

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Викторовой Татьяны Викторовны
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

Диссертация Шахтшнейдер Елены Владимировны посвящена изучению некоторых молекулярных механизмов патогенеза развития атеросклеротического процесса. Учитывая, что в настоящее время в структуре смертности от неинфекционных заболеваний лидирующее место занимают атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, выявление новых методов их ранней диагностики и эффективной профилактики, в том числе с использованием молекулярно-генетических подходов, является актуальным. В этой связи важным является поиск генетическим маркеров, ассоциированных с нарушением липидного обмена и гиперхолестеринемией. Использование технологии высокопроизводительного секвенирования позволяет получить новую информацию о вариативности структуры генов липидного обмена.

Важным в клинической практике является раннее определение признаков нестабильности атеросклеротических бляшек. Для этого используются инвазивная и/или неинвазивная визуализация атеросклеротических бляшек и определение биологических маркеров нестабильной атеросклеротической бляшки. Изучение дифференциальной экспрессии генов показывает высокую вариативность процессов, происходящих в атеросклеротической бляшке в зависимости от стадии бляшки и ее локализации. В работе показаны различия в активности отдельных генов в атеросклеротических бляшках разных типов. Детекция предшествующих белкам транскриптов является информативным показателем патологических процессов и позволяет диагностировать и оценить

динамику развития заболевания до возникновения более поздних фенотипических проявлений (белковых продуктов и продуктов метаболизма).

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

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов диссертации базируется на достаточном количестве обследованных лиц, использовании современных методов исследования и обработки информации.

Исследование основано на комплексном молекулярно-генетическом анализе клинических и популяционной групп (европеоидов) Западной Сибири, генотипирование вышеперечисленных групп выполнено в одной лаборатории по стандартизованным методикам. На материале популяционной группы выполнены исследования частоты вариантов в генах липидного обмена и ассоциативные исследования с биохимическими показателями; в группе пациентов с диагнозом семейная гиперхолестеринемия выполнено таргетное высокопроизводительное секвенирование генов, ассоциированных с нарушением липидного обмена, и проведен анализ методом мультиплексной амплификации лигазно-связанных проб для определения крупных структурных изменений промотора и экзонов гена *LDLR*; в группе пациентов с коронарным атеросклерозом выполнено полноэкзомное секвенирование образцов ДНК и полногеномное секвенирование образцов РНК с анализом генов, ассоциированных с нарушениями липидного обмена. Редкие варианты были верифицированы прямым автоматическим секвенированием по Сэнгеру.

**Новизна научных положений, выводов и рекомендаций,
сформулированных в диссертации**

Автором впервые изучена распространенность вариантов генов липидного обмена, включённых в исследование, в популяционной группе 45-69 лет европеоидного населения Западной Сибири и впервые выполнена оценка их ассоциации с липидным профилем, индексом атерогенности и формированием атерогенного субфракционного липидного профиля.

Для клинической группы пациентов с семейной гиперхолестеринемией выполнено не только таргетное высокопроизводительное секвенирование с

использованием авторской панели генов, но и анализ мультиплексной амплификации лигазно-связанных проб, что позволило выявить дополнительно до 3% индексных пациентов с семейной гиперхолестеринемией.

Автором показана дифференциальная экспрессия ряда генов липидного обмена между образцами атеросклеротических бляшек разных типов, что показывает необходимость дальнейшего углубленного изучения данной проблемы для развития ранней диагностики дестабилизации атеросклеротических бляшек.

Полнота изложения основных результатов исследования в диссертации и научной печати

Основные результаты исследования по теме диссертационной работы представлены и обсуждены на российских и международных конференциях и конгрессах. Автором опубликовано достаточное количество печатных работ (20 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных Перечнем ВАК Российской Федерации, 6 статей в зарубежных рецензируемых журналах, в том числе 4 статьи, входящих в первый квартиль (Q1) Journal Citation Reports международной реферативной базы данных и систем цитирования Web of Science), отражающих основные результаты диссертации. Статьи опубликованы в журналах, соответствующих заявленным специальностям.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа Шахтшнейдер Елены Владимировны построена по классической форме и содержит введение, 3 главы, заключение, практические рекомендации, выводы, библиографический указатель и приложение. Материалы диссертации представлены на 232 страницах машинописного текста. Прилагаемая библиография содержит ссылки на 381 источник (41 отечественных и 341 зарубежных авторов). Работа иллюстрирована 24 таблицами и 11 рисунками. Введение содержит информацию об актуальности исследования, целях и задачах. Приводятся данные о научной новизне, теоретической и практической значимости, личном вкладе автора. Представлены положения, выносимые на защиту.

В первой главе, посвященной обзору литературы, представлен анализ отечественной и зарубежной литературы по теме исследования. Ввиду многоплановости работы в обзоре выделены несколько основных подразделов. В первом подразделе приводится описание основных форм нарушения обмена липидов и молекулярно-генетических основ развития гиперхолестеринемии, раскрывается роль структурных изменений ряда генов в нарушении липидного обмена. Во втором подразделе подробно описано современное представление о формировании субфракций липопротеинов низкой плотности. Третий подраздел посвящен семейной гиперхолестеринемии, наиболее распространенному моногенному заболеванию, приводящему к тяжелым нарушениям липидного обмена и раннему развитию сердечно-сосудистых осложнений. В четвертом разделе представлены методы высокотехнологичного секвенирования и их роль в изучении молекулярно-генетических детерминант гиперхолестеринемии.

В главе «Материалы и методы» приводится характеристика обследованных лиц, гистологическое описание материалов эндартерэктомии, методы определения субфракционного профиля частиц липопротеинов низкой плотности и широкий спектр молекулярно-генетических методов. Дизайн исследования представлен в виде подробной схемы.

Глава 3 посвящена полученным диссертантом результатам исследований и состоит из шести подразделов, посвященных исследованиям по отдельным разделам работы. В первых двух подразделах проводится анализ распространенности в популяции аллелей и генотипов изучаемых вариантов генов, третий подраздел посвящен анализу ассоциации вариантов генов липидного метаболизма с рядом биохимических показателей крови. В четвертом подразделе представлены результаты анализа генетических детерминант формирования промежуточных фракций липопротеинов низкой плотности. Пятый подраздел включает данные о результатах комплексного молекулярно-генетического анализа у пациентов с семейной гиперхолестеринемией. Шестой подраздел демонстрирует результаты анализа генов липидного обмена у пациентов с коронарным атеросклерозом с использованием методов высокопроизводительного секвенирования. Каждый подраздел главы наглядно

иллюстрирован. Изученный материал дал основания для важных практических выводов.

В обсуждении автор проводит сравнение собственных результатов и ранее полученных данных по рассматриваемой тематике в отечественной и зарубежной литературе.

Заключение содержит основные итоги проведенного исследования. Завершают диссертацию выводы, основанные на результатах анализа данных, они отражают полное решение задач, стоящих перед исследователем. На основании полученных результатов сформулированы практические рекомендации.

Практическая значимость полученных результатов исследования

Полученные в диссертационной работе результаты имеют большое значение для науки и практики. Выявленные автором особенности могут быть использованы для оценки риска развития атеросклеротического процесса и служить основой для разработки программ профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у европеоидного населения Западной Сибири. Результаты исследования используются в разработке новых медицинских технологий. Молекулярно-генетическая диагностика семейной гиперхолестеринемии с использованием авторской таргетной панели генов внедрена в практику, что позволило повысить качество диагностики заболевания и лечения нарушений липидного обмена у молодых лиц трудоспособного возраста.

Полученные результаты анализа дифференциальной экспрессии генов липидного обмена, вовлеченных в процесс стабилизации/дестабилизации атеросклеротической бляшки, в дальнейшем могут быть использованы для прогнозирования дестабилизации атеросклеротических бляшек, особенно у пациентов с бессимптомным течением заболевания.

Уровень внедрения результатов исследования

Материалы диссертации внедрены в учебный процесс при подготовке ординаторов и аспирантов в Научно-исследовательском институте терапии и профилактической медицины – филиале ИЦиГ СО РАН (г. Новосибирск). Материалы диссертации, ее выводы и рекомендации используются в

практическом здравоохранении г. Новосибирска и г. Якутска Республики Саха (Якутия) для диагностики пациентов с семейной гиперхолестеринемией.

К достоинствам работы Шахтшнейдер Е.В. относятся актуальность цели исследования, достаточные по объему выборки обследованных (популяционная группа и группы пациентов), адекватные поставленным задачам современные методы исследования и статистического анализа. В работе четко сформулированы положения, выносимые на защиту. Результаты, выводы и рекомендации отвечают цели и задачам исследования.

К недочетам работы можно отнести следующие: научная новизна носит несколько описательный характер с указанием методических подходов; обзор литературы слишком объемный (43 стр.); отсутствует сквозная нумерация таблиц и рисунков; список литературы оформлен не по алфавиту, а в порядке цитирования. Выказанные замечания не принципиальны и не снижают ценности работы.

В процессе дискуссии хотелось бы обсудить следующие вопросы:

1. У детей пробандов при СГХС выявлены патогенетически значимые варианты в гене LDLR. Имелись ли у этих детей изменения клинико-лабораторных показателей?
2. Почему для прямого автоматического секвенирования выбран ген LDLR? Из выявленных «вероятно патогенных» вариантов этого гена можно ли отметить самый информативный?

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 законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой на основании полученных результатов сформулированы теоретические положения и практические разработки, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в развитии перспективного научного

направления молекулярно-генетических исследований в кардиологии — комплексном исследовании формирования феномена гиперхолестеринемии и ассоциированных с ним заболеваний и осложнений, что имеет важное теоретическое и практическое значение.

Представленная диссертационная работа по своей актуальности, степени обоснованности сформулированных в диссертации научных положений и выводов, практической значимости соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (в ред. от 25.01.2024), 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:

Заведующая кафедрой биологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Башкирский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук (1.5.7. Генетика),
профессор

Викторова Татьяна Викторовна

Подпись д.м.н., профессора Викторовой Т.В. заверяю:

«24» декабря 2024 г.

Подпись

Заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ
Минздрава России

Контактная информация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Башкирский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации
450008, г. Уфа, ул. Ленина, д.3
e-mail: t_vict@mail.ru, тел.: (917)448-77-21
<https://bashgmu.ru/>