

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук Заклязьминской Елены Валерьевны
на диссертационную работу Шипулиной Софьи Александровны
«Генетическая вариабельность и профиль метилирования ДНК при
аневризме восходящей аорты и ее коморбидности с атеросклерозом»,
представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 1.5.7. Генетика (медицинские науки)

Актуальность темы исследования

Аневризма восходящей аорты – жизнеугрожающее патологическое состояние, опасность которого заключается в «молчащем» характере течения заболевания. Только в 20% случаев у пациентов выявляется генетическая причина заболевания, остальные случаи рассматриваются как спорадические, их этиология малоизучена. В настоящее время на территории РФ всем пациентам с аневризмой восходящей аорты показано оперативное вмешательство в объеме протезирования восходящей аорты при ее максимальном диаметре 55 мм, однако до сих пор не разработаны чёткие клинические рекомендации, учитывающие этиологию заболевания. В связи с этим особую актуальность представляет изучение генетических вариантов, связанных с несиндромальными формами аневризмы восходящей аорты, для периоперационной стратификации пациентов с учетом их генетической предрасположенности.

В литературе также имеются противоречивые данные относительно сочетания аневризмы восходящей аорты и атеросклероза: с одной стороны, подробно описан феномен атеропротекции при аневризме восходящей аорты, а с другой – имеются работы, в которых атеросклероз рассматривается как фактор риска, который может привести к дилатации аорты. Учитывая неоднозначность взглядов на коморбидность аневризмы восходящей аорты и атеросклероза, нетривиальной задачей становится поиск точек пересечения этих патологий на генетическом и эпигенетическом уровнях.

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

Диссертационное исследование Шипулиной С.А. проведено на достаточно высоком методическом уровне. В работе автор поставил конкретную цель и сформулировал адекватные ей задачи, для решения которых использован целый комплекс методов гистологии и молекулярно-генетического исследования (массовое параллельное секвенирование, секвенирование по Сэнгеру, бисульфитное секвенирование с уменьшенной репрезентативностью), а также привлечены данные из открытых источников и баз (gnomAD, RUSeq, ФМБА России, GEO DataSets и др.).

Степень достоверности и воспроизводимости полученных результатов не вызывает сомнения и подтверждается применением современных методов клинического и параклинического обследования пациентов с аневризмой восходящей аорты, валидацией полученных данных, а также представлением материалов диссертационного исследования на различных конференциях.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда № 22-25-00701. Исследование получило одобрение локальных этических комитетов Научно-исследовательского института медицинской генетики (протокол № 13 от 15 ноября 2021 года) и Научно-исследовательского института кардиологии (протокол № 213 от 12 мая 2021 года) Томского национального исследовательского медицинского центра и проведено в соответствии с базовыми этическими принципами Хельсинкской декларации.

Научная новизна исследования

В результате исследования впервые проведен комплексный анализ структуры коморбидности и особенностей морфологического строения аортальной стенки в трех различных участках сосуда (синотубулярное соединение; часть восходящей аорты на уровне бифуркации легочного ствола; проксимальная часть дуги аорты) при аневризме восходящей аорты у пациентов Сибирского федерального округа. Получены знания, расширяющие имеющиеся представления о генетической структуре несиндромальных форм аневризмы восходящей аорты – найдены доказательства вовлечения генов наследственных аневризм (*FBN1*, *NOTCH1*, *COL3A1*, *COL4A5*, *MYH11*, *PLOD3*) в развитие данной патологии. Генетические варианты в этих генах представлены одной или несколькими миссенс-мутациями неопределенного клинического значения. Вариант в гене *COL3A1* (с.2498A>T) выявлен впервые. Кроме того, впервые охарактеризован профиль метилирования ДНК сразу в нескольких тканях (крови, коже и различных областях восходящей аорты) у пациентов с аневризмой восходящей аорты, имеющих атеросклеротические бляшки в данном сосуде. Показана вовлеченность метилирования энхансерных регионов и регионов генов некодирующих РНК в коморбидность сердечно-сосудистых заболеваний. Рассмотрен актуальный вопрос о формировании спектра коморбидности при заболеваниях восходящей аорты, что может быть использовано для оценки долгосрочного прогноза здоровья пациентов.

Значимость выводов и рекомендаций, полученных в диссертации, для науки и практики

В работе выявлено, что кальцификация и неоваскуляризация чаще регистрируются в дистальных областях восходящей аорты, при этом отложения солей кальция в меди сосуда связаны со скоростью клубочковой фильтрации и возрастом пациента, что дополняет данные о патогенезе заболевания и диктует необходимость патоморфологического исследования сразу нескольких образцов восходящей аорты в практическом здравоохранении. Апробированный в работе подход молекулярно-генетического обследования пациентов с аневризмой восходящей аорты может быть использован в клинической практике для периперационной оценки риска у пациентов с аневризмой восходящей аорты. Для 5 из 6 выявленных вариантов в генах наследственных аневризм (*FBN1*, *NOTCH1*, *COL3A1*, *COL4A5*, *PLOD3*) связь с патологией восходящего отдела аорты выявлена впервые, а вариант в гене *COL3A1* ранее не был обозначен в популяционных базах данных gnomAD, RUSeq и ФМБА.

Данные о метиломах восходящей аорты при ее аневризме и в случае атеросклеротического поражения сосуда являются основой для прогнозирования риска данной патологии, особенно в случае, когда у пациентов не выявлено клинически значимых генетических вариантов. Собранный коллекция биологического материала пациентов с несиндромальными формами аневризмы восходящей аорты может быть использована для проведения дальнейших, в т.ч. и многоцентровых, исследований в области генетики сердечно-сосудистых заболеваний. Таким образом, диссертационное исследование Шипулиной С.А. имеет фундаментальную и практическую значимость.

Структура и содержание диссертационной работы

Полный объём диссертационной работы Шипулиной С. А. составляет 195 страниц, включая 29 рисунков и 16 таблиц. Иллюстративный материал полностью отражает основные результаты диссертации. Работа построена по традиционному плану и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, списка литературы и 5 приложений. Библиография включает 484 источника, а также 16 интернет-ресурсов.

В разделе «Введение» раскрываются актуальность и уровень научной проработки темы исследования, отмечается научная новизна, а также теоретическая и практическая значимость работы, указаны цель и задачи исследования. Описывается методологическая база исследования и положения, выносимые на защиту, отражается личный вклад автора, приводятся данные о публикациях.

В главе «Обзор литературы» представлен всесторонний анализ отечественных и зарубежных источников по исследуемой проблематике. В данном разделе даётся определение аневризмы восходящей аорты, рассматриваются патогенетические механизмы развития аневризмы как самостоятельного заболевания, так и в сочетании с атеросклеротическими поражениями различных сосудистых бассейнов (аорты, коронарных и сонных артерий). Особое внимание уделяется генетическому фактору в формировании несиндромальных форм аневризмы восходящей аорты. Подробно изложены результаты предыдущих научных исследований, посвящённых изучению метилирования ДНК при данной патологии. Обзор литературы отражает разнообразие точек зрения на одновременное течение аневризмы восходящей аорты и атеросклероза, акцентируя внимание на генетической вариабельности и эпигенетических характеристиках этих заболеваний.

В главе «Материал и методы исследования» приведены дизайн исследования и подробная характеристика пациентов. В данной главе также подробно описаны использованные в работе гистологические, молекулярно-генетические и биоинформатические методы.

Глава «Результаты и обсуждение» включает четыре подглавы. В первой подглаве представлены данные о наиболее распространенных коморбидных состояниях у пациентов с аневризмой восходящей аорты. Во второй подглаве

представлены результаты гистологического исследования стенки восходящей аорты при её аневризме с учетом атеросклеротического поражения артерий. В третьей подглаве изложены результаты анализа секвенирования генов наследственных аневризм при несиндромальной форме аневризмы восходящей аорты, выполненного с применением секвенирования клинического экзоста. Сделан акцент на описании 6 вариантов неопределенного клинического значения у 4-х пациентов из исследуемой выборки. В четвертой подглаве приведены результаты анализа метилирования ДНК в различных тканях пациентов с изолированной аневризмой восходящей аорты и при её сочетании с атеросклерозом.

Все полученные автором результаты диссертации представлены в таблицах и иллюстрациях, полноценно описаны и обсуждены с привлечением данных, опубликованных в отечественной и зарубежной литературе. Полученные результаты способствуют углублению понимания молекулярных механизмов коморбидности аневризмы восходящей аорты и атеросклероза, дополняя существующие знания новыми сведениями о генетических и эпигенетических факторах их взаимодействия.

В «Заключении» автор в краткой форме подводит итог всех исследований и резюмирует ключевые положения диссертационной работы. Выводы диссертационного исследования четко сформулированы и соответствуют поставленным целям и задачам.

Отдельно хочется отметить объем изученной и проанализированной литературы – список литературы содержит 484 источника, из которых 28 отечественных и 456 иностранных, что говорит о всесторонней оценке современных знаний о патогенезе восходящей аорты, в т.ч. в сочетании с атеросклерозом.

Сведения о полноте опубликованных научных работ

По теме исследования опубликовано 10 научных работ, в том числе 7 статей в журналах, рекомендованных для публикации основных результатов кандидатских и докторских диссертаций, 3 публикации представляют собой статьи в сборниках и тезисы конференций. Из общего числа статей 6 опубликованы в журналах, индексируемых в базах данных Web of Science и/или Scopus.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации Шипулиной С.А. полностью соответствует основным положениям диссертации. В автореферате отражены актуальность исследования, степень разработанности темы, цель и задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость исследования, основные положения, выносимые на защиту, полученные результаты; приведены обобщающее заключение и выводы. Автореферат оформлен в соответствии с требованиями актуального ГОСТ.

Общие вопросы и замечания по работе

Для поиска мутаций в генах, ответственных за несиндромальные аневризмы аорты, использовалась таргетная панель генов Clinical Exome Solution, которая

содержит также гены, ответственные за липидный обмен. Был ли проведен поиск клинически значимых вариантов в генах, ответственных за наследственные нарушения липидного обмена. Было ли проведено сопоставление генетических находок в этих генах и выраженности атеросклеротических изменений у пациентов? Несиндромальные формы АВА могут быть как спорадическими, так и семейными. Имелись ли данные по частоте семейной отягощенности по заболеваниям аорты у пациентов обследованной выборки? Были ли выявлены гистологические нарушения собственно эластических волокон при морфологическом анализе? Какие из генов, в которых были найдены генетические варианты неопределенного клинического значения, вовлечены в гомеостаз гладкомышечных клеток?

В порядке дискуссии хотелось бы услышать мнение автора, имеют ли выявленные особенности паттерна метилирования при АВА причинное (каузативное) или прогностическое значение (например, в отношении прогрессии/рецидива расширения аорты, или оно является результатом (следствием) патологического ремоделирования в стенке аорты.

В работе содержится небольшое количество грамматических и стилистических неточностей, что не влияет на качество работы.

Приведенные замечания и вопросы не влияют на общее благоприятное впечатление от диссертационной работы Шипулиной С.А.

Заключение

Диссертация Шипулиной Софьи Александровны на тему «Генетическая вариабельность и профиль метилирования ДНК при аневризме восходящей аорты и ее коморбидности с атеросклерозом», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 1.5.7 Генетика, является завершенной и самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача по идентификации генетических вариантов и оценке паттернов метилирования ДНК, потенциально связанных с формированием коморбидности аневризмы восходящей аорты и атеросклероза, что значение для прогностической оценки этих патологических состояний. Полученные результаты представляют интерес для специалистов в области кардиогенетики, патоморфологии и .

Диссертационная работа по своей актуальности, научной новизне, практической значимости, достоверности полученных результатов, полноте изложения и обоснованности выводов полностью соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации РФ №842 от 24.09.2013 г. (в ред. от 16.10.2024 г.) предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор заслуживает присвоения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.7. Генетика (медицинские науки).

Официальный оппонент:

Заведующий лабораторией медицинской генетики научно-клинического центра №1 Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский

научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», доктор медицинских наук (1.5.7 Генетика, 3.1.20 Кардиология (медицинские науки))



Заклязьминская Елена Валерьевна

«01» октября 2025 г.

Подпись Заклязьминской Е.В. заверяю:

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», доктор медицинских наук



Михайлова Анна Андреевна

«01» октября 2025 г.

Адрес места работы: 119991, Россия, Московская область, г. Москва, Абрикосовский пер. 2, Научно-клинический центр №1 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»

Должность: руководитель «Центра предиктивной генетики, фармакогенетики и персонализированной терапии», начальник отдела клинической и предиктивной генетики ДМЦ ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского»

Телефон организации: +7 499 246 63 69, +7 495 708 33 03

Сайт организации: <https://med.ru/>;

E-mail: helenezak@gmail.com