

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 ДОКТОРА  
МЕДИЦИНСКИХ НАУК

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

решение диссертационного совета от 26.02.2024 № 42

О присуждении Иртюга Ольге Борисовне, гражданину Российской Федерации, ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Клинико-патогенетические аспекты формирования аортального стеноза и расширения аорты у пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном» по специальности 3.1.20. Кардиология принята к защите 20.11.2023 г., протокол №39 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 Иртюга Ольга Борисовна 23 августа 1978 года рождения.

Диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Клинико-патогенетические аспекты формирования остеопенического синдрома у больных в постинфарктном периоде» защитила в 2005 г. в диссертационном совете, созданном на базе Кемеровской государственной медицинской академии.

Работает доцентом кафедры кардиологии Института медицинского образования Федерального государственного бюджетного учреждения

«Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация выполнена в научно-исследовательском отделе некоронарогенных заболеваний сердца Института сердца и сосудов и на кафедре кардиологии факультета подготовки кадров высшей квалификации Института медицинского образования в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный консультант** — доктор медицинских наук, профессор Моисеева Ольга Михайловна, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел некоронарогенных заболеваний сердца, главный научный сотрудник; Институт сердца и сосудов, директор.

**Официальные оппоненты:**

**Барбараш Ольга Леонидовна** - доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, администрация, директор;

**Хубулава Геннадий Григорьевич** - доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, 1 кафедра и клиника (хирургии усовершенствования врачей), заведующий;

**Гендлин Геннадий Ефимович** - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский



медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной терапии имени академика Г.И. Сторожакова лечебного факультета, профессор дали положительные отзывы на диссертацию.

**Ведущая организация** — Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А. Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва), в своем положительном отзыве, подписанном Мироненко Владимиром Александровичем, доктором медицинских наук, заведующим отделением реконструктивной хирургии и корня аорты, указала, что диссертационная работа Иртюга О.Б. является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной проблемы современной кардиологии - оценке риска развития патологий аорты и порока двустворчатого аортального клапана и предупреждению развития тяжёлых сердечно-сосудистых осложнений у пациентов данной группы.

Принципиальных замечаний отзывы не содержат.

В отзыве официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, академика РАН Барбараш О.Л. содержится 2 вопроса (отзыв прилагается, в ходе заседания получены аргументированные ответы).

В отзыве официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, академика РАН Хубулавы Г.Г. содержится 4 вопроса (отзыв прилагается, в ходе заседания получены аргументированные ответы).

В отзыве официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Гендлина Г.Е. содержится 1 вопрос (отзыв прилагается, в ходе заседания получен аргументированный ответ).

Соискатель имеет 114 (601/372) опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 67 (357/246) работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 38 (209/145) работ. В этих публикациях в полной мере отражены основные и наиболее значимые результаты

диссертационного исследования. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем работах, авторском вкладе в эти работы и выходных данных публикаций.

**Наиболее значимые работы по теме диссертации:**

1. Irtyuga, O. NOTCH1 mutations in aortic stenosis association with osteoprotegerin/RANK/RANKL / Irtyuga O., Malashicheva A., Zhiduleva E. [et al.] // BioMed research international. – 2017. – Vol. 2017. – P.6917907.
2. Zhiduleva, E. Cellular mechanisms of aortic valve calcification / Zhiduleva E., Irtyuga O., Shishkova A. [et al.] // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2018. – Vol. 164. – №. 3. – P. 371-375.
3. Malashicheva A. Osteogenic potential of adipose mesenchymal stem cells is not correlated with aortic valve calcification / Malashicheva A., Irtyuga O. Kostina A. [et al.] // Biological Communications.- 2018. - Vol. 63. -№ 2. - P. 117-122.
4. Voronkina, I. Expression of osteoprotegerin and soluble ligand of receptor of kappa-B transcription factor activator in the calcification of aortic valve / Voronkina I., Irtyuga O., Smagina L. [et al.] // Biomeditsinskaya khimiya. – 2019. – Vol. 65. – №. 1. – P. 57-62.
5. Malashicheva A. Notch signaling in the pathogenesis of thoracic aortic aneurysms: A bridge between embryonic and adult states / Malashicheva A., Kostina A., Kostareva A., Irtyuga O., Uspensky V. // Biochimica Et Biophysica Acta. (BBA)-Molecular Basis of Disease. – 2020. – Vol. 1866. – №. 3. – P. 165631.
6. Metsker O. Dynamic Aortic Aneurism Risk Factors / Metsker O., Kopanitsa G., Irtyuga O. [et al.] // Studies in Health Technology and Informatics. 2021. – P. 130-135.
7. Irtyuga, O. Application of Machine Learning Methods to Analyze Occurrence and Clinical Features of Ascending Aortic Dilatation in Patients with and without Bicuspid Aortic Valve / Irtyuga O., Kopanitsa G., Kostareva A. [et al.] // Journal of Personalized Medicine. – 2022. – Vol. 12. – №. 5. – P. 794.
8. Иртюга, О. Б. Активность матриксных металлопротеиназ у больных с аневризмой восходящего отдела аорты различной этиологии / Иртюга О.Б., Воронкина И.В., Смагина Л.В. [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2010. – Т. 16. – №. 6. – С. 587-591.
9. Иртюга, О. Б. Особенности патогенеза аортального стеноза у пациентов с



- артериальной гипертензией / Иртюга О.Б., Жидулева Е.В., Казакова Е.Е. [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2013. – Т. 19. – №. 6. – С. 495-501.
10. Иртюга, О. Б. / Концентрация остеопротегерина и растворимого лиганда рецептора активатора фактора транскрипции каппа В в сыворотке крови у пациентов с аортальным стенозом // Иртюга О.Б., Жидулева Е.В., Дубровская О.Б. [и др.] // Кардиология. – 2014. – Т. 54. – №. 6. – С. 44-48.
11. Иртюга, О. Б. Роль остеопонтинина и матриксной металлопротеиназы -9 в формировании аневризмы грудного отдела аорты / Иртюга О.Б., Дружкова Т.А., Гаврилюк Н.Д. [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2015. – Т. 123. - №. 7. – С. 73-77.
12. Гаврилюк, Н. Д. Аневризма восходящего отдела аорты: от молекулярно-генетических особенностей патогенеза до выбора метода лечения. Трансляционная медицина / Гаврилюк Н.Д., Успенский В.Е., Малашичева А.Б., Иртюга О.Б., Дружкова Т.А., Костина Д.А., Воронкина И.В., Жлоба А.А., Жуков В.А., Жернаков А.И., Ибрагимов А.Н., Моисеева О.М., Гордеев М.Л. // Трансляционная медицина. – 2016. – Т. 3. – №. 1. – С. 6-20.
13. Иртюга, О.Б. Патогенетические механизмы кальцификации аортального клапана: анализ собственных данных / Иртюга О.Б., Жидулева Е.В., Малашичева А.Б. [и др.] // Трансляционная медицина. – 2016. – Т. 3. – №. 1. – С. 21-28.
14. Жидулева, Е. В. Биомаркеры костного метаболизма при аортальном стенозе: роль дефицита витамина D / Жидулева Е.В., Иртюга О.Б., Муртазалиева П.М. [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2016. – Т. 139. - №. 11. – С. 54-59.
15. Гордеев, М. Л. Хирургическое лечение аневризм восходящего отдела аорты / Гордеев М. Л., Успенский В. Е., Ибрагимов А. Н., Щербинин Т. С., Баканов А. Ю., Иртюга О. Б., Гаврилюк Н. Д., Моисеева О. М. // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2016. – Т. 9. – №. 3. – С. 42-50.
16. Иртюга, О. Б. Роль системы остеопротегерина /Rank1/Rank в патогенезе аортального стеноза / Иртюга О.Б., Жидулева Е.В., Муртазалиева П.М. [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – №. 2. – С. 39-43.
17. Иртюга, О. Б. Роль гена *NOTCH1* в формировании аневризмы аорты / Иртюга О.Б., Фрейлихман О.А., Кривоносов Д.С. [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – №. 7. – С. 53-59.
18. Иртюга, О. Б. Частота выявления и клиническая значимость латентного

инфекционного эндокардита у пациентов с аортальным стенозом / Иртюга О.Б., Чистякова В.И., Тенчурина А.О. [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2019. – №. 11. – С. 10-15.

**На диссертацию и автореферат поступили отзывы:**

доктора медицинских наук, профессора, член-корреспондента РАН, заместителя директора по научной работе, руководителя отдела кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Медицинского научно-образовательного центра Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» **Мацкеплишвили Симона Теймуразовича** (г. Москва);

доктора медицинских наук, профессора, член-корреспондента РАН, заведующего кафедрой пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации **Аругюнова Григория Павловича** (г. Москва);

доктора медицинских наук, профессора, Заслуженного врача РФ, заведующего кафедрой госпитальной терапии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета **Обрезана Андрея Григорьевича** (г. Санкт-Петербург);

В отзывах указано, что диссертационная работа Иртюга О.Б. является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение научного вопроса выявления клинко-патогенетических особенностей формирования аортального стеноза и/или расширения восходящего отдела аорты в зависимости от типа аортального клапана для разработки персонифицированного подхода к ведению пациентов, имеющих важное значение для практического здравоохранения.

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их высокой научной компетентностью и большим



практическим опытом в области кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, руководством клинических отделений, научно-исследовательских институтов и лабораторий, а также наличием соответствующих научных публикаций.

**Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:**

**предложена** система стратификации риска развития сочетанных осложнений у пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном;

**разработаны** предиктивные шкалы риска развития сочетанной патологии у пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном;

**доказана** роль бicuspidального аортального клапана в риске развития аортального стеноза и/или дилатации восходящего отдела аорты;

**введены** в качестве дополнительных предикторов риска развития аортального стеноза независимо от типа клапана у пациентов старше 40 лет, пороговые значения маркеров кальцификации в сыворотке крови: остеопротегерин выше 7,9 пмоль/л, sRANKL выше 0,58 пмоль/л, фетуин-А ниже 274 мкг/мл;

**продемонстрировано** клиническое значение патогенных вариантов генов сигнального пути Notch1 (NOTCH1, DVL3), преимущественно у пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном, в формировании аортального стеноза, дилатации восходящего отдела аорты, а также протективный эффект аллеля С варианта rs3812603 в отношении развития аортального стеноза вне зависимости от типа аортального клапана;

**доказан** вклад системы остеопротегерин/RANKL/RANK и фетуина-А в формирование кальциноза аортального клапана;

**Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что: доказано** значение системы остеопротегерин/ RANKL/RANK и фетуин-А в

развитии аортального стеноза, что позволяет рассматривать данную систему как потенциальную мишень для терапевтического воздействия;

**применительно к проблематике диссертации результативно использован** комплекс базовых методов исследования, а также современного статистического анализа для оценки риска развития аортального стеноза и/или дилатации восходящего отдела аорты у пациентов в зависимости от типа аортального клапана;

**изложены** доказательства предрасположенности к развитию аортального и/или дилатации восходящего отдела аорты в зависимости от факторов риска, сопутствующих заболеваний, нарушений в системе остеопротегерин/RANKL/RANK, сигнального пути Notch;

**раскрыты** низкая специфичность и чувствительность анализа концентрации матриксных металлопротеиназ 2 типа и матриксных металлопротеиназ 9 типа в сыворотке крови, что позволяет не рекомендовать их определение в сыворотке для оценки риска развития аортального стеноза и/или дилатации восходящего отдела аорты;

**определена** перспективность генетического скрининга генов Notch сигнального пути (NOTCH1, DTX4, DTX1, DVL2, DTX3L, DVL3) для прогнозирования риска развития аортального стеноза и дилатации восходящего отдела аорты у пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном;

**проведена модернизация** существующего подхода к алгоритму обследования и наблюдения пациентов с аортальным стенозом и/или расширением восходящего отдела аорты в зависимости от типа аортального клапана.

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

полученные результаты исследования **внедрены** в клиническую практику кардиологических отделений в виде рекомендаций по особенностям



ведения и дополнительному обследованию пациентов с аортальным стенозом и/или дилатацией восходящего отдела аорты в зависимости от типа аортального клапана;

**выявлено**, что для прогнозирования риска развития аортального стеноза и дилатации восходящего отдела аорты у пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном можно использовать разработанные предиктивные шкалы;

**определены** факторы риска развития дилатации восходящего отдела аорты, позволяющие рассмотреть возможность скринингового выполнения трансторакального эхокардиографического исследования;

**показано**, что низкая выявляемость инфекционного эндокардита у пациентов с аортальным стенозом на дооперационном этапе требует более тщательного сбора жалоб и анамнеза. У пациентов с кальцинозом аортального клапана и лихорадкой неясного генеза в случае отсутствия вегетаций на аортальном клапане по данным трансторакального эхокардиографического исследования и при отрицательном бактериологическом исследовании необходимо проведение чреспищеводного эхокардиографического исследования для исключения вторичного инфекционного эндокардита;

**выявлено**, что проведение секвенирования по методу Сэнгера, а также проведение полноэкзомного секвенирования в качестве диагностического метода первой линии для верификация причины аортального стеноза и/или дилатации восходящего отдела аорты у пациентов, независимо от типа аортального клапана, нецелесообразно;

**определены** пороговые значения остеопротегерина, sRANKL, фетуина-А, повышающие риск формирования аортального стеноза.

#### **Оценка достоверности результатов исследования выявила:**

результаты получены на достаточном по объему материале исследования (анализа более 145 тысяч результатов эхокардиографических исследований и последующего включения 526 пациентов и 89 человек контрольной группы ) с

проведением обследования при помощи адекватных лабораторных и инструментальных методов, с использованием методов машинного обучения, а также гистологических, иммуноферментных и молекулярно-биологических методов исследования с учетом поставленных задач;

**теория** построена на проверяемых данных, полученных в ходе компьютерного и машинного математического анализа и сборе клинических данных, представленные результаты согласуются с опубликованными результатами диссертационного исследования;

**идея** исследования базируется на анализе практики, обобщении мирового опыта в области сердечно-сосудистой хирургии и кардиологии, и недостаточном объеме объективных данных о клинических, лабораторных, морфологических и молекулярно-генетических детерминантах формирования аортального стеноза и/или дилатации восходящего отдела аорты у пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном.

**Личный вклад** соискателя состоит в активном участии во всех этапах работы: формулировании цели, создании рабочей гипотезы и разработке дизайна исследования, изучении клинических и инструментальных данных пациентов, в создании базы данных, анализе и обобщении полученных результатов, в подготовке публикаций по выполненной работе, апробировании полученных результатов на российских и международных конгрессах, в формулировании выводов, положений и практических рекомендаций, значимых для науки и кардиологии.

В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было. Соискатель Иртюга Ольга Борисовна полностью ответила на все заданные ей в ходе заседания вопросы.

На заседании 26.02.2024 года диссертационный совет 21.1.028.02 (Д 208.054.04) принял решение присудить Иртюга Ольге Борисовне ученую степень доктора медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология за решение актуальной научной задачи: научное обоснование к персонализированному подходу в диагностике аортального стеноза и/или

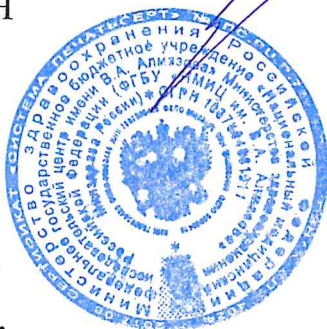


расширения восходящего отдела аорты и диспансерному наблюдению в зависимости от типа аортального клапан.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 20 человек, из них 12 докторов наук по специальности 3.1.20. Кардиология, участвовавших в заседании, из 24 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за - 20, против - 0, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель  
диссертационного совета  
21.1.028.02 (Д 208.054.04)  
профессор, академик РАН

Евгений Владимирович Шляhto



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

Александр Олегович Недошивин

26.02.2024