

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**

Директор ДУ «Національний інститут  
терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України»

д.мед.н., професор

Г.Д. Фадеєнко

« 22 » 2020 р.



### **ВИТЯГ**

з протоколу

засідання ради ДУ «Національний Інститут терапії  
імені Л.Т. Малої НАМН України» щодо проведення попередньої  
експертизи з оцінки наукової новизни, теоретичного та практичного  
значення результатів дисертаційної роботи здобувача відділу профілактики  
та лікування невідкладних станів Куті Інни Миколаївни на тему:  
«Патогенетичне та прогностичне значення васкулоендотеліального фактора  
росту–А при гострому інфаркті міокарда з елевацією сегменту ST», що  
представлена на здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD) за  
спеціальність 222 «Медицина» спеціалізація «Кардіологія»

**від 21 жовтня 2020 року**

**БУЛИ ПРИСУТНІ:** д.мед.н., старший дослідник Ісаєва Г.С., д.мед.н.,  
професор Коваль С.М., д.мед.н., професор Копиця М.П., к.мед.н ст.н.с.  
Пивовар С.М., д.мед.н., професор Рудик Ю.С., д.мед.н., ст.н.с. Серік С.А.,  
д.мед.н., професор Фадеєнко Г.Д., к.біол.н., ст.н.с. Гальчинська В.Ю.  
д.мед.н., ст.н.с. Гріднєв О.Є., ст.н.с. Запровальна О.Є., д.мед.н., ст.н.с. Несен  
А.О., д.мед.н., проф. Топчій І.І., – всього 12 членів апробаційної ради із  
попередньої експертизи дисертаційної роботи.

**ГОЛОВУЮЧИЙ НА ЗАСІДАННІ:** завідувач відділом клінічної фармакології та фармакогенетики неінфекційних захворювань ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України» д.мед.н., професор Рудик Юрій Степанович.

**ПОРЯДОК ДЕННИЙ:** апробація дисертаційної роботи молодшого наукового співробітника відділу профілактики та лікування невідкладних станів ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України» Куті Інни Миколаївни на тему: «Патогенетичне та прогностичне значення васкулоендотеліального фактора росту–А при гострому інфаркті міокарда з елевацією сегменту ST», що подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD) за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Кардіологія»

**Науковий керівник:** завідувач відділу профілактики та лікування невідкладних станів ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», д.мед.н. професор Копиця М.П.

***Рецензенти:***

- д. мед. н., професор Коваль Сергій Миколайович, завідувач відділом артеріальної гіпертензії та профілактики її ускладнень;

- д. мед. н. Ісаєва Ганна Сергіївна завідувачка відділом комплексного зниження ризику хронічних неінфекційних захворювань ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т.Малої НАМН України».

Тему дисертаційної роботи затверджено на засіданні Вченої ради ДУ «Національний Інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» від 20 червня 2017 року (протокол № 5).

Термін виконання роботи: з червень 2017 по жовтень 2020 рр.

**Слухали:** доповідь здобувача, молодшого наукового співробітника відділу профілактики та лікування невідкладних станів Куті Інни Миколаївни, яка виклала основні положення дисертаційної роботи.

Із запитаннями до дисертантки та в обговоренні результатів роботи виступили д.мед.н., старший дослідник Ісаєва Г.С., д.мед.н., професор Коваль С.М., д.мед.н., к.мед.н ст.н.с. Пивовар С.М., д.мед.н., професор Рудик Ю.С.

На підставі доповіді здобувача, відповідей на запитання, обговорення результатів, виступів рецензентів, апробаційна рада зробила наступні висновки:

**Актуальність теми дисертації та її зв'язок з науковими планами  
ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України»**

Актуальність проблеми визначається високою захворюваністю на ГІМ з подальшим несприятливим перебігом післяінфарктного періоду з виникненням та прогресуючим перебігом серцевої недостатності, втратою працездатності та високою летальністю. Сучасні стратегії лікування ГІМ спрямовані на відновлення кровотоку в інфарктзалежній коронарній артерії. Але перебіг захворювання та його прогноз в великій мірі залежать від стану мікроциркуляторних порушень в зоні ішемії та розвитку колатерального артеріального кровотоку

Ключовим ростковим фактором та регулятором ангіогенеза 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. Рівень та швидкість секреції ВЕФР-А залежить від генетичних факторів. Перспективним напрямком дослідження є вивчення генетичної здатності до синтезу даного фактора та участі його у репаративних процесах міокарда.

Найбільш точним способом оцінки перебігу захворювання є мультимаркерна стратегія з використанням різних чинників, які відображають різні ланки патогенезу, а існуючі на сьогоднішній день шкали мають свої недоліки та потребують розробки нових прогностичних моделей.

На сьогоднішній день немає досліджень, котрі б вивчали вплив поліморфізму гена ВЕФР-А (G634C) на синтез кодуючого ним білка у хворих на ГІМ з елевацією сегменту ST (ГІМеST), та асоціацію поліморфних варіантів зі зміною геометрії лівого шлуночку (ЛШ) та віддаленим перебігом хвороби.

Вкрай важливим є подальше дослідження патофізіологічних механізмів розвитку та перебігу ГІМ, участі в них біомаркерів, таких як ВЕФР-А, дослідження генетичних особливостей хворих, з метою прогнозування несприятливих подій та їх попередження завдяки використанню патогенетично обґрунтованих сучасних лікарських засобів.

Патогенетично обумовленою терапією при ГІМ є подвійна антитромбоцитарна терапія (ПАТТ). Основу її складають ацетилсаліцилова кислота в поєднанні з клопідогрелем чи тикагрелором. Залишається відкритим питання щодо вибору антиагреганта у хворих на ГІМеST після успішного ЧКВ. В останні десятиріччя проводились роботи, у яких призначали лікарські засоби на підставі фармакогеноміки: ідентифікація генетичних мутацій асоціювалось з індивідуальними відмінностями метаболізму клопідогреля, що впливало на терапевтичну ефективність цього агенту.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертаційна робота Куті Інни Миколаївни виконана відповідно плану науково-дослідних робіт відділу профілактики та лікування невідкладних станів ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» і являє собою фрагмент НДР «Вивчити біохімічні, генетичні механізми реперфузійного пошкодження міокарда та оцінити кардіопротекторний ефект

антитромбоцитарної терапії при гострому інфаркті міокарда» (№ держ. реєстрації 0117U003028).

### **Особиста участь автора в отриманні конкретних наукових результатів, викладених в дисертації**

Дисертація є самостійною науковою працею, в якій відображено власні ідеї та розробки автора, що дозволили розв'язати поставлені завдання. Теоретичні та практичні положення і висновки, що виходять з дисертації, сформульовані здобувачем особисто. Використані в дисертації ідеї, положення чи гіпотези інших авторів мають відповідні посилання. Дисертант самостійно провела патентно-інформаційний пошук і аналіз наукової літератури за темою дисертації.

Розроблено та заповнено карти індивідуального обстеження; здійснено поглиблені клінічні спостереження. Здобувачем здійснено первинну обробку результатів клінічних, біохімічних та інструментальних методів та лікування всіх хворих з наступним спостереженням. Дисертантом сформовано комп'ютерну базу даних обстежених пацієнтів, проведено статистичну обробку отриманих результатів, надано клінічне тлумачення отриманих даних. Особисто автором написано і оформлено всі розділи дисертаційної роботи, сформовано основні положення, висновки та практичні рекомендації, забезпечено впровадження в клінічну практику результатів дослідження, здійснено відображення основних положень дисертації на наукових конференціях.

### **Наукові положення, розроблені особисто дисертантом, та їх новизна**

Дисертантом в ході дослідження отримано наукові дані, що підтверджують участь васкулоендотеліального фактора росту – А та поліморфізма G634C гена ВЕФР-А в патогенезі гострого інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST та вплив на перебіг і прогноз післяінфарктного періоду протягом року спостереження.

На основі вивчення ВЕФР-А вперше розроблено модель прогнозування розвитку несприятливих подій після ГІМеСТ впродовж року спостереження. Запропонована модель, в якій оцінюється рівень ВЕФР-А в поєднанні з показниками ліпідного обміну та наявністю ускладнень в гострому періоді захворювання, значно підвищує точність прогнозування несприятливих подій та має чутливість 80% і специфічність - 67,8 %.

У роботі вперше проаналізовано частоту зустрічаємості поліморфних варіантів G634C гена ВЕФР-А, взаємозв'язок з рівнем біомаркера та розвиток ускладнень в гострий і віддалений періоди хвороби. Встановлено, що 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 рік спостереження.

Уточнені наукові дані щодо виявлення пацієнтів високого ризику розвитку ускладнень в віддалений період хвороби. Так, показано, що маркерами несприятливого перебігу хвороби є знижений рівень ВЕФР-А в поєднанні з його генотипами GC+CC, рівень тропоніну I, ускладнений перебіг госпітального періоду ГІМ ( $p < 0,0001$ ).

Доповнені існуючі наукові дані, які дозволяють оптимізувати антиагрегантну терапію при ГІМеСТ. Вперше показано, що хворим, які є носіями генотипу 634GC+634CC, призначення тикагрелору в порівнянні з клопідогрелем в рамках стандартної антиагрегантної терапії, ефективно покращує перебіг післяінфарктного періоду, зменшує частоту розвитку несприятливих подій. На ряду з цим, у носіїв генотипу GG як тикагрелор, так і клопідогрель є однаково ефективними, що має важливе соціально-економічне значення.

Наукова новизна роботи підтверджена деклараційними державними патентами України на корисну модель.

## **Обґрунтованість та достовірність наукових положень, висновків та рекомендацій, які захищаються**

Наукові положення дисертаційної роботи базуються на клініко-діагностичному аналізі 135 хворих на з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST, контрольну групу склали 30 практично здорових осіб.

Наукові положення, висновки, практичні рекомендації, які сформулювала автор, ґрунтуються на основі використання сучасних методів діагностики. Обсяг проведеного дослідження, формування груп за методом «випадок-контроль», сучасні методи статистичної обробки і використання математичного аналізу даних забезпечили отримання вірогідних результатів. Для аналізу своїх результатів та співставлення з даними інших авторів дисертант використовувала роботи вітчизняних та зарубіжних авторів, що відповідають стандартам сучасної доказової медицини.

Таким чином, методична постановка мети і задач дослідження, використання сучасних високоінформативних методів обстеження пацієнтів, сучасних методів статичного аналізу отриманих даних дозволили сформулювати нові положення, висновки і практичні рекомендації. Дисертаційна робота є логічною за структурою і змістом, написана літературно грамотно, добре сприймається, матеріал викладено чітко і послідовно.

Первинна документація представлена у повному обсязі і оформлена у відповідності з вимогами, що пред'являються до дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук.

### **Наукове та практичне значення роботи**

Проведене дослідження має теоретичне і практичне значення в галузях медицини. Визначення рівня маркеру васкулоендотеліального фактору роста –А на 5-7 добу захворювання та встановлення генотипу пацієнта надає змогу практичним лікарям виділити групу хворих з високим ризиком

несприятливого перебігу хвороби та поліпшити прогноз захворювання у зазначеної групи хворих.

Використання мультимаркерного підходу у прогнозуванні несприятливих подій в зазначеному періоді дозволяє виділити групи високого ризику виникнення ускладнень у хворих на гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST та використовувати персоніфікований підхід в лікуванні цих груп хворих, і, як наслідок, поліпшити їх прогноз.

З метою зменшення частоти серцево-судинних ускладнень після перенесеного ГІМеST у пацієнтів з генотипом GC+CC гена ВЕФР-А при проведенні подвійної антитромбоцитарної терапії доцільно віддавати перевагу призначенню тикагрелору.

### **Використання результатів роботи**

Результати дослідження впроваджено в практичну роботу відділення реанімації та інтенсивної терапії ДУ «Національний інститут терапії ім. 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.

### **Апробація результатів дисертації**

Основні положення дисертації доповідались і обговорювались на наступних конференціях: Науково–практична конференція з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання. Профілактика неінфекційних захворювань – пріоритет сучасної науки та практики» 20 квітня 2018р (м. Харків); Науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Профілактична медицина сьогодні: внесок молодих спеціалістів» 24 травня 2018р; XIX конгрес кардіологів України, 26-28 вересня 2018 р (Київ); Heart



Failure 2019 - 6th World Congress on Acute Heart Failure 2019, (Greece, Athens); 87 EAS Congress Maastricht The Netherlands 26-29 May 2019 (Maastricht, Nederland); 29 th Europeanmeeting on hypertension and cardiovascular protection, 21-24 June 2019 (Milan, Italia); KSC Congress 2019 october 18-20 (Seoul, Korea) oral presentation; Науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Досягнення профілактичної медицини як основа збереження здоров'я і благополуччя», присвячена Дню науки, 23 травня 2019 р. (м. Харків); «Науково-практична конференція. Ювілейні терапевтичні читання. Клінічна та профілактична медицина: досвід та нові напрямки розвитку» присвячена 100-річчю від дня народження академіка Л. Т. Малої, 11-12 квітня 2019 року (м. Харків); XX Національний з'їзд кардіологів України, 25-27 вересня 2019 р. (м. Київ), Науково-практичної конференції молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів «Сучасна медицина очима молоді: проблеми і перспективи вирішення» 22 травня 2020 (м. Харків); Heart Failure 2020 - 7th World Congress on Acute Heart Failure 2020, May 23-26 (Spain, Barcelona); ESC Congress 2020 (The Digital Experience), 29 August - 1 September, XXI конгрес кардіологів України, 21-25 вересня 2020 р (Київ); KSC Congress 2020 october 16-18 (Seoul, Korea).

**Повнота викладення матеріалів дисертації в публікаціях та особистий внесок у них автора**

1. Копиця МП, Кутя ІМ. Васкулоендотеліальний фактор росту-А та поліморфізм G634C гена ВЕФР-А у хворих гострим інфарктом міокарда. Український терапевтичний журнал. 2018;2:40-45. doi: 10.30978/UTJ2018-2-40 *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено електронну база даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, визначено асоціацію поліморфних генотипів з вмістом ВЕФР-А та структурними змінами лівого шлуночку, написано та оформлено статтю до друку).*

2. Копиця МП, Кутя ІМ, Родіонова ЮВ. Васкулоендотеліальний фактор росту А та поліморфізм G634C гена ВЕФР-А у хворих інфарктом міокарда в

гострий та віддалений періоди. World science. 2018;8(36):11-17. doi: 10.31435/rsglobal\_ws/30082018/6061 *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, досліджено асоціацію поліморфних варіантів гена ВЕФР-А (G634C) з факторами серцево-судинного ризику, ускладненнями та динамікою структурнофункціональних параметрів міокарда ЛШ, написано та оформлено статтю до друку).*

3. Копиця МП, Кутя ІМ, Гільова ЯВ. Роль однонуклеотидного поліморфізму G634C у хворих з гострим інфарктом міокарда в найближчий та віддалений періоди. Український журнал медицини, біології та спорту. 2020;5(1):115-124. doi: 10.26693/jmbs05.01.115 *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, досліджено асоціацію поліморфних варіантів гена ВЕФР-А (G634C) з характером перебігу післяінфарктного періоду протягом року спостереження, написано статтю).*

4. Копиця МП, Кутя ІМ, Гільова ЯВ, Родіонова ЮВ, Петеньова ЛЛ. Ефективність диференційованого підходу при виборі подвійної антитромбоцитарної терапії залежно від поліморфізму G634C гена ВЕФР-А при гострому інфаркті міокарда з елевацією сегмента ST. Український терапевтичний журнал. 2020;(№4):16-24. doi: <https://doi.org/10.30978/UTJ2020-4-16> *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, проведено формування електронної бази даних, статистичну обробку отриманих результатів, вивчено ефективність диференційованого підходу при виборі подвійної антитромбоцитарної терапії в залежності від поліморфізму G634C (rs 2010963) гена ВЕФР-А при ГІМ з елевацією сегмента ST, написано та оформлено статтю до друку).*

5. Копиця НП, Кутя ІМ, Родіонова ЮВ, Гільова ЯВ. Прогностична роль ВЕФР-А у пацієнтів, що перенесли гострий інфаркт міокарда з елевацією сегменту ST протягом 6-місячного періоду спостереження. Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія. 2020;(2):18-27. doi: 10.31928/2305-3127-2020.2.1827 *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено електронну*

базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, вивчено прогностичну роль ВЕФР-А у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегменту ST протягом 6-місячного періоду спостереження, написано та оформлено статтю до друку).

6. Кутя ІМ. Ефективність антиагрегантної терапії залежно від поліморфізму G634C гена ВЕФР-А при гострому інфаркті міокарда з елевацією сегмента ST після черезшкірного коронарного втручання. Клінічна та профілактична медицина. 2020;2(12):110-119. doi: 10.31612/2616-4868.2(12).2020.07 (Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, досліджено ефективність антитромбоцитарної терапії у хворих на гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST в залежності від поліморфізму G634C(rs 2010963) гена, написано та оформлено статтю до друку).

7. Kutia IM, Kopytsya MP, Hilova YaV, Petyunina OV, Berezin AE. The predictive value of vascular endothelial growth factor-A gene polymorphism for clinical outcomes among acute ST-segment elevation myocardial infarction patients: A single center prospective study. Biomedical Research and Therapy. 2020;7(5):3744-3759. doi : 10.15419/bmrat.v7i5.602 (**Web of Science**). (Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, досліджено асоціацію поліморфних варіантів гена ВЕФР-А (G634C) та концентрацію ВЕФР-А з характером перебігу післяінфарктного періоду, розвитком ускладнень у віддалений період, написання статті)

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

8. Копиця МП, Кутя ІМ, Петюніна ОВ, Вишневська ІР. Рівень васкулоедотеліального фактору роста-А при інфаркті міокарда з елевацією сегмента ST залежно від медіанного рівню. В: Науково-практична конференція з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання. Профілактика неінфекційних захворювань – пріоритет сучасної науки та профілактики; 2018

- квіт. 20; Харків, Україна. Харків;2018. с. 178. *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, написано та оформлено тези до друку).*
9. Копиця МП, Кутя ІМ, Родіонова ЮВ, Титаренко НВ. Рівень біомаркера ВЕФР –А та поліморфізм G634C гена ВЕФР –А (rs 2010963) у хворих гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST. В: XIX конгрес кардіологів України; 2018 верес. 26-28; Київ, Україна. Український кардіологічний журнал. 2018;(Дод. 1). с.88-89. *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, досліджено рівень біомаркера залежно від поліморфізма гена та вплив на перебіг хвороби, проведено статистичну обробку отриманих результатів, вивчено написано та оформлено тези до друку).*
10. Кутя ІМ, Кобець АВ, Родіонова ЮВ. Дослідження алельного поліморфізму G634C гена ВЕФР-А (rs 2010963) у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда з підйомом сегменту ST. В: Науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Профілактична медицина сьогодні: внесок молодих спеціалістів; 2018 травень 24; Харків, Україна. Харків;2018. с. 32. *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, досліджено розповсюдженість поліморфізму гена ВЕФР-А у хворих, проведено статистичну обробку отриманих результатів, написано та оформлено тези до друку).*
11. Kopytsya MP, Kutya IM, Storozhenko TY. Vascular endothelial growth factor-A and polymorphism of G634C gene in patients with myocardial infarction in acute and distant periods. In: Biological markers in fundamental and clinical medicine: collection of abstracts; 2018 Oct. 31 – Nov. 02; Prague, Czech Republic. Prague;2018;2(2):62. *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, вивчено асоціацію поліморфізма гена ВЕФР-А з виникненням несприятливих подій у хворих на ГІМ, написано та оформлено тези до друку).*
12. Копиця МП, Кутя ІМ, Родіонова ЮВ, Титаренко НВ, Гільова ЯВ, Кобець АВ. Роль біомаркера ВЕФР-А в прогнозуванні розвитку багатосудинного

ураження коронарних артерій у хворих на гострий ІМ з елевацією сегмента ST. В: XX конгрес кардіологів України; 2019 верес. 25-27; Київ, Україна. Український кардіологічний журнал. 2019;26(Дод. 1). с. 101-102. *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, досліджено роль ВЕФР-А у розвитку багатосудинного враження коронарних судин, написано тези).*

13. Кутя ІН, Кобець АВ, Родионова ЮВ. Значення васкулоендотеліального фактора росту-А в поразенні коронарних артерій у пацієнтів з острым інфарктом міокарда. В: Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Досягнення профілактичної медицини як основа збереження здоров'я і благополуччя», присвячена Дню науки. 2019 трав. 23; Харків, Україна. Харків;2019. с. 20. *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, розроблено, досліджено вплив ВЕФР-А на розвиток атеросклерозу коронарних судин, написано та оформлено тези до друку).*

14. Кутя ІМ, Копиця МП, Родіонова ЮВ, Гільова ЯВ, Кобець АВ. Роль біомаркера ВЕФР-А та поліморфізму його гена в прогнозуванні розвитку несприятливих подій у хворих гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST. В: Медицина XXI століття. Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю; 2019 лист. 29; Харків, Україна. Харків;2019. с. 47. *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, виявлено асоціацію поліморфізму гена ВЕФР-А з несприятливим перебігом ГІМ, написано та оформлено тези до друку).*

15. Кутя І М, Копиця МП, Родіонова ЮВ, Титаренко НВ, Гільова ЯВ, Вишневська ІР, Кобець АВ, Бабічев ДП. Васкулоендотеліальний фактор росту-А та поліморфізм гена ВЕФР-А (RS 2010963) у хворих на інфаркт міокарда в гострий та віддалений періоди. В: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Ювілейні терапевтичні читання. Клінічна та профілактична медицина: досвід та нові напрямки розвитку», присвячена 100-

річчю від дня народження академіка Л. Т. Малої; 2019 квіт. 11-12; Харків, Україна. Харків;2019. с.135. *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, розроблено, написано та оформлено тези до друку).*

16. Rodionova J, Kopytsya M, Kutia I, Tytarenko N, Buriakovska O. Vascular endothelial growth factor-a role in coronary arteries lesions in patients with acute myocardial infarction. In: Meeting Abstracts of 87th EAS Congress; 2019 May 26-29; Maastricht, Nederland. Atherosclerosis. 2019; 287: e162. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.06.489 *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну(а) обробку отриманих результатів, написано та оформлено тези до друку).*

17. Rodionova J, Kutya IN, Kopytsa MP, Samburg Y, Tytarenko N, Shelest BA. VEGF-A gene polymorphism and VEGF-A level association with the development of heart failure in patients with ST-elevation myocardial infarction. In: Meeting Abstract Heart Failure 2019 - 6th World Congress on Acute Heart Failure; 2019 May 25-29; Athens Greece. European Journal of Heart Failure;21(Suppl. S1):451, P1790. *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну(а) обробку отриманих результатів, вивчено вплив ВЕФР-А на ремоделювання ЛШ, написано та оформлено тези до друку).*

18. Rodionova I, Kutya I, Samburg, Y. VEGF 6-month dynamics in dependance of the polymorphism of the gene (RS 2010963) in hypertensive patients with STEMI. In: Meeting Abstracts 29th European Meeting of Hypertension and Cardiovascular Protection of the European-Society-of-Hypertension (ESH), 2019 Jun 21-24; Milan, Italy. J Hypertension. 2019;37: E216-E216. doi: 10.1097/01.hjh.0000572780.18333.db *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну(а) обробку отриманих результатів, вивчено асоціацію поліморфізма гена ВЕФР-А з артеріальним тиском у хворих на ГІМ, написано та оформлено тези до друку)*

19. Копиця МП, Кутя ІМ, Родіонова ЮВ, Гільова ЯВ. Прогностична роль ВЕФР-А у пацієнтів, що перенесли гострий інфаркт міокарда з елевацією

сегменту ST протягом 6-місячного періоду спостереження. В: The 5 th International scientific and practical conference «SCIENCE, SOCIETY, EDUCATION: TOPICAL ISSUES AND DEVELOPMENT PROSPECTS»; 2020 Apr.12-14; Kharkiv, Ukraine. Kharkiv;2020. с.128-129. *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну(а) обробку отриманих результатів, визначено роль ВЕФР-А пацієнтів з ГІМ, написано та оформлено тези до друку).*

20. Kopytsa MP, Rodionova J, Kutya IN, Hilova Y, Petyunina O. The VEGF-A gene polymorphism in prognosis of outcomes in patients with STEMI. In: Abstracts ESC Congress; 2020 Aug. 29-Sept. 1. Eur Heart J. 2020; 41(Suppl 1). *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, вивчено вплив поліморфізму гена ВЕФР-А на прогноз після перенесеного ГІМ , написано та оформлено тези до друку).*

21. Kutya IM, Kopytsya M, Hilova YV, Rodionova I, Berezin AE. The role of single-nucleotide G634C polymorphism of the VEGF-A gene in patients with acute myocardial infarction in the short- and long-term period. In: Heart Failure 2020, 7th World Congress on Acute Heart Failure; 2020 May 23-26. Spain, Barcelona. European Journal of Heart Failure. 2020; 22 (Suppl. S1):271, P1473. *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну(а) обробку отриманих результатів, досліджено участь поліморфізму гена ВЕФР-А в несприятливому перебігу ГІМ, написано та оформлено тези до друку).*

22. Kutya I, Rodionova I, Hilova Y, Kopytsya M. The interrelation between VEGF-A level and left ventricular remodeling in patients with acute myocardial infarction. В: Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів, присвяченої дню науки «Сучасна медицина очима молоді: проблеми і перспективи вирішення»; 2020 трав. 22; Харків, Україна. Харків;2020. с.62. *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, написано та оформлено тези до друку).*

23. Kutya IM, Kopytsya M, Hilova YV, Rodionova I Vascular endothelial growth factor e a genotype (VEGF-A gene polymorphism) as predictor for lipid profile changes in patients with acute myocardial infarction: Abstracts 88 EAS Congres; 2020 oct 4-7. Atherosclerosis J. 2020;(315) e108-e281. *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, написано та оформлено тези до друку).*

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

24. Кутя ІМ, Копиця МП, Тітаренко Н, Родіонова ЮВ, Вишневська ІР, винахідники; Спосіб прогнозування розвитку серцевої недостатності у хворих на гострий інфаркт міокарда з підйомом сегмента ST. Патент № 132218 від 11.02.2019, МПК: (2018.01), А61В 10/00, С12Q 1/68 (2018.01), G01N 33/48 (2006.01). Бюл.№ 3. *(Здобувачем проведено збір матеріалу, його аналіз, подано заявку на корисну модель, оформлено патент).*

25. Кутя ІМ, Копиця МП, Родіонова ЮВ, Вишневська ІР, Гільова ЯВ, Кобець АВ, Петюнінв ОВ, винахідники; Спосіб терапії на підставі генетичних особливостей хворого при гострому інфаркті міокарда з елевацією сегмента ST після ЧКВ. Патент України на корисну модель № 143779 від 10.08.2020, МПК (2006), G01N33/50 (2006.01), А61К 31/00 А61Р 9/00. Бюл 15. *(Здобувачем проведено збір матеріалу, його аналіз, подано заявку на корисну модель, оформлено патент).*

### **Відомості щодо проведення біоетичної експертизи дисертаційного дослідження**

Наукове дослідження здобувача відділу профілактики та лікування невідкладних станів ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України» Кутя Інни Миколаївни на тему: «Патогенетичне та прогностичне значення васкулоендотеліального фактора росту–А при гострому інфаркті міокарда з елевацією сегменту ST» комісією з медичної етики при ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН



України» визнано таким, що відповідає загальноприйнятим нормам моралі, вимогам дотримання прав, інтересів та особистої доступності учасникам дослідження.

Ризик для суб'єктів дослідження під час виконання роботи відсутній. Всі учасники дослідження інформувалися про аспекти, пов'язані з метою, завданнями, методиками та користю дослідження.

Лабораторні та інструментальні методи досліджень є загальноприйнятими, препарати, які використовувалися, дозволені до застосування. Кутя І.М. у своїй діяльності керувалася гуманними цілями, гідно виконувала свої обов'язки та діяла на благо хворих.

Мета та завдання дисертації є науково обґрунтованими, використані методи дослідження є безпечними.

Висновки та рекомендації не пов'язані з безпосереднім ризиком для здоров'я пацієнтів, порушенням їх прав чи морально-етичних норм, приниженням людської гідності або дискримінацією. Експерименти на людині не проводились

Ухвалили: ЕК не заперечує проти подання до офіційного захисту дисертаційної роботи на здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD) здобувача відділу профілактики та лікування невідкладних станів ДУ «Національного інституту терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» Куті І.М. на тему «Патогенетичне та прогностичне значення васкулоендотеліального фактора росту–А при гострому інфаркті міокарда з елевацією сегменту ST», та вважає, що описані в дисертаційній роботі методи дослідження, використовувалися з дотриманням прав людини, відповідно до чинного в Україні законодавства, відповідають міжнародним етичним вимогамі не порушують етичних норм у науці та стандартів проведення біомедичних досліджень (протокол № 8 від 17.08.2020 р.).

### **Оцінка мови та стилю дисертації**

Дисертація написана грамотно і послідовно, стиль викладу матеріалів досліджень, висновків і рекомендацій чіткий, логічний, що забезпечує легкість і доступність їх сприйняття.

### **Відповідність дисертації спеціальності, за якою вона подається до захисту**

Дисертаційна робота Куті І.М. присвячена актуальному питанню теоретичної та практичної медицини, а саме – на підставі вивчення рівня васкулоендотеліального фактору росту-А та поліморфізма G634C гена ВЕФР-А та інших клінічних, біохімічних та інструментальних показників у хворих на ГІМ визначено високоінформативні предиктори розвитку несприятливих подій та обґрунтовані нові терапевтичні підходи до пацієнтів високого ризику виникнення несприятливого перебігу ГІМ, що дозволяє покращити прогнозування несприятливих подій та підвищити ефективність терапії зазначеної групи хворих.

Дані дослідження проводились у відповідності з науковими напрямками: 2.1. вивчення поширення, етіології та патогенезу поєднаних захворювань внутрішніх органів і систем; 2.3. обґрунтування та розроблення нових методів профілактики, діагностики та лікування поєднаних захворювань внутрішніх органів і систем паспорту спеціальності 222 «Медицина», спеціалізація 14.01.11 – кардіологія, затвердженого МОН України.

### **Рекомендація дисертації до захисту**

Дисертаційна робота Куті Інни Миколаївни на тему: «Патогенетичне та прогностичне значення васкулоендотеліального фактору росту-А при гострому інфаркті міокарда з елевацією сегменту ST» є кваліфікаційною науково-дослідною працею, відповідає вимогам п. 10 постанови «Про проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії»,

затвердженого постановою кабінету міністрів України від 24 березня 2019 р. № 167, та вимогам до оформлення дисертаційної роботи, затвердженим наказом МОН України від 12.01.2017 р №40, які висуваються до дисертаційних робіт на здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD), а здобувач заслуговує на присудження йому наукового ступеня доктора філософії (PhD) за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація 14.01.11 – «Кардіологія»

Дане рішення було прийнято за підсумками відкритого голосування членів Вченої ради ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» («За» – 12, «Проти» – немає, «Утрималися» – немає) – рішення прийняте одногосно.

**Голова фахового семінару:**

завідувач відділом клінічної  
фармакології та фармакогенетики  
неінфекційних захворювань  
д.мед.н., професор

Ю. С. Рудик

**Рецензенти:**

завідувачка відділом комплексного  
зниження ризику хронічних  
неінфекційних захворювань  
д.мед. н., старший достідник

Г. С. Ісаєва

завідуючий відділом артеріальної  
гіпертензії та профілактики  
її ускладнень  
д. мед. н., професор

С. М. Коваль