

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.1.028.02 (Д 208.054.04),
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ИМЕНИ В.А. АЛМАЗОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПО
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА
МЕДИЦИНСКИХ НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 24.06.2024 № 47

О присуждении Вахрушеву Юрию Алексеевичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Определение роли генетических вариантов тайтина (*TTN*) в оценке риска развития и прогноза сердечно – сосудистой патологии» по специальностям 3.1.20. Кардиология, 1.5.7. Генетика принята к защите 08.04.2024 г., протокол № 45 диссертационным советом 21.1.028.02 (Д 208.054.04), созданным на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова д. 2, приказ Минобрнауки России №1617/нк от 15.12.2015 (ред. в соответствии с приказом Минобрнауки России о внесении изменений от 26.01.2023 № 54/нк).

Соискатель Вахрушев Юрий Алексеевич 03 сентября 1991 года рождения.

В 2015 г. соискатель окончил Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

В 2021 году соискатель окончил аспирантуру при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства

здравоохранения Российской Федерации, освоив программу подготовки научно-педагогических кадров по направлению подготовки 31.06.01 Клиническая медицина.

Работает ассистентом кафедры клинической лабораторной медицины с клиникой в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация выполнена в научно-исследовательском институте молекулярной биологии и генетики Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель – доктор медицинских наук Костарева Анна Александровна, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт молекулярной биологии и генетики, директор, кафедра факультетской терапии с клиникой Института медицинского образования, профессор.

Официальные оппоненты:

Куликов Александр Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра пропедевтики внутренних болезней с клиникой, заведующий кафедрой;

Назаренко Мария Сергеевна – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», научно-исследовательский институт медицинской генетики, лаборатория популяционной генетики, руководитель

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва) в своем положительном отзыве, подписанном Мешковым Алексеем Николаевичем, доктором медицинских наук, руководителем Института персонализированной терапии и профилактики, указала, что диссертационная работа Вахрушева Ю.А. является завершенной научно-квалификационной работой, в которой решены важные научные задачи – определен спектр различных вариантов в генах *TTN* и *RBM20* в группах пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также в условно-здоровой контрольной группе, охарактеризовано их влияние на формирование фенотипа, а также проведено сравнение распределения данных вариантов по структуре молекулы тайтина, что имеет важное значение для понимания механизмов их патогенного воздействия.

Принципиальных замечаний отзывы не содержит.

В отзыве официального оппонента д.м.н., профессора Куликова А.Н. содержится 2 вопроса (отзыв прилагается, в ходе заседания получены аргументированные ответы).

В отзыве официального оппонента д.м.н., Назаренко М.С. имеется 1 вопрос (отзыв прилагается, в ходе заседания получены аргументированные ответы).

Соискатель имеет 10 (84/65) опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 10 (84/65) работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 10 (84/65) работ. В этих публикациях в полной мере отражены основные и наиболее значимые результаты диссертационного исследования. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, авторском вкладе в эти работы и выходных данных публикаций.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Вахрушев Ю. А. Некомпактный миокард левого желудочка, ассоциированный с укорачивающими вариантами в гене *TTN* (*TTN*) / Ю. А. Вахрушев, Т. Л. Вершинина, П. А. Федотов [et al.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25. – №10. – С. 63-69.
2. Vakhrushev Y. RBM20–Associated Ventricular Arrhythmias in a Patient with Structurally Normal Heart / Y. Vakhrushev, A. Kozyreva, A. Semenov [et al.] // *Genes*. – 2021. –Т. 12. –№1. – С. 1-6.
3. Вахрушев Ю. А. Анализ частоты и спектра вариантов в гене *TTN* в условно здоровой российской популяции / Ю.А. Вахрушев, А.А. Козырева, С.В. Жук [et al.] // Трансляционная медицина. – 2021. – Т. 8. – №5. – С. 29–37.
4. Вахрушев Ю. А. Варианты гена *RBM20*, ассоциированные с дилатацией левого предсердия у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса / Ю.А. Вахрушев, А.А. Куулар, В.К. Лебедева [et al.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26. – № 10. – С. 9–15.
5. Вахрушев Ю. А. Спектр непатогенных вариантов в гене *TTN* и генах внутри- и внесаркомерного цитоскелета (*TTN*, *MYBPC3*, *FLNC*, *RBM20*) у пациентов с различными вариантами кардиомиопатий / Ю.А. Вахрушев, А.С. Муравьев, А.А. Козырева [et al.] // Трансляционная медицина. – 2022. –Т. 9. – №2. – С. 37–49.
6. Вахрушев Ю. А. Особенности клинического течения кардиомиопатий на фоне укорачивающих вариантов в гене *TTN*: обзор литературы и анализ клинических случаев / Ю.А. Вахрушев, С.Е. Андреева, А.Я. Гудкова [et al.] // Трансляционная медицина. – 2023. – Т.10. – №5. – С. 430-438.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

доктора биологических наук, главного научного сотрудника с возложением обязанностей заведующего лабораторией структуры и функции мышечных белков Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института теоретической и экспериментальной биофизики Российской

академии наук **Вихлянцев Иван Милентьевич** (г. Пушкино);
кандидата медицинских наук, доцента кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии Федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации **Чумаковой Ольги Сергеевны** (г. Москва).

В отзывах указано, что диссертационная работа Вахрушева Юрия Алексеевича является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена важная научная задача, заключающаяся в определении частоты и распределения мутаций в генах *TTN* и *RBM20* у пациентов с кардиомиопатиями и ХСН, а также в выяснении их влияния на формирование клинического фенотипа, что имеет важное значение для понимания патофизиологических механизмов развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их высоким уровнем компетентности и большим опытом исследований в области кардиологии, активным вовлечением в организацию плановой помощи, а также наличием научных публикаций по темам, затрагиваемым в диссертационной работе.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

изучена частота и спектр точечных, укорачивающих вариантов и вариантов в сайтах сплайсинга в генах *TTN* и *RBM20* в популяции жителей Санкт-Петербурга, а также в группах пациентов с кардиомиопатиями и хронической сердечной недостаточностью;

разработана научная идея, расширяющая представление о связях вариантов в генах *TTN* и *RBM20* с развитием приобретенной и врожденной сердечно-сосудистой патологии у жителей Санкт-Петербурга;

предложена оригинальная научная гипотеза, рассматривающая

этиопатогенетический вклад вариантов в гене тайтина в течение постинфарктного ремоделирования и вероятности формирования хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса;

доказано что, в отличие от группы пациентов с кардиомиопатиями, в группе пациентов с инфарктом миокарда и хронической сердечной недостаточностью варианты в генах *TTN* и *RBM20* не ассоциированы с развитием фибрилляции предсердий при наблюдении на сроках от 6 до 24 месяцев после перенесенного инфаркта миокарда;

установлена ассоциация вариантов в гене *TTN* в А-зоне с развитием кардиомиопатий и хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

охарактеризованы спектр, распространенность и структурно-функциональный эффект генетических вариантов *TTN* и *RBM20* в условноздоровой группе жителей Санкт-Петербурга;

расширен спектр сердечно-сосудистых заболеваний, для которых доказан этиопатогенетический вклад вариантов в гене тайтина, в частности, показана роль вариантов в гене *TTN* в формировании фенотипа кардиомиопатии в дополнение к эффекту причинного патогенного варианта. Показана значимость укорачивающих вариантов гена *TTN* для течения постинфарктного ремоделирования и формирования хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса;

продемонстрировано, что, в отличие от группы пациентов с кардиомиопатиями, в группе пациентов после инфаркта миокарда с хронической сердечной недостаточностью варианты в генах *TTN* и *RBM20* не ассоциированы с развитием фибрилляции предсердий

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

получены данные о частоте и спектре генетических вариантов в генах *TTN* и *RBM20* в условно-здоровой группе жителей Санкт-Петербурга, которые могут

быть рекомендованы в качестве референсных значений для анализа патогенности и причинной значимости выявляемых генетических вариантов при различных формах кардиомиопатий и другой патологии сердечно-сосудистой системы;

представлены практические рекомендации, определяющие необходимость генетического исследования пациентов с идиопатическими формами кардиомиопатий, включающего высокопроцессивное секвенирование гена *TTN* для установления этиологии заболевания, анализа типа патогенного варианта и последующего каскадного скрининга членов семьи пробанда;

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

результаты клинического и инструментального обследования получены на достаточном по объему материале исследования – было сформировано три крупные группы пациентов: контрольная группа условно-здоровых мужчин (n=192) из числа жителей Санкт-Петербурга; группа пациентов с кардиомиопатиями (n=251); группа пациентов с ХСН (n=494), перенесших инфаркт миокарда. Достоверность данных определена объемом клинического материала, полученного автором в рамках выполнения работы. В работе использованы методы детального фенотипирования, проспективного наблюдения, высокопроцессивного секвенирования, секвенирования по Сэнгеру, а также применены современные подходы к сбору, описанию, анализу и интерпретации результатов.

В диссертационной работе использованы современные методики сбора и обработки исходной информации. Достоверность полученных результатов обеспечена продуманным дизайном исследования и соответствующими методами статистического анализа.

Теория построена на проверяемых данных, полученных в ходе анализа клинических данных и обработки полученных результатов при помощи математического и статистического анализа; представленные результаты согласуются с опубликованными данными других авторов по теме диссертационного исследования.

Идея базируется на обобщении клинического и теоретического опыта различных авторов, работающих в области изучения генетических причин развития сердечно-сосудистой патологии.

Использованы сравнение авторских данных и данных, полученных ранее по рассматриваемой тематике. Анализ охватывает выводы других исследователей, обследовавших схожие когорты людей, и включает в себя статистически подтвержденные факты, которые были подвергнуты тщательному и глубокому анализу.

Установлено качественное совпадение авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках по данной тематике.

Использованы современные методики сбора и обработки исходной информации.

Личный вклад соискателя состоит в активном участии во всех этапах работы: сформулированы цель и задачи исследования, разработан дизайн работы, определены этапы исследовательской работы, проведено обследование, в том числе автором реализовано личное участие в обследовании жителей Санкт-Петербурга. Автором самостоятельно обработан аналитический материал, сформулированы выводы, проведено детальное обсуждение полученных данных, на основании чего даны рекомендации по практическому использованию результатов работы. Подготовлены публикации по теме диссертационной работы, материалы апробированы на российских и зарубежных конгрессах.

В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было. Соискатель Вахрушев Юрий Алексеевич полностью ответил на все заданные ему в ходе заседания вопросы.

На заседании 24.06.2024 года диссертационный совет 21.1.028.02 (Д 208.054.04) принял решение присудить Вахрушеву Юрию Алексеевичу ученую степень кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.20. Кардиология, 1.5.7. Генетика за решение научной задачи – характеристика спектра генетических вариантов в генах *TTN* и *RBM20* и их

вклад в особенности клинической картины и прогноза заболевания у пациентов с генетически–обусловленной и приобретенной патологией сердечно–сосудистой системы.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 22 человек, из них 13 докторов наук по специальности 3.1.20. Кардиология и 3 доктора наук по специальности 1.5.7. Генетика, участвовавших в заседании, из 27 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 3 человека, проголосовали: за – 22, против – 0, недействительных бюллетеней – нет.

Заместитель председателя
диссертационного совета
21.1.028.02 (Д 208.054.04)
доктор медицинских наук,
профессор, академик РАН

Александра Олеговна Конради

Ученый секретарь
диссертационного совета
21.1.028.02 (Д 208.054.04)
доктор медицинских наук,
профессор

Александр Олегович Недошивин

24.06.2024

