

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

доктора медицинских наук, профессора, академика Российской академии наук, Барбараш Ольги Леонидовны на диссертацию Иртюга Ольги Борисовны на тему «Клинико-патогенетические аспекты формирования аортального стеноза и расширения аорты у пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности  
3.1.20. Кардиология

### **Актуальность темы диссертационной работы**

Двустворчатый аортальный клапан является наиболее распространенным врожденным пороком сердца, который влечет за собой высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений. По данным исследований наиболее часто встречаются такие осложнения, как аортальный стеноз и расширение аорты.

Поэтому представляется крайне актуальной проблема изучения аспектов формирования аортального стеноза и расширения аорты у пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном (БАК), особенно в связи с возможными серьезными осложнениями, которые может повлечь неправильная или несвоевременная диагностика данных состояний.

В этой связи диссертационная работа Иртюга О.Б., посвященная проблеме формирования аортального стеноза и расширения аорты у пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном, является своевременной научной работой, которая позволит разработать грамотную программу для диагностики пациентов с БАК для оценки риска развития аортального стеноза и/или дилатации аорты.

### **Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций**

Несомненную научную новизну представляет доказанная в диссертационной работе прогностическая значимость маркеров кальцификации и воспаления в формировании аортального стеноза и дилатации восходящего

отдела аорты, а также показанные изменения сигнального пути остеопротегерин/RANKL/RANK и фетуина-А, которые возникают при формировании аортального стеноза.

В диссертационной работе Иртюга О.Б. приведены результаты, согласно которым выявлены новые варианты неопределённой значимости в гене NOTCH1 у пациентов с аортальным стенозом и дилатацией восходящего отдела аорты, которые могут вносить вклад в патогенез заболеваний аорты и аортального клапана.

Достоверность научных положений и выводов, сформулированных в диссертационной работе, подтверждаются как достаточным объемом исследования, так и использованным комплексным методологическим подходом, обеспеченным широким арсеналом средств современного, клинического и лабораторно-инструментального обследований, а также статистического анализа. Полученные новые данные о высокой значимости бicuspidального аортального клапана в формировании сочетанной патологии аорты и аортального клапана – дилатации восходящего отдела аорты и аортального стеноза – критически интерпретированы, обсуждены и обработаны адекватными статистическими методами. В представленном дизайне отражены все этапы проведенной исследовательской работы.

### **Оценка практической значимости результатов**

Полученные результаты и выдвинутые автором диссертации положения имеют непосредственное значение для практической медицины. Практическая значимость несомненна ввиду того, что полученные данные представляют собой направления совершенствования оказания медицинской помощи пациентам с бicuspidальным аортальным клапаном в предупреждении риска формирования дилатации восходящего отдела аорты и аортального стеноза.

Стоит отметить, что с учетом важных выводов, полученных в исследовании, в разделе практических рекомендаций предложено использование разработанных калькуляторов риска и предиктивных шкал для

уточнения риска развития аортального стеноза и дилатации восходящего отдела аорты у пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном.

Для практического здравоохранения также важным является и предложение диссертанта осуществление контроля модифицируемых факторов риска, таких как артериальное давление, функция почек, дислипидемия, у пациентов с аортальным стенозом и/или дилатацией восходящего отдела аорты, независимо от типа аортального клапана.

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

Обоснованность и достоверность полученных в ходе исследования результатов не вызывает сомнений, базируется на адекватно поставленных цели и задачах, достаточном объеме наблюдений, применении современных методов инструментальной и лабораторной диагностики, высоком научно-методическом уровне статистического анализа.

Целью диссертационного исследования явилось выявление клинико-патогенетические особенности формирования аортального стеноза и/или расширения восходящего отдела аорты в зависимости от типа аортального клапана для разработки персонализированного подхода к ведению пациентов. В соответствии с целью Иртюга О.Б. грамотно сформулированы задачи исследования. Методологический подход представляется грамотным для решения поставленных задач.

Работа проведена на высоком методическом уровне с исследованием трансторакальных эхокардиографических параметров и лабораторным анализом. Статистическая обработка полученных данных представляется грамотной и законченной.

Результаты исследования, полученные диссертантом, проанализированы в полной мере, представлены в работе последовательно. Основные научные положения, выносимые на защиту, способствуют раскрытию содержания диссертационной работы и полностью излагают содержание поставленных

задач. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из полученных результатов.

### **Содержание диссертации, ее завершенность и структура**

Диссертационная работа построена по традиционному плану и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, четырех глав, посвященных результатам собственных исследований, их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы и списка литературы.

Список литературы содержит 472 научные работы, из которых 460 на иностранных языках. Иллюстративный материал включает 38 таблиц и 117 рисунков. Текст работы размещен на 302 страницах машинописного текста.

Во введении обоснована актуальность выбранной темы исследования, четко сформулирована цель, представлены задачи для ее реализации и положения, выносимые на защиту, отражены научная новизна, теоретическая и практическая значимость.

Обзор литературы в достаточной мере охватывает различные аспекты изучаемой темы. Резюмируя приведенные данные, автор подчеркивает, что несмотря на достаточное количество исследований проблемы бicuspidального аортального клапана, его влияние на развитие дилатации восходящего отдела аорты (ДВОА) и АС по-прежнему противоречивы.

Глава «Материалы и методы» содержит общую характеристику групп исследования. Диссертационную работу положительно характеризует рациональный дизайн, а также четко сформулированные критерии включения и невключения в исследование. Описаны применяемые методы исследования и средства обработки данных.

Результаты собственных исследований представлены в четырех главах и представляют детальное описание полученных автором собственных данных, выявленных взаимосвязей и тенденций.

В третьей главе представлены данные о распространенности и клинико-демографической характеристике пациентов с бicuspidальным

аортальным клапаном, описан анализ факторов риска, рассмотрены причины формирования аортального стеноза и дилатации аорты в исследуемой группе пациентов.

Четвертая глава содержит подробное описание и анализ клинического значения биомаркеров кальцификации и воспаления при аортальном стенозе и дилатации аорты при разных типах аортального клапана, на основе чего был сделан важный вывод о высокой значимости данных процессов для формирования сочетанной патологии данных состояний.

В пятой главе приведены результаты многофакторного анализа различных аспектов прогнозирования риска дилатации аорты и развития аортального стеноза у пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном. Это позволило автору работы предложить практические рекомендации по использованию предиктивных шкал в реальной клинической практике.

Шестая глава посвящена объемному описанию части исследовательской работы по секвенированию гена *NOTCH1*, в рамках которой были выявлены новые редкие варианты неопределенной значимости в генах и показан протективный эффект одного из них в отношении аортального стеноза.

Материал изложен последовательно, понятно и хорошо воспринимается при чтении. Текст диссертации иллюстрирован достаточным количеством таблиц, содержащих статистически обработанные данные, и рисунков. Каждая глава заканчивается промежуточным резюме, облегчающим восприятие материала.

В Обсуждении обобщены и интерпретированы основные результаты исследования. Собственные данные и их трактовка сопоставлены с литературными данными и обсуждены в контексте отечественных и зарубежных исследований.

Положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации научно обоснованы, соответствуют цели и задачам исследования. Диссертация и автореферат оформлены в соответствии с

требованиями государственного стандарта. Автореферат полностью отражает содержание диссертационного исследования.

Автором опубликовано 67 печатных работ, из них 15 статей – в англоязычных журналах, входящих в международные реферативные системы цитирования и базы данных: Scopus и/или Web of Science и 23 статьи – в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, утвержденных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

В целом оценка диссертационной работы Иртюга О.Б. на тему «Клинико-патогенетические аспекты формирования аортального стеноза и расширения аорты у пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном» положительная, принципиальных замечаний не имеется.

В рамках научной дискуссии считаю возможным задать вопросы:

Какие Вы видите перспективы использования терапевтических подходов к профилактике развития и прогрессирования аортального стеноза и дилатации аорты у пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном?

Обозначьте фенотип пациента при отсутствии признаков бicuspidального аортального клапана, требующего оценку риска развития аортального стеноза с использованием гуморальных маркеров (остеопротегерина, фетуина, sRANKL).

### **Заключение**

Диссертация Иртюга Ольги Борисовны «Клинико-патогенетические аспекты формирования аортального стеноза и расширения аорты у пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном», представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.20 – кардиология является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной проблемы в области кардиологии – определена роль бicuspidального аортального клапана в развитии аортального стеноза и дилатации восходящей аорты. По объему выполненных исследований, научной новизне, теоретической и практической

значимости результатов диссертационная работа соответствует требованиям п.9-14 «Положение о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013г. (в ред. Постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 № 748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 № 1168, от 20.03.2021 № 426, от 11.09.2021 № 1539, от 26.09.2022 № 1690, от 26.01.2023 № 101, от 18.03.2023 № 415, № 1786 от 26.10.2023), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 3.1.20. Кардиология.

Официальный оппонент:

Директор федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Министерства науки и высшего образования Российской Федерации доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

Барбараш Ольга Леонидовна

Ученый секретарь федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Министерства науки и высшего образования Российской Федерации кандидат медицинских наук



Казачек Яна Владимировна

23.01.2024г.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации («НИИ КПССЗ» Минобрнауки России), 650002, г.Кемерово, Сосновый бульвар, 6, телефон: +7 (3842) 643308, email: [reception@kemcardio.ru](mailto:reception@kemcardio.ru), сайт: [www.kemcardio.ru](http://www.kemcardio.ru)