутриклеточном содержании ионов натрия у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией и здоровых людей в зависимости от генетических вариантов натриевых каналов SCNN1A (rs11064153), SCNN1G (rs4401050) и SCN7A (rs7565062), ассоциированных с развитием натриевой каналопатии.

На основании полученных результатов исследования генетических вариантов разработана прогностическая модель развития артериальной гипертензии, позволяющая с высокой вероятностью прогнозировать развитие

артериальной гипертензии, совершенствуя диагностические и терапевтические стратегии контроля артериального давления.

Новыми также являются данные о популяционной частоте однонуклеотидных вариантов генов натриевых каналов SCNN1A (rs11064153), SCNN1G (rs4401050) и SCN7A (rs7565062) в популяции Забайкальского края. В ходе работы было выявлено достоверное различие внутриклеточного содержания ионов натрия в нейтрофилах низкой плотности между пациентами с эссенциальной артериальной гипертензией и контрольной группой.

Получены принципиально новые данные, свидетельствующие о связи генетических вариантов rs11064153 гена SCNN1A, rs4401050 гена SCNN1G эпителиальных натриевых каналов, а также однонуклеотидных полиморфизмов гена SCN7A (rs7565062) потенциал-управляемых натриевых каналов с риском развития артериальной гипертензии.

### 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, современные, информативные 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

Результаты проведенного исследования выявили популяционно-специфичные особенности распределения аллельных частот вариантов генов натриевых каналов SCNN1A (rs11064153), SCNN1G (rs4401050) и SCN7A (rs7565062) в когорте пациентов с ЭАГ и контрольной группе здоровых лиц, проживающих на территории Забайкальского края.

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 молекулярных маркеров предикции заболевания. Особый клинический интерес представляет их связь с маскированной формой артериальной гипертензии, характеризующейся отсутствием явных клинических проявлений при наличии субклинического поражения органов-мишеней и повышенной вероятностью развития сердечно-сосудистых осложнений.

## 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, иллюстрировано 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 эссенциальной артериальной гипертензии.

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 экспериментальных 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 241 человека (135 пациентов с артериальной гипертензией 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 эссенциальной артериальной гипертензии, проведено обобщение наиболее значимых результатов исследования, проведено их сравнение с результатами других исследований, касающихся освещаемых вопросов.

Выводы и практические рекомендации логично следуют из полученных результатов выполненного исследования и соответствуют поставленным задачам.

### 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. Особую ценность представляют данные для совершенствования преподавания раздела, посвященного патогенезу эссенциальной артериальной гипертензии и персонализированным подходам к ее диагностике.

Важным аспектом внедрения результатов исследования является подготовка специализированной монографии, систематизирующей современные представления о роли однонуклеотидных вариантов генов ионных каналов в патогенезе ЭАГ. 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 ЭАГ. Материалы исследования рекомендуется использовать в работе лечебно-профилактических учреждений при проведении превентивных мероприятий у пациентов с наследственной предрасположенностью на доклинической стадии заболевания.

### СООТВЕТСТВИЕ АВТОРЕФЕРАТА ОСНОВНЫМ ПОЛОЖЕНИЯМ ДИССЕРТАЦИИ

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертационной работы и полученные результаты

### ДОСТОИНСТВА И НЕДОСТАТКИ В СОДЕРЖАНИИ И ОФОРМЛЕНИИ ДИССЕРТАЦИИ

Принципиальных замечаний к представленному диссертационному исследованию не имею, общая оценка положительная. К диссертанту имею ряд вопросов и замечаний, которые могут быть представлены в ходе научной дискуссии:

1. Насколько метод измерения внутриклеточного содержания ионов натрия с помощью уровня средней интенсивности флуоресценции в нейтрофилах низкой плотности отражает общие патологические процессы в сосудистой стенке, и существуют ли более точные альтернативные методы?
2. Известно, что нейтрофилы низкой плотности (в отличие от основной фракции) экспрессируют маркер CD14. Однако этот же маркер также экспрессируется и на моноцитах. Почему в качестве объекта исследования были выбраны нейтрофилы низкой плотности, а не моноциты?
3. В таблице 5 (раздел 3.1.) представлено изменение уровней средней интенсивности флуоресценции ионов  $\text{Na}^+$  в нейтрофилах низкой плотности, измеренное через 30, 60 и 120 минут, где показаны различия во внутриклеточной концентрации иона через 30 и 120 минут. Почему в модели прогнозирования развития артериальной гипертензии был выбран показатель, измеренный через 120 минут? Проводились ли исследования внутриклеточной концентрации  $\text{Na}^+$  в нейтрофилах низкой плотности при более длительной по времени инкубации клеток?
4. Можно ли считать выявленные генетические варианты SCNN1A, SCNN1G и SCN7A универсальными маркерами вероятности развития эссенциальной артериальной гипертензии, или их значимость ограничена конкретной популяцией (например, жителями Забайкальского края)?
5. Не могли ли особенности питания (например, высокое потребление соли в регионе исследования) оказать модулирующее влияние на экспрессию изучаемых генов и тем самым частично объяснить полученные популяционные различия?

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

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационное исследование Покоевой Зои Андреевны «Роль ионных натриевых каналов в патогенезе эссенциальной артериальной гипертензии», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача, раскрывающая значение молекулярно-генетических механизмов и их влияние на развитие артериальной гипертензии.

Представленная работа соответствует п. 2 – «Изучение механизмов развития заболеваний, типовых патологических процессов и реакций организма на воздействие патогенных факторов, в том числе механизмов формирования обуславливающих развитие заболеваний»; п. 3 – «Изучение механизмов системных заболеваний при локальном повреждении и закономерностей генерализации патологических процессов»; п. 7 – «Изучение реактивности и резистентности организма, комплекса его видовых, этнических, половых, возрастных, конституциональных,

генетических и других индивидуальных особенностей, определяющих характер его реагирования на действие внешних патогенных факторов» паспорта специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки).

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, 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

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 «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации  
доктор медицинских наук, профессор

 Савченко Андрей Анатольевич

9 июня 2025 г.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Минобрнауки России). Адрес: 660022, Красноярский край, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 31. Телефон: 8(391)228-06-62; E-mail: [aasavchenko@yandex.ru](mailto:aasavchenko@yandex.ru)

