

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Каретниковой Виктории Николаевны
на диссертационную работу Шахтшнейдер Елены Владимировны
«Молекулярно-генетические исследования гиперхолестеринемии в
европеоидной популяции Сибири», представленную на соискание ученой
степени доктора медицинских наук по специальностям
1.5.7 Генетика (медицинские науки), 3.1.20 Кардиология

Актуальность темы диссертационной работы

Сердечно-сосудистые заболевания атеросклеротического генеза представляют актуальную проблему здравоохранения в России. Одним из основных факторов риска развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний является гиперхолестеринемия. Однако традиционные подходы к ее выявлению, оценке и коррекции не всегда эффективны, в связи с этим активно рассматриваются современные молекулярно-генетические и биохимические технологии, которые могут иметь принципиально важную роль в изучении механизмов патологических процессов и формировании патологических фенотипов. Следует подчеркнуть необходимость своевременной профилактики и ранней диагностики атеросклеротических заболеваний, и наиболее эффективный путь достижения этих целей заключается в выявлении генетических маркеров предрасположенности к этой патологии с изучением фенотипических особенностей. Тем не менее, на современном этапе менее половины пациентов по результатам молекулярно-генетического тестирования получают необходимое влияние на лечение и, в целом, исходы заболевания. При этом важно отметить, что генетические детерминанты наследственной патологии липидного обмена изучаются не только для выявления патологических фенотипов, но и для решения актуальных практических задач, включающих

индивидуальный подход к профилактике и лечению нарушений липидного обмена.

Диссертационная работа Шахтшнейдер Е.В. посвящена изучению распространенных и редких генетических вариантов, ассоциированных с развитием гиперхолестеринемии, на популяционном и индивидуальном уровне, их вкладе в развитие сердечно-сосудистых заболеваний, что является актуальным и представляет научный и практический интерес.

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

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов диссертационной работы Шахтшнейдер Е.В. подтверждается четкой формулировкой поставленной цели и задач исследования, разработанным дизайном исследования с необходимым объемом проанализированного материала, применением комплекса современных методов исследования. Работа выполнена на базе одномоментного эпидемиологического обследования взрослого населения г. Новосибирска (Западная Сибирь, Россия) и двух клинических групп пациентов Западно-Сибирского региона. Биохимические, гистологические и молекулярно-генетические исследования выполнены по стандартным методикам.

Статистическую обработку результатов проводили в пакете прикладных статистических программ. Интерпретация полученных значений статистических критериев оценки значимости различий распространенности аллелей и генотипов между популяциями выполнена с использованием критерия χ^2 -квадрат с поправкой Йейтса, критерия χ^2 -квадрата с поправкой на правдоподобие, точного критерия Фишера (двусторонний). Для категориальных переменных представлены абсолютные и относительные частоты. В ассоциативных исследованиях оценку различий средних значений количественных показателей между разными генотипами проводили с помощью одномерного дисперсионного анализа с использованием общей

линейной модели. Была проведена проверка на нормальность распределения с помощью гистограмм и критерия Колмогорова-Смирнова. Модель дисперсионного анализа включала анализ отдельных взаимодействий факторов влияния и взаимодействия с ковариациями. Отмечается строгий подход к выбору критерия статистической значимости фактора ($p \leq 0,01$).

Объем материала, а также использованные методы и подходы позволили автору сделать аргументированные выводы диссертационной работы.

Новизна научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

По данным анализа автором показана частота распространенных и редких вариантов в генах липидного обмена в популяционной группе 45-69 лет европеоидного населения Западной Сибири и впервые выполнена оценка их ассоциации с липидным профилем, индексом атерогенности и количеством атерогенных мелких плотных частиц липопротеинов низкой плотности. Выявленные особенности ассоциации вариантов генов *APOE*, *CETP* и *LPL* могут быть использованы для оценки риска развития атеросклероза и служить основой для разработки программ профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у европеоидного населения Западной Сибири.

Впервые выполнено секвенирование и проанализирован спектр вариантов кодирующей части гена *LDLR* у обследованных с нормальными и низкими значениями общего холестерина крови. Показано, что спектр вариантов в гене *LDLR* отличается меньшей вариабельностью в сравнении со спектром вариантов в гене *LDLR* у пациентов с семейной гиперхолестеринемией и у лиц с высокими значениями общего холестерина крови (>95 процентиля) из популяционной группы европеоидного населения Западной Сибири.

Автором получены данные о преобладании у пациентов с гетерозиготной формой СГХС редких вариантов в гене *LDLR* более чем в 70% случаев, отмечена роль гена *APOB* и редких вариантов в других генах,

ассоциированных с нарушениями липидного обмена в развитии заболевания. Выявлены два новых патогенных варианта в гене *LDLR*. Автором определена важная роль факторного анализа в диагностике крупных делеций в гене *LDLR* у пациентов с СГХС.

В диссертационной работе показаны различия в профиле экспрессии отдельных генов липидного обмена в атеросклеротических бляшках разных типов у пациентов с коронарным атеросклерозом.

Полученные автором данные о вариабельности генов метаболизма липидов и их ассоциации с нарушениями липидного обмена в популяционной группе, у пациентов с семейной гиперхолестеринемией и у пациентов с коронарным атеросклерозом в Западной Сибири дополняют знания о формировании нарушений липидного обмена у населения в разных регионах России.

Полнота изложения основных результатов исследования в диссертации и научной печати

Результаты исследования и их анализ достаточно полно отражены в 63 печатных работах. Опубликовано 20 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных Перечнем ВАК Российской Федерации и 6 статей в зарубежных рецензируемых журналах, 4 из которых входят в первый квартиль JCR международной реферативной базы данных и системы цитирования Web of Science. Автором получены свидетельства о регистрации четырех баз данных по материалам исследования. По результатам проведенного исследования зарегистрирован ряд новых медицинских технологий: «Диагностика наследственной предрасположенности к нарушениям липидного обмена на основании статуса полиморфизма гена аполипопротеина Е (*APOE*)»; диагностическая методика «АтероПанель»; «Комплексная молекулярно-генетическая диагностика атерогенных форм первичной гиперлипидемии».

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа Шахтшнейдер Е.В. написана в традиционном стиле, содержит введение, 3 главы, заключение, выводы, практические рекомендации, библиографический указатель, приложение. Текст диссертации представлен на 232 страницах, список литературы включает 381 источник (41 отечественных и 340 зарубежных авторов), работа иллюстрирована 11 рисунками и 24 таблицами.

Во «Введении» обозначена актуальность проблемы, цель и задачи исследования, представлена степень разработанности темы исследования. Положения, выносимые на защиту, отражают ключевые результаты и соответствуют сформулированным выводам диссертации.

В «Обзоре литературы» представлен многосторонний анализ современных литературных источников по представленной проблеме, отражены аспекты формирования первичных форм гиперлипидемии, отмечена необходимость изучения совокупности молекулярно-генетических изменений, характерных для гиперхолестеринемии и развития атеросклеротического процесса, не только для научных целей, но и для практического применения.

В главе «Материалы и методы» содержатся подробные описания обследованных выборок, методов клинического, биохимического, гистологического и молекулярно-генетического исследования, методов статистического и биоинформационного анализа.

Глава «Результаты и обсуждение» включает несколько подразделов, в которых представлены все полученные результаты с их анализом и обсуждением с учетом актуальных данных других исследователей молекулярно-генетических аспектов гиперхолестеринемии. Приведены данные о частоте в популяции аллелей и генотипов изучаемых вариантов генов, представлены выявленные ассоциации вариантов генов липидного обмена с рядом биохимических показателей. В главе отражены результаты анализа генетических факторов, ассоциированных с формированием

субфракций липопротеинов низкой плотности. Отдельный раздел посвящен результатам комплексного молекулярно-генетического исследования пациентов с семейной гиперхолестеринемией. В заключительном разделе главы внимание уделено результатам анализа генов липидного обмена методом высокопроизводительного секвенирования у пациентов с коронарным атеросклерозом. Выполненный сравнительный анализ собственных результатов и литературных данных по изучаемой проблеме служит логическим обоснованием последующих выводов и практических рекомендаций.

Практическая значимость научных результатов исследования

Полученные в диссертационной работе результаты способствуют внедрению современных молекулярно-генетических технологий в практическое здравоохранение. Ранняя диагностика гиперхолестеринемии, основанная на данных генетических исследований, позволяет проводить первичную профилактику, обследовать пациентов и их родственников на доклинической стадии или стадии минимальных клинических проявлений заболевания, дополнительно мотивировать на приверженность длительной терапии и модификации образа жизни.

Результаты исследования могут применяться в работе терапевтов, кардиологов, специалистов по профилактической медицине для выявления лиц с семейными формами гиперхолестеринемии и их адекватной коррекции, а также разработке и внедрению мер первичной и вторичной профилактики.

Замечания по работе

Принципиальных замечаний по работе нет. К достоинствам работы Шахтшнейдер Е.В. относятся масштабность проведенного исследования с изучением как распространенных, так и редких вариантов в генах липидного обмена с определением их ассоциации с липидным профилем. Полученные в диссертационной работе результаты и их систематизированный глубокий

анализ способствует устранению имеющегося разрыва между реальными диагностическими возможностями и генетическими аспектами, последующими лечебными и иными вариантами управления рисками неблагоприятного исхода у пациентов с атеросклеротическими заболеваниями.

В рамках дискуссии считаю целесообразным обсудить следующие вопросы:

1. Насколько, с Вашей точки зрения, определение рутинной липидограммы удовлетворяет цели адекватной оценки сердечно-сосудистого риска у различных групп – здоровых лиц, пациентов с атеросклерозом, нарушениями углеводного обмена и других?
2. Каким образом результаты молекулярно-генетического тестирования могут влиять на выбор современной липид-модифицирующей терапии, в частности, применения моноклональных антител (ингибиторов PCSK9), экстракорпоральных методов лечения?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диссертационная работа Шахтшнейдер Елены Владимировны «Молекулярно-генетические исследования гиперхолестеринемии в европеоидной популяции Сибири», представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 1.5.7 Генетика (медицинские науки), 3.1.20 Кардиология, является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой решена важная научная проблема в области медицинской генетики и кардиологии по совершенствованию диагностики гиперхолестеринемии и ассоциированных с ней атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний.

По своей актуальности, методическому уровню, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертационная работа Шахтшнейдер Е.В. соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке

присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (с последующими редакциями), предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор, Шахтшнейдер Елена Владимировна, заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальностям 1.5.7 Генетика (медицинские науки), 3.1.20 Кардиология.

Официальный оппонент:

Профессор кафедры "Кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии" Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук (3.1.20 Кардиология), профессор

Каретникова Виктория Николаевна

Подпись д.м.н., профессора Каретниковой В.Н. заверяю

Ученый секретарь Ученого Совета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, доцент

Кувшинов Дмитрий Юрьевич

«20» декабрь 2024 г.



Контактная информация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
образования «Кемеровский государственный медицинский университет»
650056, Кемерово, Ворошилова, 22а
+7 (3842) 73–48–56
www.kemsmu.ru