

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ  
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ  
МЕДИЦИНЫ»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации  
(ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России)

101990, Москва, Петроверигский пер., 10 стр. 3  
т. е. : (495) 623-86-36, факс: (495) 621-01-22

04 ИЮН 2024

№ 01/01-411

на № \_\_\_\_\_

«Утверждаю»  
Директор ФГБУ «НМИЦ ТПМ»  
Минздрава России  
Доктор медицинских наук, профессор,  
академик РАН  
Трапкина Светлана Михайловна



« 04 »

2024 г.

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Вахрушева Юрия Алексеевича на тему: «Определение роли генетических вариантов тайтина (*TTN*) в оценке риска развития и прогноза сердечно – сосудистой патологии», представленную к защите в Диссертационный совет 21.1.028.02 (Д208.054.04) на базе ФГБУ «Национальный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология, 1.5.7. Генетика

#### Актуальность темы исследования

Несмотря на достижения современной медицины сердечно-сосудистые заболевания остаются ведущей причиной смертности во всем мире. Генетические исследования последних лет показали вклад редких вариантов генома не только в развитии моногенных заболеваний, таких как кардиомиопатии и каналопатии, но и в развитии фибрилляции предсердий (ФП) и хронической сердечной недостаточности (ХСН). Изучение роли вариантов гена *TTN* в развитии вышеуказанной патологии представляется перспективным направлением и обусловлено изменением работы

кардиомиоцитов при наличии различных генетических вариантов, в первую очередь белок-укорачивающих. Учитывая результаты ранее проведенных исследований, показывающих неоднозначную корреляцию между вариантами в гене *TTN* и клинической картиной заболевания, возрастает практическая значимость данной работы.

Таким образом, диссертационная работа Вахрушева Ю.А., ставящая своей целью изучение вклада вариантов гена *TTN* в развитие генетически–обусловленной и приобретенной патологии сердечно–сосудистой системы, в частности ХСН и различных типов кардиомиопатий, является актуальной и своевременной.

### **Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Научная новизна данного диссертационного исследования заключается в определении спектра и частоты вариантов в генах *TTN* и *RBM20* в популяции жителей г. Санкт-Петербурга и в различных нозологических группах пациентов.

Установлена генотип-фенотипическая корреляция вариантов в гене *TTN* с формированием дилатационного фенотипа кардиомиопатий. Установлена связь белок-укорачивающих вариантов в гене *TTN* с развитием хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (ХСНнФВ). Данная информация может быть использована у пациентов, перенесших инфаркт миокарда для оценки риска развития ХСН и определения течения постинфарктного периода.

Автором продемонстрировано влияние вариантов, локализованных в А-зоне гена *TTN* на формирование сниженной фракции выброса, что подчеркивает ключевую значимость данного участка в формировании дилатации сердца. Полученные данные могут быть в дальнейшем использованы для оценки клинической значимости других генетических вариантов при различных сердечно-сосудистых заболеваниях.

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

Обоснованность и достоверность полученных результатов, научных положений, выводов и практических рекомендаций работы Вахрушева Юрия Алексеевича не



вызывает сомнений. Работы выполнены на высоком методическом уровне, размер исследуемой выборки достаточен. Полученные результаты убедительны, полностью обосновывают основные положения работы с вытекающими выводами и практическими рекомендациями. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием современных методов статистического анализа, данные представлены полно и корректно в численной и графической формах. Основные положения и результаты диссертационного исследования достаточно полно отражены в печатных работах.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Полученные автором результаты и сформулированные выводы могут быть успешно использованы при проведении дальнейших научных исследований в области кардиогенетики на базе НИИ и в медицинских ВУЗах, в учебном процессе различных медицинских ВУЗов при повышении квалификации специалистов и при обучении клинических ординаторов по специальностям «Кардиология» и «Лабораторная генетика». Практические рекомендации, вытекающие из полученных автором результатов, могут быть рекомендованы к применению в практической деятельности клиничко-диагностических лабораторий и медико-генетических консультаций.

### **Содержание и оформление диссертационной работы**

Диссертация Вахрушева Юрия Алексеевича написана в традиционном стиле на 194 страницах компьютерной верстки, 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. Диссертация иллюстрирована 34 рисунками и 41 таблицей.

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 обзор литературы, посвящен анализу данных о роли гена *TTN* и белка *titin* в структуре саркомера, описанию влияния патогенных вариантов в гене *TTN*

и в гене *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 секвенирования различных групп пациентов, а также дано их подробное клиническое описание. Приведено клиническое описание группы пациентов с хронической сердечной недостаточностью с различной степенью снижения фракции выброса. Проведена оценка влияния вариантов в гене *RBM20* на размеры левого предсердия и ФП. Показан расчет отношения рисков для развития ХСНнФВ в зависимости от наличия вариантов в генах *TTN* и *RBM20*. Сами результаты изложены четко, хорошо иллюстрированы рисунками и таблицами.

Четвертая глава содержит подробный анализ и обсуждение полученных результатов. Произведено сопоставление с данными международных исследований. Выводы диссертации и практические рекомендации 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. Название диссертации полностью соответствует содержанию работы.

Автореферат отражает наиболее важные положения диссертации, дает информацию обо всех этапах выполненной работы, содержит в кратком виде все необходимую информацию, характеризующую полученные результаты, основные положения и выводы диссертации.

### **Внедрение полученных результатов исследования**

Полученные в диссертации результаты внедрены в работу центральной клинико-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».

### **Характеристика публикаций автора по теме диссертации и личный вклад соискателя**

По результатам исследования опубликовано 10 полнотекстовых печатных работ как в отечественных, так и в зарубежных изданиях, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий» Высшей Аттестационной Комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Автор самостоятельно выбрал направление исследования, определил цели и задачи, проанализировал литературу по теме диссертации. Автор лично осуществил набор пациентов и провел их генетическое исследование. Весь материал, представленный в диссертации, описан лично автором, а также им проведён анализ полученных результатов, все выводы и практические рекомендации основаны на полученных результатах.

### **Значимость полученных результатов для медицинской науки и практики**

Полученные данные о частоте и спектре вариантов в гене *TTN* в условно-здоровой популяции жителей Санкт-Петербурга позволяют создать полноценную генетическую базу данных как по редким патогенным вариантам, так и по часто встречающимся вариантам.

Проведение генетического исследования группы пациентов с различными типами кардиомиопатий позволило выявить более высокий уровень сопутствующих вариантов в генах *TTN* и *RBM20*, что в свою очередь является фактором развития дилатационного фенотипа и может служить прогностическим критерием увеличения дилатации камер сердца при проведении генетического исследования у данных больных.

Наличие укорачивающих вариантов в гене *TTN* является неблагоприятным фактором, предрасполагающим к развитию хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса, что также может служить прогностическим



критерием при генетическом исследовании пациентов с постинфарктным кардиосклерозом.

Кроме того, не было выявлено ассоциации между укорачивающими формами в гене *TTN*, вариантами в сайтах сплайсинга *TTN*, а также аллелями вариантов rs35141404 и rs942077 с размерами левого предсердия и наличием их фибрилляции, что указывает на отсутствие влияния вариантов в гене *TTN* на работу проводящей системы сердца.

Целесообразно проведение дальнейших исследований с увеличением размеров групп, в том числе в рамках рандомизированных клинических исследований для валидации полученных данных.

### **Замечания и вопросы по диссертационной работе**

Принципиальных замечаний к работе нет. В тексте диссертации и автореферата имеется небольшое число опечаток, грамматических и стилистических погрешностей. Указанные замечания носят технический характер и не снижают общей положительной оценки диссертационной работы Вахрушева Ю.А.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертация Вахрушева Юрия Алексеевича на тему: «Определение роли генетических вариантов тайтина (*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 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, охарактеризована 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. Полученные результаты могут быть применены для определения прогноза заболевания и стратификации групп рисков.

По своей актуальности, научной новизне, объему проведенных исследований и практической значимости 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.

Отзыв был обсужден и одобрен на заседании Института персонализированной терапии и профилактики ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, протокол №1 от 21 мая 2024 года.

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 (специальности 3.1.20. Кардиология; 1.5.7. Генетика)



Мешков Алексей Николаевич

«4» июня 2024 г

Подпись д.м.н. Мешкова А.Н. заверяю.

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



Поддубская Елена Александровна

Федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Министерства здравоохранения Российской Федерации ( ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России)  
101990, г.Москва, Петроверигский пер., 10, стр.3. Телефон: +7 (495) 790-71-72. Адрес электронной почты: [gnicpm@gnicpm.ru](mailto:gnicpm@gnicpm.ru). Сайт: <https://gnicpm.ru>