

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Иртюга О.Б.

«КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ АОРТАЛЬНОГО  
СТЕНОЗА И РАСШИРЕНИЯ АОРТЫ У ПАЦИЕНТОВ С БИКУСПИДАЛЬНЫМ  
АОРТАЛЬНЫМ КЛАПАНОМ»

на соискание учёной степени доктора медицинских наук  
по специальности 3.1.20. Кардиология

Актуальность темы работы обусловлена наибольшей распространённостью в популяции бicuspidального аортального клапана (БАК) среди врождённых пороков сердца (ВПС), его прогностической значимостью в отношении развития острых сосудистых событий и летальности.

Все методы исследования, использовавшиеся в работе, соответствовали своим функциональным задачам и возможностям с целью обеспечения репрезентативности результатов. Объём выборки, на которой проводилось исследование, является достаточным для обеспечения достоверности и значимости полученных результатов.

Основные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в работе, научно обоснованы и аргументированы. В своём исследовании автор опирается на фундаментальные и прикладные труды отечественных и зарубежных учёных, соблюдая принципы научной преемственности с предшествующими работами по данной проблематике, согласованности полученных в исследовании результатов с основными теоретическими положениями, а также комплексности и системности.

Работа несёт неоспоримую научную новизну, так как по результатам исследования впервые выявлены два новых варианта неопределённой значимости в гене *NOTCH1* (E1305K и D1267N) у пациентов с аортальным стенозом (АС), а также новый вариант неопределённой значимости S2449R у пациентов с дилатацией восходящего отдела аорты (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 БАК. Кроме того, впервые показана протективная роль rs3812603 в отношении АС вне зависимости от морфологии аортального клапана.

Результаты работы продемонстрировали, что БАК ассоциирован с повышением частоты развития АС в 5 раз, сочетанной патологии аортального стеноза и дилатации

восходящего отдела аорты в 13 раз, а у пациентов с ДВОА ассоциируется с более значимой дилатацией аорты. Также определены важные прогностические признаки развития АС и ДВОА и изучена их значимость влияния на развитие данных патологий. Так, такие модифицируемые и немодифицируемые факторы риска, как курение, артериальная гипертензия и снижение фетуина-А позволяет прогнозировать риск развития ДВОА у пациентов с БАК и АС на 78,9%. А такая совокупность предикторов, как пол, креатинин, общий холестерин, аортальная недостаточность, остеопротегерин и sRANKL позволяет прогнозировать риск развития АС у пациентов с БАК и ДВОА на 85,6%.

Соискателем установлено, что определение концентрации остеопротегерина, sRANKL, фетуина-А в сыворотке крови целесообразно исследовать в качестве дополнительных предикторов у пациентов старше 40 лет для оценки риска развития АС, независимо от наличия или отсутствия БАК, с пороговыми значениями остеопротегерина выше 7,9 пмоль/л, sRANKL выше 0,58 пмоль/л, фетуин-А ниже 274 мкг/мл. А определение концентрации матриксных металлопротеиназ 2 типа и матриксных металлопротеиназ 9 типа в сыворотке крови у пациентов с АС и/или ДВОА не рекомендуется из-за низкой специфичности и чувствительности, независимо от морфологии аортального клапана.

Результаты диссертационного исследования достаточно апробированы на различных научно-практических конференциях, представлены в 67 научных публикациях, из них 15 статей в англоязычных журналах, входящих в международные реферативные системы цитирования и базы данных: Scopus и/или Web of Science, 23 статьи в журналах, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных изданий, утвержденных Высшей аттестационной Комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Результаты исследования имеют значимый практический характер. Сформулированные автором рекомендации и положения важны для врачебной практики и логично вытекают из исследования, понятны и применимы практическими врачами. Указанная область исследования и материалы автореферата полностью соответствуют формуле специальности 3.1.20. Кардиология.

Автореферат изложен понятным языком, иллюстрирован качественными рисунками и таблицами.

Принципиальных замечаний, которые бы снижали научную или практическую ценность автореферата, не выявлено.

Считаю, что работа Иртюга Ольги Борисовны «Клинико-патологические аспекты формирования аортального стеноза и расширения аорты у пациентов с

