

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук Шахтшнейдер Елены Владимировны
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 диссертационной работы

Диссертационная работа Шипулиной Софьи Александровны посвящена проблеме определения генетических и эпигенетических особенностей коморбидного течения аневризмы восходящей аорты и атеросклероза – двух патологий, имеющих высокую медицинскую и социальную значимость. Для разработки новых подходов к лечению необходимо понимать не только механизмы развития данных заболеваний, но и определить маркеры риска их осложненного течения. В большинстве клинических и экспериментальных работ обе патологии исследуются отдельно друг от друга с использованием разных объектов, методов и подходов.

В патогенезе аневризмы восходящей аорты и атеросклероза генетические факторы играют существенную роль. Генетическая вариабельность при данных заболеваниях включает как редкие патогенные варианты, являющиеся причинными для развития семейных или моногенных форм, так и распространенные варианты с малым эффектом, которые повышают риск развития заболевания в течение жизни.

Эпигенетические факторы, регулирующие экспрессию генов на транскрипционном и посттранскрипционном уровнях, также могут вносить вклад в коморбидные отношения этих патологий. Изучение генетических и эпигенетических механизмов развития аневризмы восходящей аорты и атеросклероза сосудов различных бассейнов расширит фундаментальные знания о патогенезе этих заболеваний.

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

В работе использованы методы клинического и параклинического обследования пациентов с аневризмой восходящей аорты, а также гистологического, молекулярно-генетического, биоинформатического и статистического анализа, выполненные на

высоком методическом уровне. Обоснованность научных положений и выводов диссертации подтверждается использованием в работе репрезентативной выборки, современных методов молекулярно-генетических исследований, включающих массовое параллельное секвенирование, секвенирование по Сэнгеру и анализ метилирования ДНК, а также релевантных подходов математической статистики и биоинформатики.

В работе чётко обозначены основные положения, выносимые на защиту. Результаты исследования представлены достаточно полно и информативно. Выводы соответствуют цели и задачам исследования. Основные результаты исследования опубликованы в рецензируемых научных журналах.

Новизна работы

Автором впервые выполнен анализ коморбидных состояний при аневризме восходящей аорты у пациентов Сибирского федерального округа и оценена частота встречаемости атеросклероза и его осложнений (ИБС, инфаркт миокарда, инсульт). Дана подробная гистологическая оценка морфологии на всем протяжении восходящего отдела аорты у пациентов с несиндромальными формами аневризмы; охарактеризована кальцификация аортальной стенки у более молодых пациентов и неоангиогенез в дистальных областях восходящей аорты. Показана зависимость частоты атеросклероза аорты от строения аортального клапана.

В результате выполнения диссертационной работы получены новые данные о генетических факторах развития несиндромальных форм аневризмы восходящей аорты. Выявлены пять вариантов неопределенного клинического значения, ранее не зарегистрированных в базах данных в ассоциации с изучаемой патологией.

Идентифицированы дифференциально метилированные гены, а также биологические пути, в которых участвуют их белковые продукты при коморбидном течении аневризмы восходящей аорты и атеросклероза.

Получен и охарактеризован профиль метилирования ДНК в цельной крови, кожи и различных зонах восходящей аорты у пациентов с аневризмой восходящей аорты и трикуспидальным клапаном.

В результате проведённого исследования были получены новые знания, углубляющие понимание механизмов коморбидного течения аневризмы восходящей аорты и атеросклероза сосудов различных бассейнов. В целом, полученные результаты имеют несомненную научную новизну.

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. По теме диссертационной работы в рецензируемых журналах, рекомендованных Перечнем ВАК Российской Федерации, опубликовано 7 статей, отражающих основные результаты диссертации (2 – уровня K1 и 5 – K2). Статьи опубликованы в журналах, соответствующих заявленной специальности.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа Шипулиной Софьи Александровны построена по классической форме и содержит введение, три главы, заключение и 5 приложений. Материалы диссертации представлены на 195 страницах машинописного текста. Прилагаемая библиография содержит ссылки на 484 источника. Работа хорошо иллюстрирована и содержит 16 таблиц и 29 рисунков.

В разделе Введение представлена информация об актуальности исследования, целях и задачах. Представлены положения, выносимые на защиту. Приводятся данные о научной новизне, теоретической значимости, личном вкладе автора. В частности, указывается, что личное участие автора заключалось в изучении и анализе литературы по теме диссертационной работы, статистической обработке собственных результатов, а также в последующей подготовке научных публикаций и докладов на научных конференциях.

В первой главе, посвященной обзору литературы, представлен анализ отечественных и зарубежных литературных источников по теме исследования. В обзоре приводится определение аневризмы восходящей аорты, общие сведения о патогенезе аневризмы, как изолированной патологии, так и в сочетании с атеросклерозом сосудов различных бассейнов (аорты, коронарных и сонных артерий), раскрывается генетический вклад в развитие несиндромальных форм аневризмы восходящей аорты. Подробно описаны результаты предшествующих научных исследований, рассматривающие метилирование ДНК при аневризме восходящей аорты. Литературный обзор отражает противоречивость современных взглядов на коморбидное течение аневризмы восходящей аорты и атеросклероза в аспектах генетической вариабельности и эпигенетических особенностей при данных патологиях и завершается аргументированным заключением.

В главе «Материалы и методы» подробно представлены технологии

гистологических и молекулярно-генетических исследований. Приводится клиническая характеристика групп пациентов. Дизайн исследования представлен в виде наглядной схемы.

Глава 3 отражает полученные диссертантом результаты исследования. Автором представлены результаты оценки спектра и частоты встречаемости коморбидных состояний у пациентов с аневризмой восходящей аорты в целом и при наличии патологии аортального клапана (двустворчатости) в частности. Показано снижение распространенности атеросклероза аорты, коронарных и сонных артерий и инфаркта миокарда у пациентов с аневризмой восходящей аорты по сравнению с популяцией, а также сниженная частота артериальной гипертензии и атеросклероза аорты у пациентов с двустворчатой морфологией аортального клапана по сравнению с трехстворчатой.

Во втором разделе Главы 3 представлены результаты гистологического анализа стенки аорты на всем протяжении восходящей части сосуда при ее аневризме: во всех частях выявлено преобладание дегенерации меди, неоангиогенез чаще регистрируется в проксимальном отделе дуги аорты, а преципитаты кальция, оцененные с помощью окрашивания ализариновым красным, распределены диффузно в меди сосуда и коррелируют со скоростью клубочковой фильтрации и возрастом пациента.

В третьем разделе Главы 3 освещены результаты анализа генетической вариабельности при несиндромальной форме аневризмы восходящей аорты с помощью технологии массового параллельного секвенирования. У пациентов не обнаружены патогенные и вероятно патогенные варианты в генах наследственных аневризм аорты, однако идентифицированы генетические варианты неопределенного клинического значения (VUS) в генах *FBNI*, *COL3A1*, *MYH11*, *NOTCH1*, *COL4A5*, *PLOD3*, представляющие интерес для дальнейшего изучения.

Заключительный раздел Главы 3 посвящен результатам анализа метилирования ДНК в различных тканях у пациентов с аневризмой восходящей аорты в изолированной форме и при ее коморбидности с атеросклерозом: выявлены межтканевые различия в уровнях метилирования ДНК, особенности метилирования генов наследственных аневризм, а также регуляторных элементов генома – энхансеров и некодирующих РНК.

Каждый раздел главы наглядно иллюстрирован. При обсуждении собственных результатов автор проводит сравнение с полученными ранее по этой теме данными, опубликованными в отечественных и зарубежных источниках. Результаты проведенного исследования расширяют имеющиеся представления о молекулярных механизмах коморбидности аневризмы восходящей аорты и атеросклероза как системного процесса,

добавляя новые данные о генетических и эпигенетических компонентах их взаимосвязи.

Заключение содержит основные итоги проведённого исследования. Завершают диссертацию выводы, основанные на результатах исследования.

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

Научно-исследовательская работа Шипулиной С.А. отличается актуальностью, как для фундаментальной, так и для практической медицины. Результаты диссертационного исследования Шипулиной Софьи Александровны дополняют имеющиеся в литературе данные о клинических, гистологических и молекулярно-генетических особенностях коморбидности аневризмы восходящей аорты и атеросклероза. Показана важность морфологического исследования сразу нескольких зон восходящей аорты, анализа генетической вариабельности у пациентов с несиндромальной формой аневризмы восходящей аорты, а полученные данные о метиломах восходящей аорты при ее аневризме и в зоне атеросклеротической бляшки могут служить основой для дальнейших фундаментальных исследований оценки индивидуального риска для пациентов. Кроме того, подходы, применённые в работе, могут быть адаптированы для улучшения качества медико-генетического консультирования семей с данной патологией, а также дооперационной стратификации пациентов.

Основные положения диссертации и выводы могут быть рекомендованы для использования в учебно-методическом, клинико-диагностическом процессах в учреждениях практического здравоохранения, осуществляющих кардиологическую помощь, в процессах обучения студентов старших курсов и циклах профессиональной переподготовке специалистов.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации полностью отражает ее содержание, актуальность темы исследования, новизну и значимость полученных результатов, содержит все основные положения и выводы.

Общие вопросы и замечания по работе

Принципиальных замечаний по работе нет. В рамках дискуссии хотелось бы обсудить следующие вопросы:

1. В работе оценивалась вариабельность более пятидесяти генов

наследственных и синдромальных форм аневризмы восходящей аорты, проводили ли вы дополнительный анализ других генов при секвенировании экзона, связанных с липидным обменом, атеросклерозом и кардиомиопатиями у данных пациентов в рамках изучения коморбидной патологии?

2. По результатам вашего исследования у пациентов с двустворчатым аортальным клапаном атеросклероз встречается реже и в более легкой форме. Как вы считаете, в редкой встречаемости атеросклероза у пациентов с двустворчатым аортальным клапаном преобладает роль молодого возраста обследованных пациентов или особенности строения аортального клапана, приводящие к изменению гемодинамики?

3. Какие направления развития исследований в данной области автор считает перспективными для практической медицины?

Приведенные вопросы не влияют на положительное впечатление от диссертационной работы Шипулиной С.А.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Шипулиной Софьи Александровны «Генетическая вариабельность и профиль метилирования ДНК при аневризме восходящей аорты и ее коморбидности с атеросклерозом», выполненная под руководством д.м.н. Назаренко М.С. и представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.7 Генетика (медицинские науки), является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научно-практической задачи по определению генетических и эпигенетических аспектов коморбидного течения аневризмы восходящей аорты и атеросклероза сосудов различной локализации.

По своей актуальности, научной новизне, степени обоснованности сформулированных в диссертации научных положений и выводов, значимости полученных результатов, представленная работа соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (в ред. от 16.10.2024 г.) предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Шипулина Софья Александровна заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.7 Генетика (медицинские науки).

Официальный оппонент:

Ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований

терапевтических заболеваний Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, доктор медицинских наук (3.1.20 Кардиология, 1.5.7 Генетика)

Елена Владимировна Шахтшнейдер

Подпись официального оппонента доктора медицинских наук, ведущего научного сотрудника Шахтшнейдер Елены Владимировны заверяю:

Ученый секретарь Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, кандидат медицинских наук



Татьяна Ивановна Романова

30 сентября 2025 г.

Контактная информация:

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины - филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук" (НИИТПМ - филиал ИЦиГ СО РАН). 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1; тел. +7 (383) 373-09-81. +7 (383) 264-25-16; niitpm.office@gmail.com; <http://www.iimed.ru>