

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Куликова Александра Николаевича

на

диссертационную работу Вахрушева Юрия Алексеевича на тему:

Определение роли генетических вариантов тайтина (*TTN*) в оценке риска

развития и прогноза сердечно – сосудистой патологии»,

представленную к защите на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук по специальностям:

3.1.20. Кардиология, 1.5.7. Генетика

Актуальность темы диссертационного исследования

Сердечно-сосудистые заболевания остаются ведущей причиной смертности во всем мире и понимание причин и механизмов их развития имеет непреходящую актуальность. Достижения генетики и молекулярной биологии позволили существенно расширить наши представления о природе таких заболеваний как кардиомиопатии и каналопатии. Несмотря на очевидные успехи в диагностике и лечении, число больных сердечной недостаточностью различной природы продолжает расти, поэтому все больше внимания уделяется роли наследственных факторов в ее возникновении

Тайтин (коннектин) – крупнейший известный белок и важнейший структурно-функциональный элемент саркомера, своеобразная «пружина», обеспечивающая его пассивную эластичность, и в то же время - каркас для сборки толстых нитей и саркомера. Он участвует в запуске актин-миозинового взаимодействия и внутриклеточном сигналинге. Очевидно, что различные генетические варианты строения тайтина могут стать причиной развития кардиомиопатий и одним из факторов неблагоприятного течения сердечной недостаточности. Тем не менее, клиническая значимость мутаций огромного гена тайтина изучена недостаточно, как в контексте моногенной патологии сердца, так и

в комбинации с генетическими вариантами других белков саркомера.

Диссертационная работа Вахрушева Ю.А. посвящена актуальной проблеме - влиянию различных вариантов в гене тайтина на развитие врожденной и приобретенной сердечно-сосудистой патологии, в частности кардиомиопатий и хронической сердечной недостаточности. Таким образом, настоящее диссертационное исследование, является актуальным и востребованным.

Научная новизна и практическая значимость результатов исследования

Автор впервые исследовал частоту точечных генетических вариантов, укорачивающих вариантов и вариантов в сайтах сплайсинга в гене *TTN* и гене *RBM20*. Также определена частота и спектр вариантов в генах *TTN* и *RBM20* у пациентов с различными кардиомиопатиями и у больных с постинфарктным кардиосклерозом, осложненным хронической сердечной недостаточностью.

Показана генотип-фенотипическая корреляция вариантов в гене *TTN* с формированием дилатационного фенотипа кардиомиопатий и некомпактного миокарда, а также связь патогенных и условно патогенных мутаций в гене *RBM20* с развитием дилатационной кардиомиопатии в детском возрасте. Обнаружена связь укорачивающих мутаций гена тайтина (*TTNtv*) с развитием хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса у больных постинфарктным кардиосклерозом.

Диссертант исследовал распределение генетических вариантов в доменной структуре тайтина и установил, что варианты, локализованные в А-зоне молекулы тайтина, способствуют неблагоприятному структурно-функциональному ремоделированию сердца с формированием дилатации левого желудочка и снижением фракции выброса.

С практической точки зрения, сведения, о частоте и спектре вариантов *TTN* и значимости новых генетических вариантов этих генов у больных

кардиомиопатиями и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Кроме того, наличие укорачивающих мутаций гена тайтина может указывать на высокий риск развития сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса у больных, перенесших инфаркт миокарда.

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

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций работы Вахрушева Юрия Алексеевича не вызывает сомнений. Работа выполнена на высоком методическом уровне и на значительной выборке обследуемых. Полученные данные представлены полно и корректно в численной и графической формах, их анализ и обработка проводились с использованием современных методов статистики. Полученные результаты четко сформулированы и убедительны, полностью обосновывают основные положения работы. Выводы и практические рекомендации закономерно вытекают из полученных результатов. Основные результаты и положения диссертационного исследования достаточно полно отражены в печатных работах.

Содержание и оформление диссертации

Диссертация написана в традиционном стиле на 194 страницах машинописного текста, иллюстрирована 41 рисунком и 34 таблицами, состоит из введения, четырех глав, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы исследования, списка сокращений и списка литературы, включающего 11 отечественных и 191 зарубежных источника. В работе есть опечатки, однако ясный и последовательный стиль изложения производит приятное впечатление, диссертация читается легко.

Во введении обоснована актуальность темы, указаны цель и задачи, научная новизна и научно-практическая значимость исследования, изложены основные положения, выносимые на защиту.

В первой главе подробно и последовательно описаны роль молекулы тайтина в структуре саркомера, влияние патогенных вариантов в генах *TTN* и *RBM20*, кодирующем одноименный фактор сплайсинга, на развитие первичных и вторичных кардиомиопатий.

Во второй главе диссертации подробно и четко отражены материалы и методы, описана общая структура исследования, критерии включения и исключения обследуемых, изложены использованные методы исследования и статистической обработки материала.

В третьей главе представлены результаты исследования, а именно секвенирования таргетных генов у исследуемых групп пациентов и подробное их клиническое описание. Работу украсили яркие и показательные клинические примеры больных кардиомиопатиями с выявленными патогенными мутациями *TTN* и *RBM20*. Отдельно рассмотрена большая группа пациентов с постинфарктным кардиосклерозом, осложненным хронической сердечной недостаточностью с различной степенью снижения фракции выброса. Проведена оценка влияния полиморфизмов в гене *RBM20* на размеры левого предсердия и фибрилляцию предсердий. Показан расчет отношения рисков для развития ХСНнФВ в зависимости от наличия вариантов в генах *TTN* и *RBM20*.

Четвертая глава представляет собой обсуждение результатов и содержит подробный анализ и интерпретацию полученных данных в сопоставлении с данными международных исследований.

Выводы диссертации и практические рекомендации сформулированы четко, логически вытекают из полученных результатов и полностью соответствуют цели и задачам. В них в полной мере отражены все выявленные в работе научные данные. Вышеизложенное указывает на целостность и законченность работы и позволяет говорить о том, что научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, убедительно обоснованы.

Внедрение полученных результатов исследования

Полученные результаты внедрены в работу центральной клиничко-диагностической лаборатории, а также в учебный процесс кафедры клинической лабораторной медицины с клиникой ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, циклы профессиональной переподготовки по специальности «Лабораторная генетика».

Замечания и вопросы

Принципиальных замечаний к работе нет. Оценивая работу, необходимо отметить ее целостность, последовательность изложения, полноту литературного обзора, несомненную научную новизну и практическую ценность.

В порядке дискуссии возникли следующие вопросы:

1. Как часто, по данным автора, наблюдались патологические или условно патологические тандемные мутации гена титина и других саркомерных генов у больных кардиомиопатиями?
2. Каковы были механизмы развития хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у больных постинфарктным кардиосклерозом обследованной Вами группы?

Заключение

Диссертация Вахрушева Юрия Алексеевича на тему: «Определение роли генетических вариантов титина (*TTN*) в оценке риска развития и прогноза сердечно – сосудистой патологии», выполненная под научным руководством доктора медицинских наук Костаревой Анны Александровны, представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.20. Кардиология и 1.5.7. Генетика является самостоятельной и завершенной научно-квалификационной работой, в которой решены важные научные задачи — определены частота и спектр различных вариантов в генах *TTN* и *RBM20* у различных групп пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями,

проведено сравнение распределения данных вариантов в структуре тайпина и охарактеризовано их влияние на формирование клинической картины, что имеет важное значение для понимания молекулярных механизмов формирования ремоделирования миокарда и сердечной недостаточности.

С учетом актуальности и новизны, а также методической направленности полученных результатов, представленная диссертационная работа полностью соответствует критериям, установленным п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 в актуальной редакции, а ее автор — Вахрушев Юрий Алексеевич - заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.20. – кардиология, 1.5.7. генетика.

Заведующий кафедрой
пропедевтики внутренних болезней с клиникой,
доктор медицинских наук,
профессор



Куликов А.Н.

Подпись профессора, доктора медицинских наук Куликова А.Н.
удостоверяю



Подпись руки заверяю: *Куликов А.Н.*
Специалист по кадрам
А.А. Нищелёва
24 " 05 2024 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, дом 6-8.

Телефон: 8(812) 338-71-53

Электронная почта: info@1spbgmu.ru

Веб-сайт: <https://www.1spbgmu.ru/>

«27» мая 2024 года