

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ИМЕНИ В. А. АЛМАЗОВА»



197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Тел./факс +7 (812) 702-37-30

e-mail: fmrc@almazovcentre.ru

ОГРН 1037804031011 ИНН 7802030429 КПП 781401001

01.10.2025 № 02-05-11754/25
на № _____ от _____

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель генерального директора по
научной работе Федерального
государственного бюджетного учреждения
«Национальный медицинский
исследовательский центр имени В.А.
Алмазова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации
доктор медицинских наук,
профессор академии РАН

А.О. Конради



«_____» _____ 2025 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертации Шипулиной Софьи Александровны на тему «Генетическая вариабельность и профиль метилирования ДНК при аневризме восходящей аорты и ее коморбидности с атеросклерозом», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.7 Генетика (медицинские науки)

Актуальность темы выполненной работы

Аневризма восходящей аорты и атеросклероз являются частыми жизнеугрожающими состояниями, поскольку длительное время протекают бессимптомно, а их осложнения приводят к инвалидизации и смертности населения во всем мире. Оба заболевания имеют общие факторы риска, которые распространены в популяции: артериальная гипертензия, нарушение липидного обмена, избыточная масса тела и т.д. Кроме того, как аневризма, так и атеросклероз имеют ярко выраженную генетическую предрасположенность, которая включает как редкие патогенные варианты, так и частые варианты с малым эффектом на развитие патологии.

В нескольких исследованиях описан атеропротективный эффект аневризмы восходящей аорты: у пациентов реже регистрируются ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, снижены толщина комплекса интимы-медии сонных артерий, кальцификация восходящей аорты и уровень липопротеинов низкой плотности. В то же время, другие работы описывают высокую частоту совместной встречаемости этих

патологий у одного пациента, в том числе это морфологические и молекулярно-генетические исследования, что делает актуальным поиск общих механизмов аневризмы восходящей аорты и атеросклероза.

Научная новизна работы

Впервые проведен комплексный анализ структуры коморбидности, включающий оценку 45 различных клинических параметров, и встречаемости атеросклероза и его осложнений у пациентов с аневризмой восходящей аорты Сибирского федерального округа. Впервые дана оценка кальцификации в разных зонах восходящей аорты у пациентов с ее аневризмой с помощью окрашивания ализариновым красным. У пациентов с аневризмой восходящей аорты впервые идентифицированы 5 вариантов неопределенного клинического значения в генах наследственных аневризм (*FBNI*, *NOTCH1*, *COL3A1*, *COL4A5*, *PLOD3*). Впервые получен и охарактеризован профиль метилирования ДНК в крови, коже и трех областях восходящей аорты у пациентов с ее аневризмой, атеросклерозом аорты и трикуспидальным аортальным клапаном. Впервые показано, что у пациентов в клетках восходящей аорты изменения профиля метилирования ДНК затрагивают области энхансеров генов наследственных аневризм аорты (*NOTCH1* и *GATA5*) и некодирующих РНК в 5'-регионах генов *TBX20* и *NR2F1*, потенциально вовлеченных в коморбидное течение аневризмы и атеросклероза.

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

Полученные результаты расширяют существующие представления о клинических, гистологических и молекулярно-генетических аспектах коморбидности аневризмы восходящей аорты и атеросклероза. Применённый в исследовании метод молекулярно-генетического анализа с использованием технологий массового параллельного секвенирования открывает возможности для интеграции этого подхода в клиническую практику, что позволит повысить эффективность медико-генетического консультирования пациентов с данной патологией. Полученные данные о метиломах восходящей аорты при аневризме и в зоне атеросклеротической бляшки могут стать основой для более точного расчета индивидуальных рисков, что способствует улучшению как прогнозирования, так и послеоперационного мониторинга пациентов.

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

Работа основана на применении методов эпидемиологического, гистологического и молекулярно-генетического анализов. Молекулярно-генетический анализ представлен общепринятыми современными методами, такими как высокопроизводительное массовое параллельное секвенирование на платформе Illumina, секвенирование по Сэнгеру, бисульфитное секвенирование. Достоверность результатов обеспечивается объёмом выборки, корректным статистическим анализом и верификацией с использованием внешних данных из открытых источников и баз.

Методы, использованные в исследовании, соответствуют уровню современной генетики и позволяют сопоставлять полученные результаты с данными других исследовательских групп. Полученные результаты соответствуют поставленной цели и представлены в полном объёме. Выводы и положения, выносимые на защиту, обоснованы и полностью раскрывают проблему по определению генетических и эпигенетических аспектов совместного течения аневризмы восходящей аорты и атеросклероза сосудов различной локализации.

Структура работы

Диссертационная работа С.А. Шипулиной изложена на 195 страницах машинописного текста, содержит 16 таблиц и 29 рисунков. Работа построена по традиционному плану и включает введение, основные главы (обзор литературы, материал и методы исследования, результаты и обсуждение), заключение, выводы и 5 приложений. Список литературы включает 484 источника, из них 28 отечественных и 456 иностранных, а также 16 интернет-ресурсов.

В разделе «**Введение**» автор излагает основные положения, обосновывающие актуальность диссертационного исследования и степень научной разработанности темы, формулирует цель и задачи работы, описывает научную новизну, теоретическую и практическую значимость исследования. В разделе представлены методология исследования и ключевые положения, выносимые на защиту, отображен личный вклад автора, приведена информация о публикациях.

Глава «**Обзор литературы**» включает в себя 5 подглав и заключение. В первой подглаве приведены общие сведения об аневризме восходящей аорты как патологическом процессе — освещаются распространенность, классификация, этиология и механизмы патогенеза аневризм восходящей аорты. Во второй подглаве

подробно изложены современные представления о совместном течении аневризмы восходящей аорты и атеросклерозе аорты, коронарных и сонных артерий. Третья подглава содержит данные о генетической предрасположенности семейных и спорадических аневризм восходящей аорты. В четвертой подглаве описаны методы молекулярно-генетической диагностики аневризм восходящей аорты. В пятой подглаве дана характеристика метилирования ДНК при аневризме восходящей аорты.

В главе **«Материалы и методы исследования»** описаны дизайн исследования, характеристика выборок пациентов, методы гистологического исследования стенки аорты, молекулярно-генетические и биоинформатические методы, статистический анализ данных. Описание методов выполнено в полном объеме и является достаточным для понимания обоснованности их выбора в соответствии с выполняемыми задачами.

В главе **«Результаты и обсуждение»** представлены результаты, которые разделены на четыре подглавы в соответствии с дизайном исследования: проанализирован спектр и частота встречаемости наиболее распространенных патологий, сопутствующих аневризме восходящей аорты; дана подробная гистологическая оценка строения аортальной стенки в трех зонах восходящей аорты у пациентов с ее аневризмой; охарактеризована вариабельность генов наследственных аневризм; проанализирован уровень метилирования ДНК в аорте, крови и коже у пациентов с аневризмой восходящей аорты. Каждая подглава сопровождается качественным обсуждением полученных результатов с привлечением актуальных литературных данных. Результаты, полученные автором в ходе диссертационного исследования, изложены в виде таблиц и иллюстраций. Они подробно описаны и проанализированы в контексте существующих представлений об изучаемых патологиях.

В разделе **«Заключение»** обобщены основные итоги исследования, проведен анализ сходств и различий с результатами других научных групп, а также выделены ключевые особенности и преимущества выполненной работы.

«Выводы» отражают основные результаты диссертационного исследования и полностью соответствуют поставленным задачам.

Рекомендации по применению результатов диссертации

Полученные результаты дополняют существующие представления о генетических и эпигенетических механизмах коморбидного течения аневризмы восходящей аорты и атеросклероза как аорты, так и других сосудистых бассейнов

(коронарные и сонные артерии). В исследовании представлены методы и подходы, которые могут найти применение при планировании и реализации других исследований. Большой интерес представляет изучение генов некодирующих РНК, поскольку именно они могут играть ключевую роль в развитии аневризмы и атеросклероза восходящей аорты. Собранная коллекция биологического материала аорты и крови пациентов с аневризмой восходящей аорты может быть использована для проведения дальнейших исследований в области кардиогенетики.

Научная работа С.А. Шипулиной имеет ценность, как для теоретической, так и для практической медицины, предлагая новые пути для персонализированного подхода в лечении пациентов с аневризмой восходящей аорты при ее коморбидности с атеросклерозом. Результаты диссертационной работы могут быть использованы при медико-генетическом консультировании, а также при чтении лекционных курсов по кардиогенетике в профильных ВУЗах и НИИ.

Сведения о полноте опубликованных научных работ

По теме диссертационного исследования опубликовано 10 научных работ, в том числе 7 статей в журналах, рекомендованных для публикации основных результатов кандидатских и докторских диссертаций. Опубликованные работы в полной мере отражают полученные в работе результаты и сделанные выводы.

Результаты работы неоднократно докладывались на российских и международных конференциях, что подтверждает их признание научным сообществом.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации содержит 24 страницы, соответствует содержанию основных разделов диссертационной работы и положениям диссертации.

Замечания и вопросы по диссертационной работе

Принципиальных замечаний к работе нет. В формате дискуссии хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. По какому принципу был сформирован перечень генов для задачи 3 и какие дальнейшие функциональные исследования могут быть предложены для выяснения причинной значимости описанных генетических вариантов?
2. С чем может быть связана большая степень кальциноза дистальных отделов аорты у пациентов более молодого возраста?

Указанные в отзыве вопросы не снижают научной значимости диссертационного исследования.

Специальность, которой соответствует диссертация

Диссертационная работа Шипулиной С.А. по проблематике, сформулированной цели и поставленным задачам, а также использованным методам исследования соответствует паспорту специальности 1.5.7 Генетика (медицинские науки), а именно пунктам 8. Эпигенетика: эпигеном/эпипротеом/эпитранскриптом и 19. Генетика человека. Медицинская генетика. Болезни с наследственной предрасположенностью. Молекулярно-генетическая диагностика заболеваний человека.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Шипулиной Софьи Александровны на тему «Генетическая вариабельность и профиль метилирования ДНК при аневризме восходящей аорты и ее коморбидности с атеросклерозом», выполненная под руководством доктора медицинских наук Назаренко Марии Сергеевны и представленная к защите на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 1.5.7 Генетика (медицинские науки), является завершенной и самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи поиска молекулярных механизмов коморбидного течения аневризмы восходящей аорты и атеросклеротического поражения артерий различной локализации, имеющей значение для медицинской генетики.

По своей актуальности, научной новизне, практической ценности полученных результатов, методическому уровню и объему проведенных исследований, достоверности полученных результатов, полноте изложения и обоснованности выводов представленная диссертационная работа полностью соответствует критериям, установленным п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции с изменениями, утвержденными Постановлением Правительства Российской Федерации от 16.10.2024 г. № 1382), предъявляемых к кандидатским диссертациям, а ее автор – Шипулина Софья Александровна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.7 Генетика (медицинские науки).

Отзыв ведущей организации на диссертационную работу Шипулиной Софьи

Александровны на тему «Генетическая вариабельность и профиль метилирования ДНК при аневризме восходящей аорты и ее коморбидности с атеросклерозом» рассмотрен, обсужден и одобрен на проблемной комиссии по клеточной и молекулярной биологии Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, протокол №8 от 17.09.2025 г.

Директор
Института молекулярной биологии и
генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
доктор медицинских наук


Костарева Анна Александровна

Подпись доктора медицинских наук Костаревой Анны Александровны заверяю:

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор



Недошивин Александр Олегович

Дата 19.09.2025

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

тел: 8 (812) 702-37-77

Сайт организации: <https://www.almazovcentre.ru/> e-mail: fmrc@almazovcentre.ru