

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

**доктора медицинских наук Назаренко Марии Сергеевны, 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 специальности 3.1.20. Кардиология, 1.5.7. Генетика.**

### **Актуальность темы выполненной работы**

Диссертационная работа Вахрушева Ю.А. посвящена значимой проблеме — оценке роли варибельности в гене тайтина и его комплекса в развитии врожденной и приобретенной сердечно-сосудистой патологии.

Сердечно-сосудистые заболевания значительно влияют на качество жизни, работоспособность и смертность пациентов. Согласно данным эпидемиологических исследований распространенность хронической сердечной недостаточности в Российской Федерации составляет 7%, а кардиомиопатий – 0,3%. При этом последние зачастую дебютируют в детском возрасте и могут вызывать внезапную сердечную смерть. Кроме того, пациенты с кардиомиопатиями и тяжелыми нарушениями гемодинамики зачастую нуждаются в трансплантации сердца.

Изучение роли тайтина и его комплекса в развитии сердечно-сосудистой патологии представляется перспективным направлением, поскольку существуют трудности, связанные с идентификацией генетических вариантов и оценкой их функциональной значимости, а также с интерпретацией данных молекулярно-генетического анализа. Учитывая результаты исследований, показывающих неоднозначность связи вариантов в генах *TTN* и *RBM20* с клинической картиной сердечно-сосудистых заболеваний, возрастает практическая значимость данной работы.

Таким образом, настоящее диссертационное исследование, ставящее своей целью изучение вклада вариантов вышеупомянутых генов в развитие врожденной и приобретенной патологии сердечно-сосудистой системы, является актуальным. Все это подчеркивает ценность и важность диссертационной работы Вахрушева Ю.А.

### **Научная новизна и практическая значимость результатов исследования**

Научная новизна проведенного исследования заключается в определении спектра вариантов в генах *TTN* и *RBM20* у относительно здоровых жителей Санкт-Петербурга и пациентов при первичных кардиомиопатиях и ремоделировании миокарда в постинфарктном периоде. Полученные данные могут быть в дальнейшем использованы для оценки патогенности и клинической значимости генетических вариантов при различных сердечно-сосудистых заболеваниях.

В работе продемонстрировано влияние вариантов в гене *TTN* на формирование дилатационного фенотипа кардиомиопатий. Детальный анализ вариантов гена *TTN* позволил улучшить точность диагностики кардиомиопатий, в том числе у детей, а полученные результаты молекулярно-генетического обследования данных пациентов могут быть использованы для проведения каскадного генетического скрининга семей и их диспансерного наблюдения.

Показана связь укорачивающих вариантов в гене *TTN* с развитием постинфарктного ремоделирования и вероятности формирования хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса левого желудочка сердца. Продемонстрировано влияние вариантов, локализованных в А-зоне молекулы тайтина, на формирование сниженной фракции

выброса левого желудочка сердца, что подчеркивает ключевую значимость данного участка белка в формировании дилатации камер сердца. Данная информация может быть применена для пациентов, перенесших инфаркт миокарда, для определения прогноза постинфарктного периода.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе и их достоверность**

Следует отметить, что все вынесенные на защиту положения диссертации отражают научную новизну и практическую значимость работы. Представленные в работе данные получены на достаточном по объему клиническом материале с использованием современных лабораторных и инструментальных методов исследования. При обработке полученных данных применялись адекватные и соответствующие задачам методы статистического анализа. Достоверность и обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций подтверждаются результатами собственных исследований и не вызывают сомнения.

Основные положения и результаты диссертационного исследования достаточно полно отражены в печатных работах. По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, из них 10 в изданиях, входящих в перечень рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

### **Оценка оформления и содержания диссертации**

Диссертация Вахрушева Юрия Алексеевича оформлена в традиционном стиле в соответствии с требованиями ВАК и ГОСТ, изложена 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.

Во введении автором обоснована актуальность темы исследования, ее научная новизна, теоретическая и практическая значимость, изложены цель и задачи диссертационной работы, положения, выносимые на защиту и данные об апробации полученных результатов.

В первой главе («Обзор литературы») подробно и последовательно описаны роль молекулы тайтина в структуре саркомера, а также влияние патогенных вариантов как в данном гене, так и в гене *RBM20*, кодирующем одноименный фактор сплайсинга, на развитие врожденной и приобретенной сердечно-сосудистой патологии (кардиомиопатии и патологии миокарда, осложненной хронической сердечной недостаточностью).

Во второй главе («Материалы и методы исследования») дана общая характеристика клинического материала, использованных лабораторных и инструментальных методов диагностики. Раскрыты методологические подходы, определены объекты исследования. Объем материала достаточен для осуществления корректной статистической обработки данных. Используемые автором методы исследования являются современными и адекватными для решения поставленных задач. Современные методы статистического анализа полученных данных свидетельствуют об их достоверности.

В третьей главе представлены результаты высокопроизводительного секвенирования ДНК различных групп пациентов, а также дано их подробное клиническое описание, включая клинические случаи пациентов с кардиомиопатиями, каждый из которых является уникальным. Приведено подробное клиническое описание групп пациентов с хронической сердечной недостаточностью с различной степенью снижения фракции выброса левого желудочка. Также проведена оценка связи вариантов в гене *RBM20* с размерами левого предсердия и фибрилляцией предсердий. Выполнен анализ риска развития хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса левого желудочка в зависимости от наличия

вариантов в генах *TTN* и *RBM20*.

Четвертая глава («Обсуждение») содержит подробный анализ и интерпретацию полученных данных, сопоставленных с данными международных исследований. Работа завершена четко сформулированными и логически вытекающими из вышеизложенного материала выводами, содержание которых полностью отвечает поставленным задачам.

Выводы и практические рекомендации сформулированы корректно, научно обоснованы, соответствуют цели и задачам исследования. Практические рекомендации могут быть внедрены в лечебную работу.

#### **Внедрение полученных результатов исследования**

По результатам диссертационного исследования опубликовано 10 научных работ, из них все 10 – это полнотекстовые статьи в журналах, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени доктора и кандидата наук».

Полученные результаты внедрены в практическую работу Центральной клинко-диагностической лаборатории и в учебный процесс кафедры лабораторной медицины с клиникой ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, циклы профессиональной переподготовки по специальности «Лабораторная генетика».

#### **Соответствие автореферата основным положениям диссертации**

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями, полностью отражает основное содержание диссертации, раскрывает научную новизну, положения, выносимые на защиту и практические рекомендации, все основные результаты представлены в научных публикациях автора. Выводы и практические рекомендации научно обоснованы и соответствуют результатам выполненной работы.

Все изложенное выше позволяет заключить, что полученные результаты являются достоверными и имеют, несомненно, важное значение для науки и практики. Работа обладает несомненной научной новизной и имеет практическую значимость.

Принципиальных замечаний к диссертации нет. В качестве дискуссии хотелось бы получить ответ на следующий вопрос:

1. Существуют биоинформатические инструменты по анализу груза как редких, так и частых вариантов в отдельных генах в выборках (например, Sequence Kernel Association Test (SKAT), тесты ADA и BE-SKAT и др.), можно ли их привлечь к анализу полученных данных?

Вопрос имеет дискуссионный характер и не влияет на общую положительную оценку диссертационной работы и не снижает ее научно-практическую значимость.

#### **Заключение**


Диссертация 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 важные научные задачи — определены частота и спектр вариантов в генах *TTN* и *RBM20* при первичных кардиомиопатиях и ремоделировании миокарда в постинфарктном периоде, охарактеризована их связь с данными клиническими фенотипами, а также проведено сравнение распределения генетических вариантов по структуре молекулы тайтина, что имеет важное значение для понимания механизмов их патогенного влияния.

По своей актуальности, научной новизне, объёму выполненных исследований и

практической значимости полученных результатов представленная работа соответствует требованиям, установленным п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013г. № 842 в действующей редакции, а ее автор, Вахрушев Юрий Алексеевич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.20. Кардиология и 1.5.7. Генетика.

**Официальный оппонент:**

Руководитель лаборатории популяционной генетики  
Научно-исследовательского института медицинской генетики  
Федерального государственного бюджетного научного учреждения  
«Томский национальный исследовательский медицинский центр  
Российской академии наук», доктор медицинских наук  
по специальности 03.02.07 – генетика (1.5.7 - генетика)

 Назаренко М.С.

Личную подпись доктора медицинских наук  
Назаренко Марии Сергеевны заверяю  
Ученый секретарь

Федерального государственного бюджетного научного учреждения  
«Томский национальный исследовательский медицинский центр  
Российской академии наук», кандидат биологических наук



 Хитринская И.Ю.

Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (634050, Россия, г. Томск, Набережная реки Ушайки, дом 10).  
Телефон: +7 (3822) 51-22-28; Сайт: [www.medgenetics.ru](http://www.medgenetics.ru), e-mail: [genetics@tnimc.ru](mailto:genetics@tnimc.ru)

«25» апреля 2024 года