



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ  
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
**«НАЦИОНАЛЬНЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ЦЕНТР СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ  
имени А.Н. Бакулева»**  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
(ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России)  
121552, г. Москва, Рублевское шоссе, 135  
ИНН/КПП 7706137673/770601001  
ОГРН 1027739402437  
Тел.: (495) 414-77-02, (495) 414-78-45  
e-mail: sekretariat@bakulev.ru  
[www.bakulev.ru](http://www.bakulev.ru)

\_\_\_\_\_ № \_\_\_\_\_

На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Федерального  
государственного бюджетного  
учреждения «Национальный  
медицинский исследовательский  
центр сердечно-сосудистой хирургии  
имени А.Н. Бакулева» Министерства  
здравоохранения Российской  
Федерации доктор медицинских наук,  
профессор, академик РАН



Е.З. Голухова

« 17 » сентября 2024 год

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федеральное Государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н.Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу Иртюга Ольги Борисовны на тему «Клинико-патогенетические аспекты формирования аортального стеноза и расширения аорты у пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном», представленную к защите на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.20. – «Кардиология».

### Актуальность темы диссертационной работы

Заболевания аортального клапана являются одной из наиболее распространенных причин хирургического лечения пороков клапанов сердца, а двустворчатый аортальный клапан, в свою очередь, наиболее часто обуславливает формирование порока. Распространенность порока, высокая частота внезапной смерти и инвалидизации населения ставят вопросы изучения формирования порока в разряд наиболее актуальных на сегодняшний день, соответственно, и актуальность представленной диссертационной работы не вызывает сомнения.

актуальность представленной диссертационной работы не вызывает сомнения. Двустворчатый аортальный клапан (ДАК) - один из самых распространенных врожденных пороков сердца, и наиболее частыми его сердечно-сосудистыми осложнениями являются аортальный стеноз (АС) и расширение аорты. Тем не менее, несмотря на распространённость и достаточно широкую изученность данного ВПС, его влияние на развитие АС и дилатации восходящего отдела аорты (ДВОА) является предметом дискуссий. Внедрение новых вариантов коррекции порока, использование новых протезов клапанов сердца требует решения данной проблемы. В этой связи изучение патогенетических механизмов развития АС и расширения аорты при ДАК, в том числе с применением методов генетического тестирования, представляет большой интерес как с позиции фундаментальной медицины, так и с точки зрения практического здравоохранения.

**Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Представленная диссертационная работа имеет неоспоримую научную новизну, так как по результатам исследования впервые выявлены два новых варианта неопределённой значимости в гене NOTCH1 (E1305K и D1267N) у пациентов с АС, а также новый вариант неопределённой значимости S2449R у пациентов с ДВОА, которые могут вносить вклад в патогенез заболеваний аорты и аортального клапана. Также при выполнении секвенирования нового поколения впервые выявлены редкие варианты неопределённой значимости в генах Notch сигнального пути, ассоциированные с сочетанием АС и ДВОА у пациентов с ДАК. Кроме того, впервые показана протективная роль rs3812603 в отношении АС вне зависимости от морфологии аортального клапана.

В диссертационной работе Иртюга О.Б. было доказано, что наличие ДАК повышает риск развития АС в 5 раз, а сочетанной патологии (АС и ДВОА) – в 13 раз. Кроме того, показана низкая выявляемость ДАК и инфекционного эндокардита (ИЭ) у пациентов с АС на дооперационном этапе.

В результате ряда проведённых генетических тестирований было доказано влияние маркеров кальцификации и воспаления на развитие АС и ДВОА. Так, выявлены изменения сигнального пути остеопротегерин/RANKL/RANK и фетуина-А при формировании аортального стеноза, а также определены пороговые значения остеопротегерина, sRANKL, фетуина-А, повышающие риск развития АС.

### **Научно-практическая значимость полученных результатов**

Результаты представленной работы имеют высокую как теоретическую, так и практическую значимость. Установлено, что пациенты с ДАК относятся к группе высокого риска формирования сочетанной патологии аорты и аортального клапана (АС и ДВОА). В связи с этим продемонстрирована важность наблюдения за диаметром аорты у пациентов с АС в рамках диспансерного наблюдения, что определяет спектр необходимых визуализирующих методов исследования у данной когорты.

Также в результате включения в работу возможностей генетического тестирования было выявлено, что использование матриксных металлопротеиназ 2 и 9 типов с целью определения риска развития АС и ДВОА обладает низкой специфичностью и чувствительностью, что с точки зрения практической значимости не позволяет отнести данные маркёры к вероятным предикторам развития указанных патологий. С другой стороны, определена перспектива проведения генетического скрининга генов Notch сигнального пути (NOTCH1, DTX4, DTX1, DVL2, DTX3L, DVL3) для прогнозирования риска развития АС и ДВОА у пациентов с ДАК.

Помимо этого, выявленные в результате проведённого исследования патогенетические особенности развития аневризмы аорты и АС у пациентов с ДАК могут послужить основой для развития представлений о таргетной терапии данных патологий путём воздействия на систему остеопротегерин/ RANKL/RANK и фетуин-А, что также несёт значимый вклад в практическую значимость работы.

## **Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций**

Высокая степень достоверности результатов, выводов и практических рекомендаций обусловлена логичным построением дизайна научной работы, достаточным объёмом фактического материала, выбором современных методов исследования и статистической обработки полученных данных. В целом, описание этапов диссертационного исследования и изложение его результатов соответствуют современным правилам представления результатов научного исследования. Выводы и практические рекомендации хорошо обоснованы, строго соответствуют содержанию работы и логично вытекают из полученных и анализированных результатов.

Основные положения научного исследования обсуждены на различных конференциях и конгрессах. По теме диссертации 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.

### **Рекомендации и выводы по использованию диссертационной работы**

Результаты, полученные автором в ходе исследования, целесообразно использовать в работе врачей кардиологов и терапевтов с целью оценки риска развития патологий аорты и аортального клапана у пациентов с двустворчатым аортальным клапаном. Раннее выявление тенденций к развитию осложнений позволит предупредить сердечно-сосудистые события крайне высокого риска в данной популяции. Сформулированные теоретические положения об особенностях течения аортального стеноза и дилатации аорты у пациентов с двустворчатым аортальным клапаном рекомендуется также использовать в



педагогическом процессе при чтении лекций и проведения практических занятий по кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии для обучения студентов, клинических ординаторов, врачей и слушателей факультетов последипломного образования. В настоящее время материалы данной работы включены в образовательную деятельность кафедры кардиологии (обучение клинических ординаторов, аспирантов, врачей в рамках постдипломного образования) и в лечебную работу кардиологических отделений ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. Также результаты внедрены в учебный процесс кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. академика Г. Ф. Ланга федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

#### **Личный вклад автора**

Автор лично участвовала на всех этапах выполнения работы, формулировала цели и задачи, разрабатывала и планировала этапы настоящего исследования, определяла особенности формирования групп. Разработка анкет, формирование базы данных, создание алгоритма обследования пациентов, отбор пациентов и их дальнейшее включение в исследование, анкетирование, физикальный осмотр, дальнейшее наблюдение проводились автором. Публикация основных результатов исследования, научное обоснование, анализ и обобщение полученных результатов, написание, оформление диссертации и автореферата также проводились лично автором.

#### **Оценка структуры и содержания диссертации**

Диссертационная работа Иртыга О.Б. выполнена в традиционном стиле и содержит обзор литературы, материал и методы, собственные результаты, обсуждение полученных результатов, выводы и практические рекомендации.

Диссертация изложена на 302 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материала и методов, результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, перспективах дальнейшей разработки темы, списка сокращений, списка литературы, включающего 472 наименования, в том числе 460 иностранных источников. Работа иллюстрирована 38 таблицами и 117 рисунками, облегчающими восприятие материала.

Название работы хорошо отражает суть диссертации. В разделе «Введение» автором достаточно убедительно обосновывается актуальность представленной работы. Цель диссертации исследования сформулирована чётко, задачи конкретны и полностью соответствуют цели изучения. Научная новизна, теоретическая и практическая значимость диссертации сформулированы правильно и отражают отличительные особенности выполненной работы.

В главе «Обзор литературы» представлены современные аспекты исследуемого вопроса.

В главе «Материалы и методы» достаточно подробно изложены критерии отбора и методы обследования пациентов, использованные методы ультразвуковой диагностики, лабораторные методы исследования, генетического анализа, а также методики статистического анализа.

В главе «Результаты и обсуждение» подробно представлено описание полученных результатов, которые наглядно проиллюстрированы таблицами и рисунками, приведён обобщённый анализ полученных данных, а также сравнение результатов проведённого исследования с данными литературы. Полученный материал кратко представлен в заключении работы.

Выводы диссертации сформулированы грамотно, соответствуют цели и задачам исследования, надлежащим образом подтверждены результатами выполненной диссертационной работы. Практические рекомендации логично завершают результаты диссертации.

Автореферат надлежащим образом отражает основные положения диссертационного исследования и оформлен в соответствии с требованиями

Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации. Содержание автореферата и печатных работ соответствует материалам диссертации.

При анализе диссертационной работы Иртюга О.Б. существенных недостатков как по научному содержанию, так и по тексту, способных повлиять на оценку качества работы, не обнаружено.

### **Замечания и вопросы по диссертационной работе**

Диссертация заслуживает положительной оценки, подготовлена на должном научном и методическом уровне. Все поставленные задачи решены, цель исследования достигнута, представленные результаты соответствуют выводам, практическим рекомендациям работы, а также положениям, выносимым на защиту. Принципиальных замечаний по диссертации и автореферату нет.

### **Заключение**

Диссертационная работа Иртюга Ольги Борисовны на тему: «Клинико-патогенетические аспекты формирования аортального стеноза и расширения аорты у пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном», представленная на соискание учёной степени доктора медицинских наук, выполненная под руководством научного консультанта доктора медицинских наук, профессора Моисеевой О.М., является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной проблемы современной кардиологии – оценке риска развития патологии аорты и порока двустворчатого аортального клапана и предупреждению развития тяжёлых сердечно-сосудистых осложнений у пациентов данной группы.

По актуальности, научной новизне, проведённому объёму исследования и полученным выводам работа соответствует всем требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, согласно пункту 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 с



изменениями и дополнениями от 18 марта 2023 года № 415, а сама автор, Иртюга Ольга Борисовна, заслуживает присуждения учёной степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.20. «Кардиология».

Отзыв подготовлен заведующим отделением реконструктивной хирургии и корня аорты ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, д.м.н. Мироненко Владимиром Александровичем.

Настоящий отзыв обсуждён и одобрен на конференции отделения реконструктивной хирургии и корня аорты Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 1 от 16.01.2024 г.

Заведующий отделением реконструктивной хирургии и корня аорты ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, д.м.н. (3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия ранее 14.01.26)

В.А. Мироненко

Подпись доктора медицинских наук Мироненко В.А. заверяю

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, д.м.н.

Н.О. Сокольская



Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
121552, г.Москва, Рублевское шоссе, д.135  
Телефон +7 (495) 414-77-02, e-mail: info@bakulev.ru

17.01. 2024 год