

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Шахтшнейдер Елены Владимировны «Молекулярно-генетические исследования гиперхолестеринемии в европеоидной популяции Сибири», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 1.5.7 Генетика (медицинские науки), 3.1.20 Кардиология

Гиперхолестеринемия – один из основных факторов риска атеросклероза, формируется в результате действия множества эндогенных и экзогенных факторов и давно является объектом интенсивных исследований. Современные молекулярно-генетические технологии позволяют не только описать молекулярную гетерогенность патологических фенотипов, выявить генетические маркеры предрасположенности, но и планировать более эффективные (персонализированные) стратегии лечения и профилактики. Широкое использование технологии высокопроизводительного секвенирования позволяет получить новую информацию о вариабельности структуры генов липидного обмена, как в популяционных, так и в клинических группах пациентов с гиперхолестеринемией и заболеваниями атеросклеротического генеза. Несмотря на то, что пациентам со значительными отклонениями от референсных значений холестерина липопротеинов низкой плотности, триглицеридов или холестерина липопротеинов высокой плотности проводится молекулярно-генетическое тестирование, менее половины пациентов по результатам тестирования получают комплексное лечение. В то же время, своевременно выполненный генетический анализ позволяет назначить адекватную липидснижающую терапию и снизить риск развития ССЗ, обследовать родственников в случае семейно-наследуемых форм с целью диагностики и первичной профилактики ССЗ на ранних доклинических стадиях развития патологического процесса. В этом отношении диссертационная работа Шахтшнейдер Елены Владимировны, посвященная изучению вариабельности генов, участвующих в обмене липидов, и их ассоциации с дислипидемиями в Западной Сибири, представляется актуальной.

В исследовании проведена оценка распространённости аллелей и генотипов вариантов генов *ABCA1*, *APOA1*, *APOB*, *APOC3*, *APOE*, *CETP*, *CLPS*, *LDLR*, *LPL*, *SCARB1* и *SREBF2* в популяционной группе европеоидного населения Западной Сибири. Показано, что данные варианты не являются определяющими в более высокой распространенности сердечно-сосудистых заболеваний в популяционной группе европеоидного населения Западной Сибири по сравнению с популяционными группами Центральной и Восточной Европы. Выявлены особенности ассоциации вариантов генов *APOE*, *CETP* и *LPL* с показателями липидного профиля, что имеет практическое значение для оценки риска

развития атеросклеротического процесса и разработки программ профилактики. Представленные результаты анализа дифференциальной экспрессии генов липидного обмена, вовлеченных в процесс стабилизации/дестабилизации атеросклеротической бляшки, актуальны для выявления молекулярных факторов, отражающих процессы, связанные с дестабилизацией бляшек, особенно для пациентов с бессимптомным течением заболевания.

В целом диссертационное исследование Шахтшнейдер Е.В. выполнено на высоком методическом уровне с использованием современных технологий высокопроизводительного секвенирования, фрагментного анализа и релевантных статистических методов. Полученные результаты имеют теоретическую и практическую значимость. Автореферат отражает объем проведенных исследований. Выводы и основные положения, выносимые на защиту, являются полностью обоснованными. Молекулярно-генетическая диагностика семейной гиперхолестеринемии с использованием авторской таргетной панели генов внедрена в практику Городского научно-практического липидного центра г. Новосибирск. Основные результаты исследования используются в учебном процессе НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН. Принципиальных замечаний по теме, структуре и содержанию диссертации и автореферата нет.

Вопрос, возникший при чтении автореферата в контексте фенотипических проявлений генетических признаков: Автором выполнен анализ ассоциации вариантов генов липидного метаболизма, в частности rs429358 и rs7412 (ϵ 2, ϵ 3, ϵ 4) гена APOE с уровнями липидов крови (ОХС, ХС-ЛВП, ХС-ЛНП, ТГ) и индексом атерогенности. Как соотносятся эти ассоциации с таковыми, наблюдаемыми в других популяциях?

Представленная диссертационная работа соответствует требованиям, изложенным в п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (в действующей редакции), предъявляемым 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.

Согласен на сбор, обработку, хранение и передачу моих персональных данных в диссертационный совет 24.1.215.03 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

Директор Института молекулярной биологии и биофизики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный

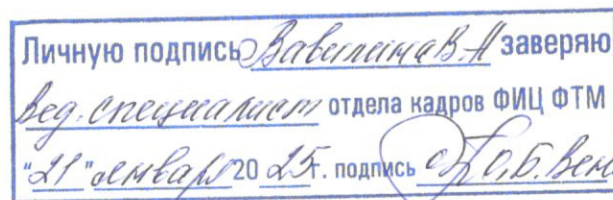
исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины»

доктор медицинских наук (03.00.04 – биохимия)

профессор, член-корреспондент РАН

 Вавилин Валентин Андреевич

21 января 2025 г.



Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» (ФИЦ ФТМ),

Адрес: 630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

Телефон + +7 (383) 274 95 80, e-mail: director@frcftm.ru