

ОТЗЫВ

**на автореферат диссертации Шипулиной Софьи Александровны по теме
«Генетическая вариабельность и профиль метилирования ДНК при аневризме
восходящей аорты и ее коморбидности с атеросклерозом», представленной на
соискание учёной степени**

кандидата медицинских наук по специальности

1.5.7 Генетика (медицинские науки)

Аневризма восходящей аорты и атеросклероз представляют серьезную медико-социальную проблему из-за бессимптомного течения и высокого риска жизнеугрожающих осложнений. Существуют противоречивые данные о взаимосвязи этих заболеваний: одни исследования указывают на возможный протективный эффект аневризмы восходящей аорты в отношении атеросклероза, другие демонстрируют их частую коморбидность. Оба патологических процесса имеют сложную этиологию, включающую редкие моногенные варианты и полигенную предрасположенность. Эпигенетические механизмы (в том числе метилирование ДНК) также могут играть роль в их сочетанном развитии, однако этот аспект при коморбидности аневризмы восходящей аорты и атеросклероза остается неясным. Недостаточно изучены патоморфологические изменения при аневризме аорты, спектр сопутствующих патологий и механизмы, определяющие совместное течение этих заболеваний.

Работа Шипулиной С.А. направлена на выявление генетических вариантов и паттернов метилирования ДНК при несиндромальной аневризме восходящей аорты в ассоциации с атеросклерозом. Для этого были поставлены задачи, включающие клинико-инструментальную оценку частоты коморбидности с атеросклерозом аорты, коронарных и сонных артерий, гистологический анализ аортальной стенки в ключевых анатомических зонах, поиск патогенных вариантов в генах наследственных аневризм и идентификацию дифференциально метилированных генов в тканях пациентов с последующей функциональной аннотацией для изолированных и коморбидных форм патологии. Задачи исследования соответствуют искомой цели.

В рамках диссертационной работы проведено комплексное исследование

коморбидной патологии у пациентов с аневризмой восходящей аорты в популяции СФО, включая оценку частоты атеросклероза и его осложнений (ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда и инсульта). Детальное гистологическое исследование морфологии аорты при несиндромальных формах заболевания позволило выявить ключевые структурные изменения – преобладающей морфологической характеристикой стенки восходящей аорты на всем ее протяжении была дегенерация меди, а неоангиогенез выявлялся в дистальных зонах восходящей аорты. Значимым достижением работы является идентификация ранее не описанного варианта с.2498A>T (p.Lys833Ile) в гене *COL3A1*, отсутствующего в популяционных базах данных, но обладающего потенциальной функциональной значимостью согласно *in silico* анализу. Впервые получены данные о профилях метилирования ДНК в тканях аорты, крови и кожи, что позволило обнаружить эпигенетические изменения в регуляторных областях генов *NOTCH1*, *GATA5*, а также в некодирующих РНК, ассоциированных с генами *TBX20* и *NR2F1*. Эти находки улучшают понимание молекулярных механизмов сочетанного течения аневризмы и атеросклероза.

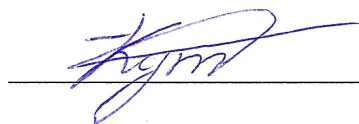
Автореферат представляет собой образцовую научную работу, выполненную на высоком методическом уровне с соблюдением всех требований к оформлению. Структура изложения логична и последовательно раскрывает ключевые аспекты исследования: актуальность, научную новизну, практическую значимость и выводы. Глубокий анализ молекулярно-генетических и эпигенетических механизмов патологии подкреплен экспериментальными данными. Автореферат безупречно отражает содержание диссертации и демонстрирует высокую квалификацию автора.

Работа имеет выраженную практическую направленность, что подчеркивается перспективами внедрения результатов. По теме исследования опубликовано 10 научных работ, в том числе 7 статей в журналах, рекомендованных ВАК (из них 6 индексируются в WoS/Scopus). Результаты представлены на российских и международных конференциях, что подтверждает их востребованность в научном сообществе.

Диссертационное исследование Шипулиной С.А. «Генетическая вариабельность и профиль метилирования ДНК при аневризме восходящей аорты и ее коморбидности с атеросклерозом» представляет собой завершенную научно-квалификационную работу, выполненную на высоком методическом уровне. Полученные результаты вносят существенный вклад в развитие медицинской генетики и соответствуют критериям, установленным п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (постановление Правительства РФ №842 от 24.09.2013 с изменениями от 16.10.2024). На основании изложенного считаю, что Шипулина Софья Александровна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.7 Генетика (медицинские науки).

Я, Кутихин Антон Геннадьевич, даю согласие на включение своих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета 24.1.215.03 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», и их дальнейшую обработку.

Заведующий отделом экспериментальной медицины, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний" (НИИ КПССЗ), доктор медицинских наук (3.3.3. Патологическая физиология, 3.1.20. Кардиология)



Кутихин Антон Геннадьевич
« 15 » сентября 2025 года

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний" (НИИ КПССЗ), 650002 г. Кемерово, бульвар имени академика Л.С. Барбараша, стр. 6, телефон: +7 3842 34-55-86. Сайт организации: <https://kemcardio.ru/>. E-mail: antonkutikhin@gmail.com.

Подпись Кутихина А.Г. заверяю:

Ученый секретарь НИИ КПССЗ



Казачек Яна Владимировна