

### Отзыв на автореферат диссертации

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 специальности 3.1.20. Кардиология, 1.5.7. Генетика

Диссертационная работа Вахрушева Ю.А. посвящена значимой проблеме – выяснению влияния различных вариантов в гене тайтина (в русскоязычной литературе также используется название этого белка как «титин»), а также вариантов в гене *RBM20*, кодирующем фактор сплайсинга молекулы тайтина, на развитие приобретенной и врожденной сердечно-сосудистой патологии. Учитывая широкую распространенность хронической сердечной недостаточности и высокую частоту встречаемости уникальных вариантов в генах вышеуказанных белков актуальность представленной работы не вызывает сомнений.

Диссертационное исследование включает результаты высокопроцессивного секвенирования для 192 представителей контрольной группы (жители Санкт-Петербурга), а также для пациентов с врожденной и приобретенной сердечно-сосудистой патологией, в частности, для 494 пациентов с хронической сердечной недостаточностью и 251 пациента с различными типами кардиомиопатий. В ходе обработки полученных данных использованы адекватные методы математического анализа, что позволило получить статистически значимые результаты и сделать обоснованные выводы.

Были получены следующие основные результаты: (1) При проведении целевого секвенирования пациентов с различными типами кардиомиопатий в генах тайтина (*TTN*) и *RBM20* было найдено 25 патогенных и вероятно патогенных вариантов. При этом наибольшее количество вышеуказанных вариантов было обнаружено у пациентов с дилатационной кардиомиопатией; наименьшее – у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией. (2) Установлено, что наличие укорачивающих вариантов в гене *TTN*, приводящих к синтезу молекул тайтина, имеющих неполную длину в А-зоне саркомера, а также их сочетание с «патогенными» вариантами в гене *RBM20* являются

неблагоприятным прогностическим признаком, приводящим к формированию хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса и дилатационному фенотипу при развитии кардиомиопатии.

Практическое значение результатов исследования состоит в том, что полученные данные о частоте и спектре генетических вариантов в генах *TTN* и *RBM20* в условно-здоровой группе жителей Санкт-Петербурга могут быть рекомендованы в качестве референсных значений для анализа патогенности и причинной значимости выявляемых генетических вариантов при различных формах кардиомиопатий.

В целом, научная новизна выполненного исследования заключается в получении новых данных о спектре вариантов в генах *TTN* и *RBM20* и их влиянии на формирование клинической картины у пациентов с врожденной и приобретенной патологией миокарда.

Результаты и выводы диссертационной работы полностью соответствуют поставленной цели и задачам. Размер выборки достаточен для получения достоверных результатов. Работа апробирована, результаты исследования внедрены в клиническую практику и учебную работу ФГБУ «НМИЦ им В.А. Алмазова» Минздрава России. По теме опубликованы 10 полнотекстовых статей в журналах, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией науки и высшего образования Российской Федерации. Опубликованные работы полностью отражают результат исследования.

Принципиальных и дискуссионных замечаний по содержанию и оформлению автореферата диссертации у меня нет.

На основании автореферата считаю, что диссертационная работа Вахрушева Юрия Алексеевича на тему: «Определение роли генетических вариантов тайтина (*TTN*) в оценке риска развития и прогноза сердечно-сосудистой патологии», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.20. Кардиология и 1.5.7. Генетика, является законченной научно-квалификационной работой, в которой решены 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.

Представленная работа соответствует требованиям, установленным п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 в актуальной редакции, а ее автор достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.20. Кардиология и 1.5.7. Генетика.

Главный научный сотрудник с возложением  
обязанностей заведующего лабораторией  
структуры и функции мышечных белков  
Федерального государственного бюджетного учреждения науки  
Института теоретической и экспериментальной биофизики  
Российской академии наук (ИТЭБ РАН),  
доктор биологических наук

(специальность 03.01.02 – биофизика)

Вихлянцев Иван Милентьевич

10 июня 2024

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт теоретической и экспериментальной биофизики Российской академии наук»

Адрес: 142290, г. Пущино Московской обл., ул. Институтская, 3

Телефон: 8 (4967) 73-25-80

Электронная почта: [office@iteb.ru](mailto:office@iteb.ru)

Веб-сайт: <https://iteb.ru/>

«10» июня 2024 года



Подпись: Вихлянцева Г. М.

Доверенно-Зав. ОДОУ  
О. В. СЕНОТОВА