

Проблема повышенного артериального давления является одной из значимых для современной медицины в связи с прогнозируемым ростом встречаемости в будущем и возрастанием доли смертности от сердечно-сосудистой патологии. Данная проблема является, безусловно, актуальной в связи со сложностью изучения артериальной гипертензии (АГ) и недостаточным пониманием молекулярных механизмов, лежащих в основе ее патогенеза, что затрудняет процесс разработки эффективного лечения. Отмечено, что основную сложность составляет то, что более чем в 95 % случаев причина повышенного артериального давления неизвестна, так как АГ относят к мультифакториальным заболеваниям, которые возникают при взаимодействии экзогенных и эндогенных факторов.

Несмотря на многочисленные исследования, актуальным является изучение различных генетических маркеров в качестве предикторов в развитии гипертензии. В исследовании определено, что одним из потенциальных факторов, определяющих развитие гипертензии, являются однонуклеотидные варианты (SNV) генов, в частности, генов ионных натриевых каналов, обладающих кумулятивным эффектом. Отсутствие научных работ по этой теме, особенно в контексте Забайкальского края, подчеркивает актуальность данного исследования. Углубленное изучение роли SNV генов натриевых каналов способствует пониманию особенностей течения эссенциальной АГ и оценке вероятности ее развития. Это, в свою очередь, позволит снизить риск сердечно-сосудистых осложнений и обосновать новые подходы к персонифицированной диагностике и терапии, а также раскрывает перспективы дальнейшего изучения патогенеза АГ.

В связи с вышеизложенным не вызывает сомнения актуальность диссертационной работы Покоевой Зои Андреевны «Роль ионных натриевых каналов в патогенезе эссенциальной артериальной гипертензии», направленной на изучение молекулярных и генетических особенностей у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией, а также разработку модели прогнозирования развития артериальной гипертензии.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Автором было 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 эссенциальной АГ и здоровых людей.

В диссертационной работе Покоевой Зои Андреевны на основании проведенного исследования установлено, что носительство аллели Т и генотипа *TT* SNV rs11064153 гена SCNN1A; аллели С и генотипа *CC* варианта rs4401050 гена SCNN1G эпителиальных натриевых каналов; а также присутствие аллели Т и генотипа *TT* SNV гена SCN7A (rs7565062) потенциал-управляемых натриевых каналов повышают вероятность развития эссенциальной артериальной гипертензии.

Впервые, на основе нейросетевого анализа, разработана модель, позволяющая на основании учета таких предикторов как SNV rs11064153 гена SCNN1A; SNV rs4401050 гена SCNN1G эпителиальных натриевых каналов; а также SNV гена SCN7A (rs7565062) потенциал-управляемых натриевых каналов в сочетании с изменением уровня MFI ионов натрия, а также индекс массы тела, прогнозировать вероятность развития АГ.

Достоверность и степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

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

В ходе проведенного исследования установлены особенности распределения аллельных вариантов генов натриевых каналов SCN1A (rs11064153), SCN1G (rs4401050) и SCN7A (rs7565062) в популяции пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией (ЭАГ) и здоровых лиц на территории Забайкальского края. Однонуклеотидные варианты rs11064153 (SCN1A), rs4401050 (SCN1G) и rs7565062 (SCN7A) могут рассматриваться в качестве молекулярных предикторов риска развития артериальной гипертензии, в том числе при маскированной гипертензии – клинически латентной формы, ассоциированной с субклиническим поражением органов-мишеней и повышенным риском кардиоваскулярных осложнений. Разработанная на основе выявленных ассоциаций математическая модель позволяет прогнозировать вероятность развития артериальной гипертензии с высокой точностью. Изученные SNP представляют значимый интерес для разработки новых методов молекулярной диагностики и таргетной терапии гипертензивных состояний.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность и целостность

Диссертация написана в традиционной форме и построена по общепринятым принципам научной работы. 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.

В главе «Введение» автором обоснована актуальность темы, указаны цель и задачи, научная новизна и научно-практическая значимость исследования, изложены основные положения, выносимые на защиту, приведены сведения об апробации.

Первая глава содержит анализ современной отечественной и зарубежной литературы, в ней освещены современные данные о натриевых ионных каналах и их классификации, представлены общие сведения о физиологической функции белковых субъединиц натриевых каналов и их генетических однонуклеотидных вариантах, подчеркнуто, что большинство однонуклеотидных вариантов генов ионных натриевых каналов не охарактеризовано, и их функциональные свойства остаются неизвестными. Сделан вывод о том, что теоретический и практический интерес представляет поиск генетических маркеров, влияющих на восприимчивость и особенности течения патологического процесса.

Во второй главе диссертации подробно и четко отражены материалы и методы, описан дизайн исследования, критерии включения/исключения, способы формирования исследуемых выборок, даны их краткие характеристики, подробно разъяснены использованные методики исследования, методы статистической обработки материала. Используемые в диссертации методы исследования адекватны поставленной цели и задачам работы. Для обработки полученных данных использовались общепринятые методики статистической обработки материала. В последующих главах излагаются собственные результаты.

В третьей главе приведена характеристика исследуемых больных (общая выборка составила 241 человек: из них 135 пациентов с артериальной гипертензией, и 106 здоровых респондентов), выборка пациентов соответствует равновесию Харди — Вайнберга, поэтому ее можно переносить на всю популяцию.

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.

Автореферат в полной мере отражает основное содержание диссертации.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты диссертационной работы могут быть рекомендованы для внедрения в учебный процесс на кафедре патологической физиологии и

кафедрах терапевтического профиля высших медицинских учебных заведений и кафедр постдипломного обучения при чтении лекций и проведении практических занятий в разделе изучения патогенеза эссенциальной артериальной гипертензии и персонифицированного подхода к диагностике артериальной гипертензии. Содержание и объем представляемых сведений будет определяться кафедрами с учетом особенностей преподаваемых предметов. С целью популяризации в медицинской среде, рекомендуется издать монографию, в которой следует изложить роль значимости однонуклеотидных вариантов молекул ионных каналов в патогенезе артериальной гипертензии.

На основании диссертационного исследования сформирована база данных, на которую получено автором регистрационное свидетельство, содержащая сведения о генетических, антропометрических, инструментальных и функциональных показателях, влияющих на развитие артериальной гипертензии. Полученные сведения также могут быть рекомендованы для использования с целью персонифицированного подхода, для оценки риска развития и диагностики эссенциальной артериальной гипертензии. Также материалы диссертации Покоевой З.А. могут быть рекомендованы в лечебно-диагностическую работу лечебно-профилактических учреждений для проведения превентивных профилактических мероприятий, у лиц, предрасположенных к гипертензии на стадии доклинических проявлений. С этой целью является целесообразным разработать методические рекомендации, в которых следует изложить прогностическое значение определения вариантов генов ионных натриевых каналов для оценки риска, профилактики и прогнозирования развития эссенциальной артериальной гипертензии.

В процессе прочтения диссертации возникли вопросы.

1. Имеются ли клинические особенности течения ЭГ у жителей Забайкальского края по сравнению с другими территориями?
2. Насколько важен вклад изученных автором однонуклеотидных вариантов генов натриевых каналов в патогенез ЭГ по сравнению с другими хорошо известными этиологическими факторами?
3. Достаточно ли, по мнению автора, для построения полноценной прогностической модели ЭГ данных только о внутриклеточном содержании ионов натрия, АД, ИМТ и генетических вариантов SNV генов натриевых каналов?

Данные вопросы в целом не противоречат положительной оценке работы и не снижают её научно-практической ценности.

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 завершённой научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненного автором исследования предложено решение обоснования патогенетического вклада молекулярно-генетических механизмов в развитие артериальной гипертензии. Результаты диссертационного исследования соответствуют паспорту специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки), а именно 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»; п. 10 – «Анализ взаимоотношений общего и частного, части и целого, единства и борьбы противоположностей в динамике развития патологического процесса или болезни».

По своей актуальности, научной новизне, достоверности полученных результатов и выводов, обоснованности положений и выводов диссертационная работа соответствует требованиям п. 9 Положения «О присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, а её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки).

Отзыв на диссертацию Покоевой З.А. заслушан и обсужден на заседании кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России «6» июня 2025 г. (протокол № 14).

Заведующий кафедрой
патологической физиологии и клинической
лабораторной диагностики, д.м.н., профессор


Семинский Игорь Жанович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет»
Минздрава России.

664003, Иркутская область, г. Иркутск, ул. Красного восстания,
e-mail: rectorat@irkgm.ru; тел. +7(3952)24-38-25. Адрес электронной почты:

rectorat@irkgm.ru, prorector-med@irkgm.ru

«10» июня 2025г.

