

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)

Диссертационная работа Шипулиной Софьи Александровны рассматривает проблему совместного течения двух социально значимых патологий – атеросклероза и аневризмы восходящей аорты. Обе патологии длительное время протекают бессимптомно и нередко приводят к фатальным последствиям, что делает их изучение особенно важным. Научное сообщество пока не пришло к единому мнению о характере взаимосвязи этих патологий. Одни исследования указывают на возможный защитный эффект аневризмы в отношении атеросклероза, другие же демонстрируют их частое сочетание у пациентов. В основе коморбидного течения аневризмы восходящей аорты и атеросклероза могут лежать как редкие патогенные генетические варианты, так и частые варианты с небольшим эффектом, которые в совокупности могут повышать риск развития данных патологий. Кроме генетической основы, эпигенетические механизмы, такие как метилирование ДНК, также могут быть ключом к пониманию совместного развития этих заболеваний. Именно этим аспектам совместного течения аневризмы восходящей аорты и атеросклероза и посвящена диссертационная работа Шипулиной С.А.

В результате работы проведен комплексный анализ структуры коморбидности несиндромальной аневризмы восходящей аорты (АВА) среди жителей Сибирского федерального округа, выявивший особенности частоты сердечно-сосудистых патологий и их отличия от популяционных данных. Установлены морфологические особенности АВА, включающие: 100% встречаемость дегенерации меди, различия в частоте атеросклероза при разных типах строения аортального клапана, зональные особенности неоангиогенеза в различных отделах аорты. Впервые охарактеризованы закономерности кальцификации при АВА: выявлены корреляции с возрастом и функцией почек, а также установлены возрастные отличия при различной локализации кальцинатов. Проведен анализ генетического спектра при спорадической форме аневризмы восходящей аорты: не выявлено патогенных вариантов, идентифицированы 6 вариантов неопределенного клинического значения в генах наследственных аневризм. Выявлены дифференциально

метилованные гены, участвующие в ключевых биологических процессах, установлены изменения метилирования в регуляторных областях генов *NOTCH1* и *GATA5*. Обнаружены специфические паттерны метилирования: различия в уровне метилирования *NR2F1-AS1* при изолированных и сочетанных формах аневризмы и атеросклероза.

Особый вес диссертационной работе придает размер выборки - суммарно в исследование было включено 185 пациентов, что отражено в разделе «Материал и методы исследования». Внимания заслуживает глубокая проработка теоретической базы исследования, сочетающаяся с оригинальными экспериментальными данными. Автор демонстрирует владение современными методиками молекулярно-генетического и гистологического анализа, что значительно повышает ценность полученных результатов. Практическая значимость работы не вызывает сомнений, а предлагаемые подходы к диагностике могут быть в дальнейшем внедрены в клиническую практику. Выводы работы аргументированы и подтверждены достоверными данными. Результаты исследования Шипулиной С. А. расширяют понимание молекулярных механизмов аневризмы восходящей аорты и создают основу для разработки новых подходов к диагностике и прогнозированию течения заболевания как изолированно, так и в сочетании с атеросклерозом.

Автореферат структурно выверен, изложен четким научным языком и полно отражает содержание диссертации. 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.

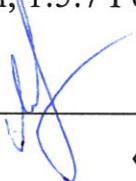
Проведенный анализ автореферата свидетельствует, что диссертационное исследование Шипулиной С.А. «Генетическая вариабельность и профиль метилирования ДНК при аневризме восходящей аорты и ее коморбидности с атеросклерозом» представляет собой завершенную научно-квалификационную работу, которая имеет существенное значение для развития кардиогенетики.

Диссертационная работа (актуальность, научная новизна, степень обоснованности сформулированных в диссертации научных положений и выводов, достоверность полученных результатов, полнота изложения) полностью соответствует требованиям п.9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013г. (в редакции от 16.10.2024 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а

её автор – Шипулина Софья Александровна, заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.7 Генетика (медицинские науки).

Я, Мешков Алексей Николаевич, 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.

Руководитель Института персонализированной терапии и профилактики Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук (3.1.20 Кардиология, 1.5.7 Генетика),


_____ Мешков Алексей Николаевич
« 03 » октября 2025 года

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 101000, г. Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3. Телефон: +7 (495) 212-07-13. Сайт организации: gnicpm.ru. E-mail: meshkov@lipidclinic.ru

Подпись Мешкова А.Н. заверяю:

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кандидат медицинских наук,



Поддубская Елена Александровна
« 03 » 10 2025 года