

ОТЗЫВ

**официального оппонента Олейникова Валентина Эливича, доктора
медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой терапии
Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Пензенский государственный университет»
Министерства науки и высшего образования Российской Федерации
на диссертацию Елькиной Анастасии Юрьевны
на тему «Клинико-диагностическое значение полиморфизма генов,
ассоциированного с сердечно-сосудистым риском, у молодых лиц»,
представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 3.1.2.0. Кардиология**

Актуальность исследования

Сердечно-сосудистая патология в настоящее время остается лидером в структуре заболеваемости населения развитых стран мира. Одним из модифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска, воздействие на который позволяет уменьшить смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, является артериальная гипертония. Усовершенствование существующих и разработка новых эффективных мер профилактики артериальной гипертонии и связанных с ней экстракардиальных расстройств, безусловно, является важным и актуальным направлением работы современных исследователей. Диссертационная работа А.Ю. Елькиной посвящена актуальному направлению кардиологии – изучению клинико-диагностического значения полиморфизма генов, ассоциированного с сердечно-сосудистым риском, у молодых лиц. Полученные в ходе подобных исследований данные могут не только расширить представление о механизмах развития артериальной гипертонии, но и способствовать выявлению лиц высокого сердечно-сосудистого риска задолго до манифестации заболевания и принятию соответствующих профилактических мер, направленных на предотвращение его развития.

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

Автором четко сформулирована цель исследования – изучить клинико-диагностическое значение полиморфных вариантов генов AGT, AGTR1, PON1, APOC3, ассоциированных с повышенным кардиоваскулярным риском, у молодых относительно здоровых лиц и у пациентов, страдающих артериальной гипертонией.

Для достижения поставленной цели определены задачи исследования, которые успешно решены в ходе выполнения диссертации.

Положения, выносимые на защиту и выводы диссертации не вызывают сомнений, поскольку подтверждены детальным анализом клинических и лабораторно-инструментальных данных. Количество лиц, участвовавших в исследовании, достаточно для получения достоверных результатов.

При выполнении работы использовались информативные и доступные методы исследования. Статистическая обработка результатов проведена в полном соответствии с современными требованиями к анализу результатов научных исследований. Выводы диссертации полностью соответствуют целям и задачам исследования, опираются на полученные клинические данные и результаты статистической обработки материала. Это позволяет признать выводы и положения, сформулированные в диссертации, вполне достоверными, а рекомендации – обоснованными.

Содержание работы

Диссертация А.Ю. Елькиной изложена на 128 страницах компьютерного текста. Структура диссертации традиционна. Работа состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной описанию материалов и методов исследования, четырех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка.

Литературный обзор посвящен проблеме профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе артериальной гипертонии, а также роли изучения генетического полиморфизма в развитии кардиоваскулярной патологии.

Продемонстрированы результаты исследований взаимосвязи полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а также генов, участвующих в липидном обмене, с риском развития артериальной гипертензии и других сердечно-сосудистых заболеваний. Приведены результаты существующих работ, посвященных изучению роли генов APOC3 и PON1 в развитии гипертензии, преимущественно касающихся лиц, уже имеющих сердечно-сосудистую патологию. Отмечена недостаточная изученность клинико-диагностического значения полиморфизма генов, ассоциированного с сердечно-сосудистым риском среди молодых, относительно здоровых, лиц, рассмотрены перспективы возможности проведения персонализированной первичной профилактики.

Раздел «Материалы и методы исследования» посвящен клинической характеристике обследованных и описанию использованных методик. Результаты исследований получены на достаточном клиническом материале. Автором обследованы молодые здоровые лица, а также пациенты, страдающие артериальной гипертензией, но не имеющие иной сердечно-сосудистой патологии. Общее число обследованных – 152 человека, при данной методике отбора, достаточно для получения аргументированных выводов и практических рекомендаций. Методы исследования адекватны поставленным задачам и доступны в повседневной практике врача-кардиолога. Используемые в работе методы статистического анализа (параметрические и непараметрические) соответствуют данным и поставленным задачам.

В третьей главе «Взаимосвязь показателей регуляции сосудистого тонуса и полиморфизма генов, ассоциированного с сердечно-сосудистым риском, у молодых лиц» установлено, что полиморфные варианты генов AGT (rs699, rs4762), AGTR1 (rs5186), PON1 (rs854560, rs662), APOC3 (rs2854116, rs2854117) могут быть связаны с регуляцией сосудистого тонуса у молодых лиц. Определены аллели генов, ассоциированные с меньшими изменениями артериального давления и частоты сердечных сокращений при проведении ортостатической пробы.

В четвертой главе «Взаимосвязь показателей когнитивных и психовегетативных характеристик и полиморфизма генов, ассоциированного с

кардиоваскулярным риском, у молодых лиц» выявлено, что повышенный уровень тревожности, наличие панических атак, выраженность признаков вегетативных изменений связаны с наличием в генотипе аллеля Т полиморфизма -482 С>Т гена АРОС3, аллеля Т полиморфизма L55M А>Т гена PON1, аллеля А полиморфизма A1666C А>С гена AGTR1 у молодых лиц. Установлено, что аллель Т полиморфизма -482 С>Т гена АРОС3 ассоциирован с ухудшением когнитивных функций.

В пятой главе «Взаимосвязь показателей регуляции сосудистого тонуса и полиморфизма генов, ассоциированного с кардиоваскулярным риском, у пациентов с эссенциальной гипертонией» выявлено, что аллель риска С полиморфизма A1666C А>С гена AGTR1 ассоциируется с более ранним началом артериальной гипертонии. Также определены особенности артериального давления и частоты сердечных сокращений в зависимости от изучаемых полиморфных вариантов генов при проведении ортостатической пробы.

В шестой главе отмечена достоверно меньшая встречаемость психовегетативных изменений, панических атак и повышенного уровня тревожности, по сравнению с группой молодых лиц. Установлено, что лучшие показатели когнитивных функций у пациентов с артериальной гипертонией отмечались при наличии в генотипе аллелей риска полиморфизма -482 С>Т гена АРОС3, Q192R А>G гена PON1 и M268T Т>С гена AGT.

Главы диссертации хорошо иллюстрированы таблицами и рисунками.

В разделе «Заклучение» в аналитической форме, удобной для восприятия, изложены и обсуждены основные данные по результатам проведенных исследований.

Выводы, практические рекомендации, научные положения, выдвинутые автором, вытекают из существа изложенного материала, подтверждены результатами, полученными в ходе исследования.

Научная новизна исследования и достоверность результатов

Диссертация выполнена на достаточном клиническом материале. Обследованы 200 человек, среди которых были выделены 2 группы: группа

молодых относительно здоровых лиц и группа пациентов с эссенциальной гипертонией. После оценки соответствия их критериям включения и исключения в первую группу было включено 90 молодых здоровых лиц, во вторую - 62 пациента с артериальной гипертонией (всего 152 человека). Достоверность результатов, полученных диссертантом, не вызывает сомнений и подтверждается репрезентативностью групп обследованных, объемом исследований, а также корректностью статистической обработки.

Научная новизна диссертации определяется, прежде всего, тем, что автор впервые установил взаимосвязь показателей артериального давления и частоты сердечных сокращений при проведении ортостатической пробы с полиморфизмом генов AGT, AGTR1, PON1, APOC3 как у молодых лиц, так и у пациентов с артериальной гипертонией. Автором выявлен полиморфизм, ассоциированный с более ранним развитием гипертонии. Отмечено, что, как у молодых лиц, так и у пациентов с артериальной гипертонией, худшие результаты когнитивных тестов ассоциированы с наличием в генотипе аллеля риска А полиморфизма Q192R A>G гена PON1. Установлено, что показатели вегетативных изменений, панических атак и тревожности ассоциированы с наличием в генотипе аллелей риска полиморфизма -482 C>T гена APOC3, L55M A>T гена PON1, A1666C A>C гена AGTR1 у молодых лиц.

Научно-практическая значимость диссертации

Практическая значимость диссертации А.Ю. Елькиной состоит в установлении одинаковых особенностей реакции сосудистого тонуса на ортостаз как у пациентов с гипертонией так и у молодых лиц при наличии одного и того же полиморфного варианта M268T T > C гена AGT и A1666C A > C гена AGTR1. Продемонстрировано, что наличие панических атак в сочетании с повышенным уровнем тревожности у молодых лиц может быть ассоциировано с наличием в генотипе аллеля риска полиморфизма A1666C A>C гена AGTR1, связанного с повышенным риском развития гипертонии. Показано, что при проведении оценки результатов генетического анализа, следует принимать во внимание, что полиморфизм A1666C A>C гена AGTR1 может быть фактором риска раннего

развития артериальной гипертонии. Установлено, что в обследование пациентов с артериальной гипертонией рекомендуется включать проведение генетического анализа с определением полиморфизма Q192R A>G гена PON1 и -482 C>T гена APOC3 для прогнозирования развития когнитивной дисфункции.

Полученные результаты можно использовать в практике лечебно-профилактических учреждений терапевтического и кардиологического профилей, в учебном процессе медицинских высших учебных заведений.

Апробация диссертации и внедрение результатов исследования в практику

Работа прошла широкую апробацию. Результаты исследований были доложены и обсуждены на Российских и международных конференциях и конгрессах. По теме диссертации опубликовано 16 работ (7 публикаций в журналах, рецензируемых ВАК Минобрнауки России, в том числе 3 публикации, индексируемые в системе Scopus, 9 публикаций – в литературной базе РИНЦ). Результаты диссертационной работы внедрены в клиническую практику и в учебный процесс.

Замечания и вопросы по работе

Принципиальных замечаний по рецензируемой диссертации нет. В рамках обсуждения хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. Почему для оценки показателей регуляции сосудистого тонуса была выбрана именно ортостатическая проба?
2. Принимали ли пациенты с артериальной гипертонией недигидропиридиновые антагонисты кальция?

Указанные вопросы носят уточняющий характер и не снижают общей высокой положительной оценки работы.

Заключение

Диссертационная работа А.Ю. Елькиной на тему «Клинико-диагностическое значение полиморфизма генов, ассоциированного с сердечно-сосудистым риском, у

молодых лиц» является законченным самостоятельным научно-квалификационным трудом, самостоятельным и глубоким научным исследованием, посвященным решению актуальной задачи – определению клинико-диагностического значения полиморфизма генов – кандидатов сердечно-сосудистых заболеваний у молодых здоровых лиц и у пациентов с артериальной гипертонией. По актуальности, методическому уровню, теоретической и практической значимости диссертация «Клинико-диагностическое значение полиморфизма генов, ассоциированного с кардиоваскулярным риском, у молодых лиц» полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г. «О порядке присуждения ученых степеней», которые предъявляются 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 3.1.20. Кардиология), профессор,
заведующий кафедрой терапии Медицинского института
ФГБОУ ВО «Пензенский государственный
Университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

 Олейников Валентин Эливич

Подпись д.м.н., профессора В.Э. Олейникова заверяю:
Ученый секретарь Ученого совета
ФГБОУ ВО «Пензенский государственный
Университет» Министерства науки и высшего образования Российской
Федерации,

кандидат технических наук, доцент  Дорофеева Ольга Станиславовна

«10» 03 2022 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пензенский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 440026, Российская Федерация, г. Пенза, ул. Красная 40, тел. +7 (8412) 59-18-61, e-mail: v.oleynikov@gmail.com; web-сайт: <https://pnzgu.ru>