

ОТЗЫВ

официального оппонента Шутова Александра Михайловича, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой терапии и профессиональных болезней Медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова Института медицины, экологии и физической культуры ФГБОУ ВО Ульяновский государственный университет Министерства науки и высшего образования РФ на диссертацию Елькиной Анастасии Юрьевны на тему «Клинико-диагностическое значение полиморфизма генов, ассоциированного с сердечно-сосудистым риском, у молодых лиц», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология

Актуальность исследования

Работа А.Ю. Елькиной посвящена одному из актуальных направлений современной кардиологии – изучению полиморфизма генов, ассоциированного с сердечно-сосудистым риском, у молодых лиц. Автором проведено исследование взаимосвязей клинических, лабораторных и инструментальных характеристик молодых здоровых лиц и больных артериальной гипертензией с полиморфизмом генов, которые участвуют в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. В частности это гены, кодирующие белки ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а также гены, участвующие в липидном обмене. Данное исследование имеет важное научное и практическое значение, учитывая имеющуюся тенденцию к увеличению заболеваемости артериальной гипертензией среди лиц молодого возраста. Кроме того, в настоящее время представляются недостаточно изученными взаимосвязи показателей сосудистого тонуса, когнитивных функций, психовегетативных характеристик и полиморфизма генов, ассоциированного с повышенным сердечно-сосудистым риском, среди молодых лиц. Результаты генетического тестирования могут быть использованы для стратификации риска

развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. Все вышеперечисленное свидетельствует о безусловной актуальности темы исследования.

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

Основные положения диссертации, выводы и рекомендации основаны на достаточном клиническом материале: в соответствии с поставленными задачами, обследовано 62 пациента с артериальной гипертонией и 90 - молодых, относительно здоровых лиц.

Цель и задачи исследования сформулированы четко. При выполнении диссертационного исследования применены адекватные для решения поставленной цели методы исследования. Статистическая обработка полученных данных проведена в полном соответствии с современными требованиями к анализу результатов научных исследований.

Выводы соответствуют поставленной цели и задачам исследования, отражают высокую научную и практическую значимость результатов работы,

Научная новизна исследования и достоверность результатов

В ходе проведенного исследования автором установлено, что полиморфные варианты генов AGT (rs699, rs4762), AGTR1 (rs5186), PON1 (rs854560, rs662), APOC3 (rs2854116, rs2854117) влияют на регуляцию сосудистого тонуса, как у молодых здоровых лиц, так и у пациентов с артериальной гипертонией. Выявлено, что наличие в генотипе аллеля С полиморфизма A1666C A>C гена AGTR1 и аллеля С полиморфизма M268T T>C гена AGT связано с меньшими изменениями артериального давления и частоты сердечных сокращений при проведении ортостатической пробы в обеих группах. Установлено, что присутствие в генотипе пациентов с гипертонией аллеля риска С полиморфизма

A1666C A>C гена AGTR1 ассоциировано с более ранним развитием артериальной гипертензии. Отмечено, что повышенный уровень тревожности, наличие панических атак, выраженность признаков вегетативных изменений связаны с наличием в генотипе аллеля Т полиморфизма -482 С>Т гена APOC3, аллеля Т полиморфизма L55M A>Т гена PON1, аллеля А полиморфизма A1666C A>C гена AGTR1 у молодых лиц. Полиморфные варианты генов кардиоваскулярного риска AGT (rs699, rs4762), AGTR1 (rs5186), PON1 (rs854560, rs662), APOC3 (rs2854116, rs2854117) не ассоциированы с психовегетативными изменениями у пациентов с артериальной гипертензией. Установлено, что полиморфизм -482 С>Т гена APOC3 по разному влияет на когнитивные функции молодых здоровых лиц и пациентов с гипертензией. Присутствие в генотипе аллеля Т данного полиморфного варианта ассоциировано с ухудшением когнитивных функций у молодых лиц и с улучшением – у пациентов с артериальной гипертензией.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций не вызывает сомнений, учитывая репрезентативность по основным характеристикам, достаточную по объему выборку и адекватный статистический анализ. Автор хорошо аргументирует выявленные закономерности, проводит их критический анализ.

Научно-практическая значимость диссертации

Диссертация А.Ю. Елькиной имеет несомненную практическую ценность. Выявленные взаимосвязи между полиморфизмом изученных генов и различными клинико-диагностическими характеристиками, как у молодых лиц, так и у пациентов с артериальной гипертензией, подтверждают целесообразность определения полиморфных вариантов A1666C A>C гена AGTR1 и M268T T>C гена AGT для уточнения риска развития гипертензии. Определено, что, как пациенты с АГ, так и молодые лица при наличии одного и того же полиморфного варианта M268T T > C гена AGT и A1666C A > C гена AGTR1, имеют одинаковые особенности реакции сосудистого тонуса на ортостаз. Установлена важность

определения полиморфизма A1666C A>C гена AGTR1 с целью прогнозирования риска более раннего развития артериальной гипертензии. Показана важность исследования когнитивного статуса в сочетании с определением полиморфизма Q192R A>G гена PON1 для оценки риска развития когнитивных нарушений.

Полученные автором результаты расширяют и дополняют существующие представления о механизмах развития артериальной гипертензии, что в дальнейшем позволит проводить первичную профилактику данной патологии. Результаты диссертационного исследования целесообразно рекомендовать к использованию в практике терапевтических, кардиологических стационаров, поликлиник, в учебном процессе медицинских ВУЗов.

Содержание работы

Диссертация А.Ю. Елькиной изложена на 128 страницах компьютерного текста и иллюстрирована 21 таблицей и 17 рисунками. Работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 160 источников, в том числе – 50 на русском языке и 110 – на иностранных.

В литературном обзоре представлены данные, касающиеся эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, роли полиморфизма генов-кандидатов кардиоваскулярной патологии. Уделено большое внимание результатам исследований, посвященных выявлению ассоциаций между полиморфизмом генов, кодирующих белки нейрогуморальных систем, а также генов, конечные продукты которых участвуют в липидном обмене и риском развития артериальной гипертензии и других сердечно-сосудистых заболеваний, а также когнитивными функциями и психовегетативными нарушениям.

В главе «Материалы и методы исследования» представлена клиническая характеристика обследованных больных и здоровых лиц, описаны методы исследования, представлен дизайн исследования. Результаты собственных

исследований изложены в четырех главах диссертации.

В третьей главе проанализированы связи показателей регуляции сосудистого тонуса и полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы T207M C>T, M268T T>C гена AGT; A1666C A>C гена AGTR1, а также полиморфизма генов, участвующего в липидном обмене -482 C>T, -455 C>T гена APOC3; L55M A>T, Q192R A>G гена PON1 у молодых лиц.

Установлено, что наличие в генотипе молодых здоровых лиц аллеля С полиморфизма A1666C A>C гена AGTR1 и аллеля С полиморфизма M268T T>C гена AGT связано с меньшими изменениями артериального давления и частоты сердечных сокращений при проведении ортостатической пробы.

В четвертой главе описаны взаимосвязи показателей когнитивных функций и психовегетативных характеристик и полиморфизма -455 C>T, -482 C>T гена APOC3; L55M A>T, Q192R A>G гена PON1; T207M C>T, M268T T>C гена AGT; A1666CA>C гена AGTR1 у молодых лиц.

В пятой главе представлены результаты ортостатической пробы пациентов с артериальной гипертонией в зависимости от изучаемых полиморфных вариантов генов AGT, AGTR1, APOC3, PON1, проведена сравнительная характеристика полученных данных с результатами молодых лиц.

В шестой главе продемонстрирована оценка когнитивных функций и психовегетативных характеристик пациентов с гипертонией, в зависимости от изучаемых полиморфных вариантов генов AGT, AGTR1, APOC3, PON1, проведена сравнительная характеристика полученных данных с результатами молодых лиц.

В разделе «Заключение» в аналитической форме, удобной для восприятия, изложены и с учетом данных современных публикаций обсуждены полученные автором данные. Выводы, практические рекомендации, научные положения, выдвинутые автором, обоснованны и вытекают из полученных результатов. Практическая значимость результатов определяется конкретными рекомендациями.

Автореферат полностью отражает основные положения диссертации,

написан логично и дает полное представление о представленной работе.

Апробация диссертации и внедрение проведенных исследований в практику

Работа прошла широкую апробацию. Результаты исследований отражены в 16 публикациях (из них 7 в журналах, рецензируемых ВАК Минобрнауки России, в том числе 3 публикации, индексируемые в системе Scopus, 9 публикаций – в литературной базе РИНЦ) и были представлены автором в виде устных и постерных докладов на Российских и Международных конференциях и конгрессах. Результаты диссертационной работы внедрены в клиническую практику и в учебный процесс.

Замечания и вопросы по работе

Принципиальных замечаний по рецензируемой диссертации нет. Имеется некоторое количество опечаток, стилистических неточностей, которые не снижают положительную оценку работы в целом. В рамках обсуждения хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. Почти треть (29%) больных с артериальной гипертонией получали бета-адреноблокаторы, которые могут оказать влияние на показатели ортостатической пробы. Учитывали этот факт при обработке полученных данных?
2. Больные обследовались до пандемии COVID-19? Если во время пандемии, то были ли больные перенесшие COVID-19? Известен постковидный синдром в числе проявлений которого панические атаки, нестабильность артериального давления.

Заключение

Диссертационная работа Елькиной Анастасии Юрьевны на тему «Клинико-диагностическое значение полиморфизма генов, ассоциированного с

кардиоваскулярным риском, у молодых лиц» является законченным самостоятельным научно-квалификационным трудом, в котором решена важная для науки и медицинской практики задача – установлено значение полиморфизма ряда генов ассоциированных с кардиоваскулярным риском.

По актуальности, методическому уровню, теоретической и практической значимости диссертация полностью соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. «О порядке присуждения ученых степеней» в редакции, утвержденной правительством Российской Федерации № 1168 от 1 октября 2018, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор – Елькина Анастасия Юрьевна – заслуживает искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.

Доктор медицинских наук
(научная специальность 3.1.18. Внутренние болезни),
профессор, заведующий кафедрой терапии и профессиональных
болезней Медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова
Института медицины, экологии и физической культуры
ФГБОУ ВО Ульяновский государственный университет
Министерства науки и высшего образования РФ

 Шутов Александр Михайлович

Подпись д.м.н., профессора А.М. Шутова «заверяю»
Ученый секретарь ФГБОУ ВО «Ульяновский
государственный университет» Министерства науки и
высшего образования РФ

доцент

«09»

03

2022 г.



Литвинко Ольга Александровна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ульяновский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 432017, Российская Федерация, г. Ульяновск, ул. Льва Толстого, дом. 42; телефон: 8 (8422) 55-27-08; e-mail: amshu@mail.ru; web-сайт: www.uslu.ru

