

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 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 21.12.20 № 59

О присуждении Успенскому Владимиру Евгеньевичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Аневризмы восходящего отдела аорты: факторы риска, патогенетические механизмы и выбор оптимального метода лечения» по специальности: 14.01.26 — сердечно-сосудистая хирургия

принята к защите 14.09.20, протокол № 47 диссертационным советом 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 30.10.2020 № 661/нк)

Соискатель Успенский Владимир Евгеньевич 1980 года рождения.

Диссертацию на соискание ученой степени кандидата наук «Совершенствование хирургического лечения аневризм корня аорты, сочетающихся с аортальной недостаточностью» защитил в 2011 г. в диссертационном совете, созданным на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Работает старшим научным сотрудником НИЛ хирургии пороков и ишемической болезни сердца Научно-исследовательского отдела кардиоторакальной хирургии

Института сердца и сосудов федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация выполнена на базе научно-исследовательского отдела кардиоторакальной хирургии Института сердца и сосудов ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

**Научный консультант** — доктор медицинских наук, профессор Гордеев Михаил Леонидович, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Институт сердца и сосудов, научно-исследовательский отдел кардиоторакальной хирургии, главный научный сотрудник.

**Официальные оппоненты:**

**Чарчян Эдуард Рафаэлович** - доктор медицинских наук, профессор РАН, член-корр. РАН, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», отделение хирургии аорты и ее ветвей, руководитель;

**Муратов Равиль Муратович** - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение неотложной хирургии приобретенных пороков сердца, заведующий;

**Козлов Борис Николаевич** - доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», кардиохирургическое отделение №1, заведующий

дали положительные отзывы на диссертацию.

**Ведущая организация** – Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации (Санкт-Петербург), в своем положительном отзыве, подписанном Хубулаевой Геннадием Григорьевичем, доктором медицинских наук, профессором, академиком РАН, 1

кафедра (хирургии усовершенствования врачей), заведующий кафедрой, и Волковым Андреем Михайловичем, доцентом, 1 кафедра (хирургии усовершенствования врачей), заместитель начальника кафедры, указала, что диссертационное исследование Успенского В.Е. является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований, предложено новое решение актуальной научной и практической проблемы сердечно-сосудистой хирургии: разработка принципов выбора хирургических методов лечения аневризм и расширений восходящего отдела аорты с учетом этиопатогенеза заболевания.

Принципиальных замечаний отзывы не содержат. В отзыве официального оппонента д.м.н., профессора РАН Чарчяна Э.Р. имеется 2 вопроса (отзыв прилагается, в ходе заседания получены аргументированные ответы). В отзыве официального оппонента д.м.н., профессора Козлова Б.Н. имеется 6 вопросов (отзыв прилагается, в ходе заседания получены аргументированные ответы). В отзыве ведущей организации, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, имеется 3 вопроса (отзыв прилагается, в ходе заседания получены аргументированные ответы).

Соискатель имеет 56 (397/215) опубликованных работ, в том числе по теме диссертации 31 (74/52) работу, опубликованных в рецензируемых научных изданиях — 16 (95/71) работ. В этих публикациях достаточно полно отражены основные и наиболее значимые результаты диссертационного исследования. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем работах с основными научными результатами диссертации.

#### **Наиболее значимые работы по теме диссертации:**

1. Успенский, В.Е. Хирургическая коррекция погранично расширенной восходящей аорты при протезировании двустворчатого аортального клапана / В.Е. Успенский, Э.Г. Малев, Н.Д. Гаврилюк, Б.К. Салаватов, С.А. Ермолов, Е.В. Цветкова, А.Б. Малашичева, М.Л. Гордеев // Альманах клинической медицины. — 2019. — Т. 47. — №4. — С. 299-309.

2. Kostina, A. Different NOTCH signaling in cells from calcified bicuspid and tricuspid aortic valves / A. Kostina, A. Shishkova, A. Ignatieva, O. Irtyuga, M. Bogdanova, K. Levchuk, A. Golovkin, E. Zhiduleva, V. Uspenskiy, O. Moiseeva, A. Kostareva, A. Malashicheva, G. Faggian, J. Vaage, A. Rutkovskiy // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. – 2018. – Vol. 114. – P. 211-9.

3. Гордеев, М.Л. Стенозы коронарных артерий de novo после протезирования корня аорты / М.Л. Гордеев, В.Е. Успенский, А.Н. Ибрагимов, Т.С. Щербинин, А.Ю. Баканов, И.В. Сухова, Д.А. Зверев, А.В. Наймушин // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. – 2018. – Т. 11. – С. 24-9.

4. Гордеев, М.Л. Одномоментное протезирование восходящей аорты, пластика аортального клапана и шунтирование брахиоцефальных артерий при расслоении аорты I типа по DeVakey / М.Л. Гордеев, В.Е. Успенский, Г.И. Ким, А.С. Логинова, А.Н. Ибрагимов, Т.С. Щербинин, В.С. Кучеренко, А.В. Наймушин // *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. – 2018. – Т. 13. – №1. – С. 161-4.

5. Иртыуга, О.Б. Роль гена NOTCH1 в формировании аневризмы аорты / О.Б. Иртыуга, О.А. Фрейлихман, Д.С. Кривоносов, А.Б. Малашичева, С.И. Тарновская, В.Е. Успенский, М.Л. Гордеев, О.П. Ротарь, А.А. Костарева, О.М. Моисеева // *Российский кардиологический журнал*. – 2018. – Т. 23. – №7. – С. 53-79.

6. Шломин, В.В. Гибридное лечение больных с аневризмами и расслоениями дуги и нисходящего отдела грудной аорты / В.В. Шломин, М.Л. Гордеев, Д.А. Зверев, Е.А. Шлойдо, В.Е. Успенский, Е.Д. Зверева, П.Б. Бондаренко, П.Д. Пуздряк // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2017. – Т. 23. – №4. – С. 89-97.

7. Ignatieva, E. Mechanisms of smooth muscle cell differentiation are distinctly altered in thoracic aortic aneurysms associated with bicuspid of tricuspid aortic valves / E. Ignatieva, D. Kostina, O. Irtyuga, V. Uspensky, A. Golovkin, N. Gavriliuk, O. Moiseeva, A. Kostareva, A. Malashicheva // *Frontiers in Physiology*. – 2017. – Vol. 8. – P. 536.

8. Gavriliuk, N.D. Asymmetric dimethylarginine in patients with ascending aortic aneurysms / N.D. Gavriliuk, T.A. Druzhkova, O.B. Irtyuga, A.A. Zhloba, T.F. Subbotina,

V.E. Uspenskiy, N.P. Alexeyeva, O.M. Moiseeva // *Aorta*. – 2016. – Vol. 4. – №6. – P. 219-25.

9. Гордеев, М.Л. Непосредственные результаты клапаносберегающего протезирования восходящего отдела аорты при расслоении аорты типа А и аортальной недостаточности / М.Л. Гордеев, В.Е. Успенский, Г.И. Ким, А.Н. Ибрагимов, Т.С. Щербинин, И.В. Сухова, О.Б. Иртюга, О.М. Моисеева // *Патология кровообращения и кардиохирургия*. – 2016. – Т. 20. – №2. – С. 35-43.

10. Гордеев, М.Л. Реконструктивные вмешательства на дуге аорты при хирургическом лечении аневризм и расслоений восходящей аорты / М.Л. Гордеев, В.Е. Успенский, А.Ю. Баканов, В.В. Волков, А.Н. Ибрагимов, Т.С. Щербинин, О.Б. Иртюга, А.В. Наймушин // *Патология кровообращения и кардиохирургия*. – 2016. – Т. 20. – №4. – С. 45–57.

11. Гордеев, М.Л. Хирургическое лечение аневризм восходящего отдела аорты / М.Л. Гордеев, В.Е. Успенский, А.Н. Ибрагимов, Т.С. Щербинин, А.Ю. Баканов, О.Б. Иртюга, Н.Д. Гаврилюк, О.М. Моисеева // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. – 2016. – Т. 9. – №3. – С. 42-50.

12. Kostina, A.S. NOTCH-dependent EMT is attenuated in patients with aortic aneurysm and bicuspid aortic valve / A.S. Kostina, V.E. Uspensky, O.B. Irtyuga, E.V. Ignatieva, O. Freylikhman, N.D. Gavriliuk, O.M. Moiseeva, S. Zhuk, A.A. Kostareva, A.B. Malashicheva, A. Tomilin // *Biochimica et biophysica acta (BBA) molecular basis of disease*. – 2016. – Vol. 1862. – №4. – P. 733-40.

13. Иртюга, О.Б. Роль остеопонтина и матриксной металлопротеиназы-9 в формировании аневризмы грудного отдела аорты / О.Б. Иртюга, Т.А. Дружкова, Н.Д. Гаврилюк, Д.С. Кривоносов, В.Е. Успенский, О.М. Моисеева // *Российский кардиологический журнал*. – 2015. – Т. 7. – №123. – С. 73-7.

14. Гаврилюк, Н.Д. Полиморфизмы генов матриксных металлопротеиназ 2 и 9 у пациентов с аневризмой восходящего отдела аорты / Н.Д. Гаврилюк, О.Б. Иртюга, Т.А. Дружкова, В.Е. Успенский, А.Б. Малашичева, А.А. Костарева, О.М. Моисеева // *Российский кардиологический журнал*. – 2015. – Т. 126. – №10. – С. 65-9.

15. Uspenskiy, V. Quadricuspid aortic valve combined with moderate ascending aortic dilatation. A report of four cases. / V. Uspenskiy, A. Osadchii, M. Gordeev // Aorta. – 2015. – Vol. 3. – №6. – P. 187-90.

16. Гордеев, М.Л. Операции на восходящем отделе и дуге аорты в условиях антеградной перфузии головного мозга под контролем церебральной оксиметрии / М.Л. Гордеев, В.Е. Успенский, А.Ю. Баканов, Е.Я. Малая, А.В. Наймушин // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2014. – Т. 7. – №2. – С. 64-8.

17. Костина, Д.А. Исследование функциональных свойств гладкомышечных клеток при аневризме аорты / Д.А. Костина, И.В. Воронкина, Д.В. Смагина, Н.Д. Гаврилюк, О.М. Моисеева, О.Б. Иртюга, В.Е. Успенский, А.А. Костарева, А.Б. Малашичева // Цитология. – 2013. – Т. 55. – №10. – С. 725-31.

18. Иртюга, О.Б. Механизмы формирования аневризмы восходящего отдела аорты различной этиологии / О.Б. Иртюга, Н.Д. Гаврилюк, И.В. Воронкина, В.Е. Успенский, А.Б. Малашичева, О.М. Моисеева // Российский кардиологический журнал. – 2013. – Т. 1. – №99. – С. 14-8.

19. Лунева, Е.Б. Причины формирования аневризмы грудного отдела аорты / Е.Б. Лунева, В.Е. Успенский, Л.Б. Митрофанова, М.И. Пайдимирова, А.В. Кандинский, Э.В. Земцовский // Российский кардиологический журнал. – 2013. – Т. 1. – №99. – С. 19-22.

20. Малашичева, А.Б. Способ получения культуры гладкомышечных клеток / А.Б. Малашичева, А.А. Костарева, Д.А. Зверев, Д.А. Костина, В.Е. Успенский, М.Л. Гордеев, М.Е. Урусова // Патент на изобретение RUS 2529947 05.12.2012.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

доктора медицинских наук, профессора **Барановой Елены Ивановны**, профессора кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики имени Г.Ф. Ланга, директора НИИ сердечно-сосудистых заболеваний научно-клинического исследовательского центра ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова (г. Санкт-Петербург);

доктора медицинских наук **Шматова Дмитрия Викторовича**, заместителя директора по медицинской части (кардиохирургия), руководителя Центра

кардиохирургии и интервенционной кардиологии Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова СПбГУ (г. Санкт-Петербург);

доктора медицинских наук, профессора Берштейна Леонида Львовича, профессора кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург).

В отзывах указано, что диссертационная работа В.Е. Успенского является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение крупной и актуальной для медицинской науки и сердечно-сосудистой хирургии научной проблемы, которая может быть охарактеризована, как научное достижение. Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их высокой квалификацией в области сердечно-сосудистой хирургии, большим опытом изучения различных аспектов и хирургического лечения заболеваний аорты и аортального клапана, а также наличием научных работ по проблематике, связанной с темой диссертации.

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

**разработана** новая научная идея определения подходов к хирургическому лечению несемейных несиндромных аневризм восходящей аорты с учетом вновь полученных данных об отсутствии связей отдаленных результатов плановых хирургических вмешательств на восходящей аорте с исходными этиопатогенетическими особенностями, морфологическими характеристиками грудной аорты, а также индивидуальными особенностями пациентов;

**предложено** использование определенных характеристик ближайшего послеоперационного периода (выраженность проявлений почечной недостаточности, системной воспалительной реакции, динамика массы миокарда левого желудочка) для прогнозирования течения отдаленного периода после хирургического лечения несемейных несиндромных аневризм восходящей аорты;

**доказана** прогностическая значимость исходных значений высоты корня аорты и диаметра фиброзного кольца аортального клапана для отдаленных результатов клапаносохраняющего протезирования корня и восходящего отдела аорты с реимплантацией аортального клапана;

**разработаны** новые подходы к хирургической коррекции гемодинамически значимых пороков двустворчатого аортального клапана, сочетающегося с расширением восходящей аорты, и доказаны эффективность и безопасность редукционной пластики восходящей аорты у лиц без артериальной гипертензии.

**Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:**

**доказаны** положения, расширяющие представления о проблеме клапаносберегающего протезирования корня и восходящего отдела аорты с реимплантацией аортального клапана при несиндромной несемейной аневризме восходящей аорты;

**применительно к проблематике диссертации результативно использованы** современные методы молекулярно-генетического анализа — оценка исходных уровней экспрессии ключевых генов сигнального пути Notch, нарушений NICD- и TGF- $\beta$ -активированной активации маркеров эндотелиально-мезенхимального перехода методом количественной полимеразной цепной реакции, а также поиск мутаций гена *NOTCH1* путем прямого секвенирования в сочетании со стандартными клинико-лабораторными и инструментальными методами исследования;

**раскрыто** значение снижения активности сигнального пути Notch в эндотелиальных клетках стенки восходящей аорты у лиц с аневризмой восходящей аорты и двустворчатым аортальным клапаном, что ассоциируется с неэффективным процессом эндотелиально-мезенхимального перехода;

**изложены** доказательства влияния исходного расширения фиброзного кольца аортального клапана  $>27$  мм и индекса диаметра фиброзного кольца аортального клапана  $>15$  мм/м<sup>2</sup> на рецидив аортальной регургитации после протезирования корня и восходящего отдела аорты с реимплантацией аортального клапана по поводу несиндромной несемейной аневризмы данной зоны аорты;



**изучено** ближайшее и отдаленное послеоперационное течение после протезирования двустворчатого аортального клапана, сочетающегося с расширением (45-50 мм) восходящей аорты, как изолированно, так и в сочетании с различными вариантами хирургической коррекции расширения восходящей аорты; **проведена модернизация** существующих подходов к хирургической коррекции несиндромных несемейных аневризм восходящей аорты, а также двустворчатого аортального клапана, требующего протезирования, в сочетании с расширением восходящей аорты.

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

**разработана и внедрена** хирургическая стратегия выбора объема вмешательства и профилактического протезирования различных отделов грудной аорты у лиц расширениями восходящего отдела и дуги аорты различной степени, сочетающимися с трехстворчатым и двустворчатым клапаном;

**определены** предикторы рецидива аортальной недостаточности после клапаносберегающего протезирования корня аорты с реимплантацией аортального клапана, с обоснованием отказа от сохранения аортального клапана при исходных значениях диаметра фиброзного кольца аортального клапана  $>27$  мм и индекса диаметра фиброзного кольца аортального клапана  $>15$  мм/м<sup>2</sup>;

**созданы** практические рекомендации по оптимизации хирургической тактики у пациентов с двустворчатым аортальным клапаном, требующим протезирования, в сочетании с расширением восходящей аорты (45-50 мм), учитывая вклад артериальной гипертензии в процесс редилатации аорты в отдаленные сроки после ее редукционной пластики;

**представлен** вклад структурных изменений стенки восходящей аорты в процесс ее патологического расширения у пациентов с двустворчатым и трехстворчатым аортальным клапаном, с обоснованием необходимости более углубленного изучения нарушений функционирования эндотелиальных клеток стенки аорты, обуславливающих данный патологический процесс.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила:**

результаты получены на специально отобранной и достаточной для изучения

патологии грудной аорты когорте (195 пациентов) с проведением обследования при помощи адекватных методик с учетом поставленных задач;

**теория** согласуется с опубликованными результатами диссертационного исследования;

**идея** исследования базируется на анализе современного опыта в области диагностики заболеваний грудной аорты и аортального клапана, включая его врожденные аномалии, и недостаточности сведений об этиопатогенезе несиндромных несемейных аневризм и расширений восходящей аорты, ассоциированных с трехстворчатым или бicuspidальным клапаном аорты, влиянии индивидуальных особенностей пациентов на ближайший и отдаленный период как после клапаноуносящих, так и после клапаносберегающих вмешательств, а также операций, подразумевающих различный объем коррекции патологии грудной аорте;

**использованы** полученные данные, сравнивающие авторские результаты и данные, полученные в ранее опубликованных работах;

**установлена** новизна полученных данных при сравнении с отечественными и зарубежными работами;

**использованы** современные методики сбора и обработки первичного материала.

**Личный вклад соискателя** состоит в участии на всех этапах работы, в том числе — обосновании актуальности темы, формулировании цели и разработке дизайна исследования, в получении исходных данных при обследовании и хирургическом лечении пациентов, создании базы данных и биобанка образцов восходящей аорты, обработке и интерпретации полученных результатов, в подготовке публикаций по выполненной работе в изданиях, входящих в международные реферативные базы данных, в апробации результатов исследования — представлении полученных данных на международных и отечественных конференциях; в формулировании выводов, положений и рекомендаций, значимых как для сердечно-сосудистой хирургии, так и для медицинской науки в целом.

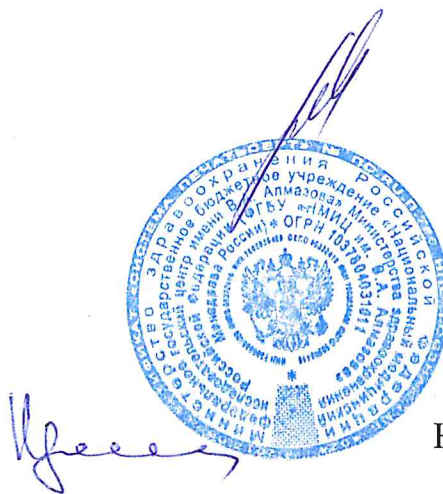
На заседании 21.12.2020 года диссертационный совет Д208.054.04 принял решение присудить Успенскому В.Е. ученую степень доктора медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 человек, из них 7 докторов наук по специальности 14.01.26 — сердечно-сосудистая хирургия, участвовавших в заседании, из 25 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за - 19, против — 0, недействительных бюллетеней — нет.

Заместитель председателя  
диссертационного совета  
Д 208.054.04  
доктор медицинских наук,  
профессор, член-корр. РАН

Конради А.О.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
Д 208.054.04  
доктор медицинских наук,  
профессор



Недошивин А.О.

Председатель комиссии  
по предварительному рассмотрению  
диссертации  
доктор медицинских наук



Лебедев Д.С.

Члены комиссии  
по предварительному рассмотрению диссертации:

доктор медицинских наук, профессор



Вавилова Т.В.

доктор медицинских наук, профессор



Немков А.С.

21.12.2020 г.