

## ВІДГУК

офіційного опонента, завідувача кафедри внутрішньої медицини №2 з професійними хворобами Української медичної стоматологічної академії МОЗ України, доктора медичних наук, професора Катеренчука Івана Петровича на дисертаційну роботу Куті Інни Миколаївна на тему: «Патогенетичне та прогностичне значення васкулоендотеліального фактора росту–А при гострому інфаркті міокарда з елевацією сегменту ST», яка представлена до спеціалізованої вченої ради ДФ 64.000.002у ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» для захисту на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» спеціалізація «Кардіологія»

**Актуальність теми.** Дисертаційна робота Куті І.М. присвячена вирішенню актуального питання кардіології, а саме, пошуку біомаркерів, що дозволяють виділити групу пацієнтів високого ризику серед хворих на гострий інфаркт міокарда (ГІМ). Не менш актуальне значення має індивідуалізований підхід до призначення терапії на основі вивчення генетичних особливостей індивідуума.

Значна увага приділялась ролі росткових факторів та поліморфних варіантів генів, що кодують синтез відповідних біомаркерів. Ключовим ростковим фактором та регулятором ангиогенезу є васкулоендотеліальний фактор росту А (ВЕФР-А). Основним тригером для синтезу ВЕФР-А є гіпоксія та ішемія. Даний біомаркер сприяє розвитку колатералей шляхом підвищення судинної проникності, стимуляції експресії ендотеліальних клітин, їх проліферації та міграції, інгібування апоптозу, що призводить до прискорення репарації після травми та зменшення зони пошкодження.

Згідно з існуючими літературними даними, у хворих на ГІМ спостерігається підвищена концентрація ВЕФР-А у порівнянні зі здоровими людьми, що свідчить про активацію процесів ангиогенезу.

Також існують дослідження серед пацієнтів з ГІМ, в яких було продемонстровано, що знижений рівень ВЕФР-А є предиктором несприятливого перебігу післяінфарктного періоду.

У численних дослідженнях доведено, що циркулюючі рівні ВЕФР-А демонструють виражену варіабельність між людьми, що залежить від генетичних особливостей індивідуума. Було показано, що поліморфізм G634C (rs 2010963) гена ВЕФР-А впливає на рівень та швидкість секреції біомаркера, а саме носії алелю С мають більш низьку концентрацію досліджуваного цитокіна в сироватці крові та показано асоціацію з вищим ризиком розвитку ішемічної хвороби серця, серцевої недостатності, ризиком виникнення гострого інфаркту міокарда (ГІМ) у пацієнтів з цукровим діабетом (ЦД) 2 типу та прогресуванням серцевої недостатності.

Відомо, що головну роль у підвищенні ефективності лікування пацієнтів з ГІМ відіграє сучасна подвійна антитромбоцитарна терапія (ПАТТ). Вона є основою консервативного лікування хворих, особливо протягом першого року після реваскуляризації міокарда. Практичний інтерес становить виявлення комплексу генетичних факторів, що дозволяють прогнозувати ймовірність розвитку несприятливих подій, необхідних для проведення ефективних заходів, спрямованих на оптимізацію лікування хворих на ГІМeST.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами** Робота виконувалася відповідно до основного плану науково-дослідних робіт ДУ «Національний Інститут терапії ім. Л.Т.Малої НАМН України», м. Харкова відділу профілактики та лікування невідкладних станів яка є фрагментом НДР «Вивчити біохімічні, генетичні механізми реперфузійного пошкодження міокарда та оцінити кардіопротекторний ефект антитромбоцитарної терапії при гострому інфаркті міокарда» (№ держ. реєстрації 0117U003028), в якій здобувач була співвиконавцем та її власне дослідження стало фрагментом даної науково-дослідної роботи.

**Ступінь обґрунтованості і вірогідності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації.** В основу виконаної дисертаційної роботи Куті І.М. покладені достатні за кількістю для отримання достовірних

результатів данні обстеження 135 хворих на ГІМеСТ. Оцінка стану хворих проводилася через 6 місяців і 1 рік спостереження. Дослідження ґрунтувалося на системній оцінці сучасних клінічних, лабораторних та інструментальних даних щодо стратифікації ризику несприятливого перебігу ГІМ, як у ранній, так і у віддалений періоди захворювання, що у свою чергу сприяло призначенню адекватної терапії.

Робота має обґрунтований дизайн – виконана як проспективне дослідження, тривалість спостереження достатня для оцінки прогнозу. Порівняння груп за параметрами, що досліджувались, проводилось при співставимості цих груп за іншими ознаками. При виконанні роботи використані сучасні методи діагностики та лікування. Автором використано сучасні статистичні методи аналізу даних. Все це обумовлює якість представленого дослідження.

Автором вперше проведено співставлення ефектів клопідогрелю та тикагрелору залежно від генетичних особливостей хворих на гострий інфаркт міокарда. Продемонстровано переваги тикагрелору у носіїв поліморфного гена ВЕФР-А у хворих на ГІМ.

Одержані результати дисертаційної роботи Куті І.М. нові, актуальні, науково обґрунтовані, достовірні та мають значну практичність цінність.

Проведене дослідження повністю відповідає поставленій меті та завданням, висновки та практичні рекомендації є логічним завершенням отриманих результатів. Автором представлені відомості про апробацію отриманих результатів на зарубіжних та вітчизняних наукових конгресах і конференціях, впровадження в практику закладів охорони здоров'я, наукових установ, що свідчить про високий рівень обґрунтованості положень виконаного дослідження.

**Оцінка змісту та оформлення роботи.** Дисертаційна робота викладена українською мовою на 149 сторінках машинопису і складається зі вступу, аналітичного огляду літератури, розділу опису матеріалів та методів дослідження, 7 розділів власних досліджень, аналізу та обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій. Список літератури містить 133 джерел, з

яких 107 - латиницею, 26 - кирилицею. Ілюстрації складають 24 таблиць та 11 рисунків.

Дисертація побудована за загальноприйнятим планом. Вступ присвячений розкриттю актуальності вибраного наукового напрямку, обґрунтовує доцільність проведення дослідження, чітко формулює мету та завдання дисертаційної роботи, методичні підходи для виконання досліджень, вказує новизну та практичні значення результатів, описує особистий внесок здобувача, апробацію та впровадження у практику результатів дослідження, доповіді та публікації по результатам дисертаційної роботи.

У першому розділі, який є оглядом літератури, дисертантка проводить аналіз літературних джерел у яких висвітлені сучасні дані про роль біомаркерів та генетичних особливостей у прогнозуванні несприятливого перебігу гострого інфаркту міокарда, а також аналізує інформацію про призначення зазначеній групі пацієнтів антиагрегантних препаратів. Літературний огляд сприймається як єдиний узагальнюючий результат. Огляд літератури має чіткий лаконічний підхід та представляє науково обґрунтоване дослідження обраних маркерів в генезі ГІМ. Дисертантка проводить аналіз літературних джерел, що дозволяє їй виявити основні закономірності змін рівня васкулоендотеліального фактора росту – А при ГІМ та поліморфізму його гена.

Розділ другий «Матеріал і методи дослідження» присвячений описанню досліджуваних груп хворих та їх характеристики. В основу клінічної частини дослідження було покладено аналіз результатів діагностики, лікування та спостереження за 135 хворих ГІМеСТ. Розділ починається з опису дизайну роботи, принципів формування груп досліджуваних. Чітко описані критерії включення/виключення, оцінки результатів, які повністю відповідають меті та завданням дослідження. Методи дослідження, залучені авторкою, сучасні, дозволяють провести всебічне обстеження хворих. Кількість пацієнтів та наявність груп порівняння, дозволяє стверджувати, що методологія побудови дизайну правильна.

В розділах власних спостережень 3-6 дисертанткою на фактичному матеріалі проаналізована прогностична значимість ВЕФР-А у найближчому та віддаленому періодах, асоціацію з несприятливим перебігом післяінфарктного періоду поліморфізму G634C гена ВЕФР-А. Для підвищення чутливості та специфічності прогнозування ускладнень та розвитку серцево-судинних подій у післяінфарктний хворих побудовані прогностичні моделі до яких увійшли, окрім рівня ВЕФР-А інші клініко-біохімічні показники. Проведено дослідження стосовно розповсюдженості поліморфізму G634C гена ВЕФР-А у хворих на ГІМ. Встановлено асоціацію наявності поліморфізму в зазначеному гені з несприятливим перебігом хвороби у віддаленому періоді. Визначені предиктори, що можуть впливати на перебіг хвороби. Дисертантом досліджена антиагрегантна терапія, показана перевага призначення тикагрелору пацієнтів високого ризику, а саме носіям алелю С (GC\CC). Тоді як, у носіїв GG генотипу і тикагрелор, і клопідогрель є однаково ефективними, що має важливе соціально-економічне значення.

У окремому розділі наведено аналіз і узагальнення отриманих результатів дослідження, що відображують суть роботи та дозволяють оцінити повноту виконання поставлених завдань. У розділі сконцентровані найбільш важливі положення дисертації.

Висновки і практичні рекомендації повністю відповідають отриманим результатам, меті та завданням дисертаційної роботи. Вони обґрунтовані, мають теоретичне та практичне значення. На підставі проведених досліджень розроблені практичні рекомендації щодо виділення хворих високого ризику несприятливого перебігу гострого інфаркта міокарда та персоніфікованого підходу в терапії.

Порушення академічної доброчесності не виявлено.

Список літератури містить 133 джерел, з яких 107 - латиницею, 26 - кирилицею. Ілюстрації складають 24 таблиць та 11 рисунків. Дисертація за змістом, логікою викладу і оформленням не викликає зауважень.

Дисертація написана грамотною українською мовою, сприймається вільно і легко. Ілюстрації і таблиці доречні і вдало доповнюють текст, покращуючи його сприйняття.

Дисертаційна робота Куті І. М. виконана в ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» (науковий керівник - д.мед.н., проф. Копиця М.П.) є закінченою самостійною науково-дослідною працею, в якій на основі проведених автором досліджень визначено патогенетичне і прогностичне значення васкулоендотеліального фактору росту – А та поліморфізму його гена G634C. Теоретично і практично обґрунтована доцільність визначення рівня ВЕФР-А на 5-7 день хвороби і виявлення поліморфних генотипів G634C гена ВЕФР-А, що дозволить на ранніх етапах прогнозувати появу несприятливих кардіоваскулярних ускладнень.

#### **Наукова новизна та практичне значення результатів дослідження.**

Доповнені дані про участь ВЕФР-А та поліморфізму його гена в патогенезі ГІМеСТ.

Уперше досліджено поліморфізм G634C (rs 2010963) гена ВЕФР-А та динаміку змін рівня ВЕФР-А у сироватці крові протягом року спостереження при порівнянні ПАТТ у пацієнтів з ГІМеСТ.

Визначено прогностичну роль ВЕФР-А в несприятливому перебігу ГІМеСТ в віддаленому періоді. Побудовано прогностичну модель, що достовірно підвищує вірогідність прогнозування несприятливого перебігу протягом року спостереження. Чутливість моделі склала 80 %, специфічність – 73,8 %.

Наукова новизна дисертаційної роботи полягає у тому, що вивчена частота зустрічаємості поліморфізму G634C (rs 2010963) гена ВЕФР-А у хворих на ГІМеСТ, встановлено асоціацію між рівнем ВЕФР-А та носіями поліморфних генотипів. Досліджено, що носії алелю С (GC+CC) є групою високого ризику та мають достовірно більше накопичення кінцевих точок протягом року після події.

Розширено наукові дані щодо прогностичної ролі ВЕФР-А на перебіг післяінфарктного періоду, рівень ВЕФР-А був достовірно вищим у носіїв генотипу GG в порівнянні з GC+CC генотипами. Також, носії генотипу GG гена ВЕФР-А мали

нижчу кумуляцію комбінованої кінцевої точки в порівнянні з GC+CC генотипами через 6 місяців спостереження.

Отримано нові дані, які дозволяють оптимізувати антиагрегантну терапію у хворих ПМєST. Встановлено, що хворим, які є носіями генотипу 634GC+634CC, призначення тикагрелору в порівнянні з клопідогрелем в рамках стандартної терапії ефективно покращує перебіг післяінфарктного періоду, зменшує частоту розвитку несприятливих подій

Наукова новизна роботи підтверджена деклараційними державними патентами України на корисну модель: «Спосіб прогнозування розвитку серцевої недостатності у хворих на гострий інфаркт міокарда з підйомом сегмента ST.» (№ 132218 МПК: (2018.01), A61B 10/00, C12Q 1/68 (2018.01), G01N 33/48 (2006.01)., публікація відомостей 11.02.2019 р. Бюл. № 3); «Спосіб терапії на підставі генетичних особливостей хворого при гострому інфаркті міокарда з елевацією сегмента ST після ЧКВ» (Патент № 143779 від 10.08.2020, бюл 15. МПК (2006), G01N33/50 (2006.01), A61K 31/00 A61P 9/00.

Основні результати проведеного дослідження впроваджено в практичну роботу відділення реанімації та інтенсивної терапії ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» (м. Харків), КНП ЛОР «Львівський обласний центр радіаційного захисту населення (м.Львів), КНП «Тернопільська університетська лікарня Тернопільської обласної ради (м. Тернопіль), КЗ «Чернівецький обласний кардіологічний диспансер» у кардіологічному відділенні (м. Чернівці), Хмельницький обласний клінічний кардіодиспансер (м.Хмельницький), що підтверджено відповідними актами впровадження.

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність і новизна, повнота їх викладу в опублікованих працях.** Наведені наукові результати, висновки і практичні рекомендації дисертаційної роботи Куті І.М. відповідають меті та поставленим завданням, підкріплені достатнім об'ємом клінічних, інструментальних і лабораторних методів дослідження. Результати дослідження мають переконливе

обґрунтування їх теоретичної важливості та доцільність використання в практичній медицині. Ауково-практична цінність роботи не викликає сумнівів.

Виконуючи завдання дисертаційного дослідження, які були поставлені, відповідно до його мети, авторка, крім традиційних, методів обстеження, використала низку сучасних високоінформативних методів наукового пошуку. Спектр специфічних методів наукових досліджень включав визначення ВЕФР-А, НТ-проМНУП, СРП методом імуноферментного аналізу, дослідження алельного поліморфізму G634C гена ВЕФР-А (rs 2010963) методом полімеразної ланцюгової реакції, оцінку вуглеводного та ліпідного спектру; ехокардіографічне дослідження усіх хворих, яких було включено до дослідження.

Статистична обробка отриманих результатів проводилась відповідно сучасних вимог з використанням програми Statistica 8.0 (Stat Soft Inc, США). з залученням методів параметричної та непараметричної статистики. Вірогідність результатів підтверджується також первинною документацією, перевіреною на етапах попередньої експертизи роботи.

Проведене дослідження має безсумнівні елементи наукової новизни, вагому клінічну значимість і спрямованість на профілактику виникнення та прогресування серцевої недостатності та несприятливих серцево-судинним подій у пацієнтів, що перенесли гострий інфаркт міокарда. Представлена робота та її результати мають особливе значення для професійної діяльності лікарів-кардіологів та терапевтів, які переважно мають справу з хворими на гострий інфаркт міокарда, діагностують і лікують поєднану патологію.

**Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях .** За матеріалами дисертації опубліковано 23 наукових праць: 7 статей, із них 5 - у фахових наукових виданнях України (ДАК) та 2 зарубіжні статті: 1 стаття - Biomedical Research and Therapy, яка індексується в базі даних Web Of Science, 1 стаття – WORLD SCIENCE (Warsaw, Poland), моноосібних статей – 1. Одержано 2 державних патенти України на корисну модель; опубліковано 16 праць у матеріалах вітчизняних та зарубіжних науково-практичних конференцій, з'їздів та конгресів, серед яких 7 зарубіжних публікацій. Публікації досить повно висвітлюють основні



положення дисертаційної роботи. Результати досліджень і основні наукові положення, викладені в опублікованих працях, ідентичні тим, які наведені в дисертаційній роботі. Робота відображає всі основні положення дисертації.

### **Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту та оформлення**

Принципових і суттєвих зауважень до роботи не виникло, всі розділи було оцінено позитивно. Є окремі зауваження щодо оформлення результатів дослідження, зустрічаються стилістичні помилки.

Проте, зроблені зауваження не знижують позитивної оцінки дисертації, її важливого теоретичного значення для науки та практичної медицини.

При знайомстві з дисертаційною роботою виникли наступні запитання:

1. Відомо, що ангіогенез, крім ГІМ, є провідною патогенетичною ланкою у розвитку ожиріння, цукрового діабету, метаболічних захворювань та ін. Як виключався можливий вплив цих захворювань на показники визначення ВЕФР-А у пацієнтів з ГІМ?

2. Чи можливо, на думку автора, використання визначення ВЕФР-А для оцінки прогнозу, пов'язаного з прогресуванням серцевої недостатності?

3. Чи можна використовувати визначення ВЕФР-А для прогнозування розвитку рецидиву або повторного інфаркту міокарда?

## **ВИСНОВОК**

### **щодо відповідності дисертації вимогам МОН України**

Дисертаційна робота Куті Інни Миколаївни на тему: «Патогенетичне та прогностичне значення васкулоендотеліального фактора росту-А при гострому інфаркті міокарда з елевацією сегменту ST», виконана під керівництвом д.мед.н., проф. Копиці М.П., є закінченою науково-дослідною роботою, яка містить нові науково обґрунтовані положення та висновки, а також важливі практичні результати, проведено теоретичне узагальнення та практичне вирішення наукової задачі, яка дозволяє виділити групу хворих на ГІМеST дуже високого ризику розвитку ускладнень в післяінфарктний період на основі вивчення ВЕФР-А та своєчасно прийняти міри з профілактики та попередження несприятливих подій.

За актуальністю, методичним рівнем, обсягом проведених досліджень, науковою новизною результатів, висновків та практичних рекомендацій дисертаційна робота «Патогенетичне та прогностичне значення васкулоендотеліального фактора росту–А при гострому інфаркті міокарда з елевацією сегменту ST» відповідає Вимогам до оформлення дисертації, затвердженими наказом МОН України від 12.01.2017 №40, які пред'являються до дисертаційних робіт на здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD), та відповідає вимогам п. 10 Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою КМУ від 06.03.2019 № 167, а її автор – Кутя Інна Миколаївна заслуговує присудження наукового ступеня доктора філософії.

Офіційний опонент:

завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2  
з професійними хворобами Української медичної  
стоматологічної академії МОЗ України  
доктор медичних наук, професор,

І.П. Катеренчук

Підпис професора Катеренчука Івана Петровича

**ЗАСВІДЧУЮ**

Учений секретар

Української медичної стоматологічної академії  
кандидат біологічних наук, доцент



В.Л. Філатова