

## ВІДГУК

офіційного опонента, завідувач кафедри внутрішньої медицини №2 і клінічної імунології та алергології ім. академіка Л.Т. Малої Харківського національного медичного університету, доктора медичних наук,  
професора Кравчуна Павла Григоровича  
на дисертаційну роботу Куті Ірини 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 64.000.002  
у ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України»  
для захисту на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (спеціалізація 14.01.11 - «Кардіологія»)

**Актуальність теми.** За показниками захворюваності та смертності гострий інфаркт міокарда (ГІМ) по праву відноситься до переліку актуальних медико-соціальних проблем.

Не дивлячись на значні успіхи у лікуванні пацієнтів з ГІМ з елевацією сегмента ST, ризик розвитку несприятливих серцево-судинних подій у післяінфарктний період залишається високим.

Перспективним напрямком досліджень в сучасній кардіології є вивчення процесів ангиогенезу в ішемізованому міокарді, пошук релевантних маркерів, які б сприяли своєчасній діагностиці та ефективній терапевтичній корекції виявлених мікросудинних порушень. Це, в свою чергу, сприятиме покращенню коротко- та довгострокового прогнозу пацієнтів з ГІМ з елевацією сегмента ST.

Одним з ключових регуляторів ангиогенезу є васкулоендотеліальний фактор росту А (ВЕФР-А). Основним тригером для синтезу ВЕФР-А є гіпоксія та ішемія тканин. Накопичені за останні роки дані свідчать про цінність ВЕФР-А в якості кардіального біомаркера. Утім, участь цього фактору у репаративних процесах є генетично-обумовленою та залежить від поліморфізму гена ВЕФР-А. Отже,

дослідження взаємозв'язків між сироватковими рівнями ВЕФР-А та поліморфізмом генів є запорукою розробки індивідуалізованого підходу в лікуванні пацієнтів з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST.

З огляду на вищенаведене, дисертаційну роботу І.М. Куті, яка присвячена виявленню прогностичних критеріїв несприятливого перебігу ГІМ на основі дослідження циркулюючого ВЕФР-А і поліморфізму G634C гена ВЕФР-А, можна вважати своєчасною і актуальною.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота виконувалася відповідно до основного плану науково-дослідних робіт ДУ «Національний Інститут терапії ім. Л.Г.Маляї НАМН України», відділу профілактики та лікування невідкладних станів, яка є фрагментом ПДР «Вивчити біохімічні, генетичні механізми реперфузійного пошкодження міокарда та оцінити кардіопротекторний ефект антитромбоцитарної терапії при гострому інфаркті міокарда» (№ держ. реєстрації 0117U003028), співвиконавцем якої є здобувач.

**Оцінка змісту і оформлення роботи.** Дисертаційна робота викладена українською мовою на 140 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. У вступі чітко обґрунтована необхідність проведення даного дослідження, конкретно сформульовані мета і завдання, визначена їх практична спрямованість.

У розділі огляд літератури досить лаконічно представлені сучасні наукові дані стосовно основних напрямків дисертаційного дослідження. Дисертантка проводить аналіз літературних джерел, що дозволяє їй виявити основні закономірності змін рівня васкулоендотеліального фактора росту - А при ГІМ та поліморфізму його гена.



У розділі 2 «Матеріал і методи дослідження» авторка висвітлює наукові методики, використані у роботі, та дає детальну характеристику обстежених клінічних груп хворих. Наведена детальна клінічна характеристика основної та групи порівняння. Представлені основні методи дослідження, лікувальні тактики обстежених відповідають протоколам надання медичної допомоги цього контингенту хворих.

У розділі 3 власних досліджень висвітлено роль ВЕФР-А в патогенезі ПІМеСТ та вплив на подальший перебіг післяінфарктного періоду. Показано, що ВЕФР-А в поєднанні з іншими факторами ризику має високе прогностичне значення у віддалений 12-місячний строк, що дає можливість виділити групу хворих високого ризику розвитку ускладнень.

Розділ 4 присвячений вивченню розповсюдженості однонуклеотидного поліморфізму G634C гена ВЕФР-А у хворих з гострим інфарктом міокарда та асоціації з розвитком ускладнень і перебігом хвороби в гострий та віддалений періоди. Показано, що носії поліморфного алелю (GCACC) є групою ризику несприятливого перебігу хвороби та прогресуючої серцевої недостатності.

В розділах 5 та 6 дисертанткою проведений аналіз диференційного підходу при виборі антиагрегантної терапії залежно від поліморфізму G634C гена ВЕФР-А у хворих з гострим інфарктом міокарда. Доведено, що призначення тикагрелору носіям алелю С значно знижувало виникнення серцево-судинних подій впродовж 12 місяців спостереження. Тоді як достовірних відмінностей ефективності тикагрелора в порівнянні з клопидогрелем у носіїв алелю GG поліморфного G634C гена ВЕФР-А не встановлено, що має важливе соціально-економічне значення.

У розділі «Узагальнення результатів дослідження» автор узагальнює результати власних спостережень та співвідносить їх з літературними даними, аргументує зроблені висновки.

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 інфаркту міокарда та персоналізованого підходу в терапії.

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 Кулі І. М. виконана в ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Г. Маляка НАМН України» (науковий керівник - д.мед.н., проф. Кошиця 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 обгрунтована доцільність визначення рівня ВЕФР-А на 5-7 день хвороби і виявлення поліморфних генотипів G634C гена ВЕФР-А, що дозволить на ранніх етапах прогнозувати розвиток несприятливих кардіоваскулярних ускладнень.

**Наукова новизна одержаних результатів.** 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.

Було встановлено асоціацію між рівнем ВЕФР-А та носіями поліморфних генотипів. Показано, що хворі з генотипом GG мають достовірно вищу концентрацію біомаркера в гострий період хвороби в порівнянні з GC+CC. Досліджено, що носії алелю С (GC+CC) є групою високого ризику та мають більш несприятливий прогноз впродовж року після перенесеного інфаркту міокарда.

Розширено наукові дані щодо прогностичної ролі ВЕФР-А на перебіг післяінфарктного періоду. Визначено, що концентрація ВЕФР-А  $\leq 255,72$  пг/мл є предиктором несприятливих подій протягом 12 місяців спостереження. Носії генотипу 634GC+634CC гена ВЕФР-А в поєднанні зі зниженою концентрацією



біомаркера є групою ризику в післяінфарктному періоді щодо розвитку несприятливих кінцевих точок.

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), А61В 10/00, С12Q 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), А61К 31/00 А61Р 9/00.

**Практичне значення одержаних результатів.** Здобувачем підтверджена прогностична значимість біомаркера ВЕФР-А у прогнозуванні несприятливого перебігу гострого інфаркту міокарда протягом 12 місяців після інфаркту міокарда. Вперше розроблені мультифакторні прогностичні моделі із залученням біомаркеру ВЕФР-А у поєднанні з іншими клініко-біохімічними показниками, що дозволило достовірно підвищити чутливість та специфічність прогнозу.

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

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.**

Наукові результати, висновки і практичні рекомендації дисертаційної роботи Куті І.М. підкріплені достатнім об'ємом клінічних, інструментальних і лабораторних методів дослідження. Дисертантка провела обстеження 135 хворих на гострий інфаркт міокарда.

Реалізуючи мету і завдання дисертаційного дослідження, його авторка, крім традиційних, протокольних методів обстеження, використала низку сучасних високоінформативних методів наукового пошуку, а саме визначення ВЕФР-А, НТ-проМІУП, СРП методом імуноферментного аналізу, дослідження алельного поліморфізму G634C гена ВЕФР-А (rs 2010963) методом полімеразної ланцюгової реакції, оцінку вуглеводного та ліпідного спектру.

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.

Вищевикладене дає підстави вважати, що робота виконана на високому науково-методичному рівні, її положення у достатньому ступені обґрунтовані і достовірні.

**Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях і в авторефераті.**

За матеріалами дисертації опубліковано 23 наукових праць: 7 статей, із них 5 - у фахових наукових виданнях України (ДЖК) та 2 зарубіжні статті. 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.**

Під час вивчення дисертаційної роботи, автореферату і наукових робіт здобувача принципових зауважень не виникло. Поряд з цим, у дисертаційній роботі є поодинокі стилістичні помилки. Втім, ці зауваження не зменшують значного науково-практичного значення роботи.

В процесі ознайомлення з роботою в мене виникли наступні запитання:

1. Поясніть, будь ласка, яким чином реалізується позитивний вплив васкулоендотеліального фактору росту – А на стан міокарда?
2. Як Ви вважаєте, чи можна інтерполювати результати, отримані в Вашій роботі на когорті хворих зі STEMI, на пацієнтів з гострим інфарктом міокарда без елевації сегмента ST?

### **Заключення.**

#### **Відповідність дисертації встановленим вимогам.**

Дисертаційна робота Куті Інни Миколаївни на тему: «Патогенетичне та прогностичне значення васкулоендотеліального фактору росту–А при гострому інфаркті міокарда з елевацією сегменту ST», виконана під керівництвом д.мед.н., проф. Кошиці М.П., є закінченою науково-дослідною роботою, в якій проведено теоретичне узагальнення та практичне вирішення наукової задачі, що полягає в оптимізації точності прогнозування несприятливих подій у хворих з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST на підставі вивчення рівня васкулоендотеліального фактору росту – А, поліморфізму G634C гена ВЕФР-А та підвищення ефективності лікування. За актуальністю, методичним рівнем, обсягом проведених досліджень, науковою новизною результатів, висновків та практичних рекомендацій дисертаційна робота відповідає п. 10 Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою КМУ від 06.03.2019 № 167 та Вимогам до оформлення дисертації,

затвердженими наказом МОП України від 12.01.2017 №40, які пред'являються до дисертаційних робіт на здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD), а здобувач заслуговує присудження наукового ступеня доктора філософії (PhD) за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Кардіологія».

Офіційний опонент:

Завідувач кафедри внутрішньої медицини №2  
клінічної імунології та алергології  
імені академіка Л.Г. Малої ХНМУ,  
академік НАН Вищої освіти України,  
заслужений діяч науки і техніки України,  
доктор медичних наук, професор



Кравчун Павло Григорович