

## ВІДГУК

**офіційного опонента, завідувача кафедри внутрішньої медицини № 2 з професійними хворобами Української медичної стоматологічної академії, доктора медичних наук, професора Катеренчука Івана Петровича про дисертаційну роботу Петюніної Ольги Вячеславівни на тему «Особливості прогнозування клінічних подій після інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST на підставі оцінки післяінфарктного ремоделювання, нейрогуморальної та прозапальної активності» на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за фахом 14.01.11 – кардіологія (222 — Медицина)**

**Актуальність теми.** Інфаркт міокарда є найбільш розповсюдженою причиною смертності та інвалідизації населення як в усьому світі, так і в Україні. Згідно даних National Registry of Myocardial Infarction USA, в 30% випадків госпіталізації з приводу гострого коронарного синдрому, діагностується інфаркт міокарда. Незважаючи на широке впровадження сучасних лікувально-діагностичних технологій, та на досягнуті успіхи у діагностиці та терапії інфаркту міокарда, смертність та інвалідизація від ускладнень залишаються ще досить високими, що визначає необхідність підвищення ефективності прогнозування несприятливих подій у післяінфарктному періоді. Так, близько 1/3 хворих помирають протягом першої доби, а багато з тих хто вижив, залишаються інвалідами. Половина хворих помирає на догоспітальному етапі, так і не дочекавшись спеціалізованої допомоги. Близько 5-15% хворих з числа тих, які виписались з стаціонару, помирають протягом першого року після перенесеного інфаркту міокарда. Така висока медико-соціальна значимість інфаркту міокарда диктує необхідність подальшого вдосконалення і розробки ефективних і доступних методів вторинної профілактики. Для виконання цього важливого завдання серед хворих, які перенесли інфаркт міокарда, необхідним є об'єктивне прогнозування захворювання і особливо ступеня загрози летальних наслідків.

Безумовно, що подальший прогноз у пацієнтів, які перенесли гострий інфаркт міокарда, залежить від значної кількості різноманітних факторів. Виявлення найважливіших з них, що впливають на розвиток летальних наслідків та формування серцевої недостатності, а також розробка і вдосконалення методів їх оцінки протягом останніх десятиріч є найбільш актуальними завданнями сучасної кардіології. Особливо важливою є правильна оцінка імовірного ризику розвитку кардіоваскулярних подій на початку захворювання, що визначає диференційований підхід до терапії та сприяє підвищенню ефективності терапії і якості життя пацієнтів, що загалом має важливе не лише медичне, але і соціально-економічне значення.

Переважає більшість дослідників, які вивчають проблему віддалених наслідків інфаркту міокарда, сходяться на думці, що протягом першого року після інфаркту міокарда летальність найбільш висока і складає 10-15%. Протягом другого і наступних років помирають 3-5%. Практично всі літературні джерела по інфаркту міокарда орієнтують переважно на ранній інвазивний (електрофізіологічні дослідження, коронароангіографія) підхід в діагностиці і стратифікації ризику летальних наслідків, що вимагає використання дороговартісних високотехнологічних і не завжди доступних методик і не завжди можливих у реальній клінічній практиці. У зв'язку з цим важливого значення набуває розробка неінвазивних методів прогнозування клінічних подій у пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда з використанням сучасних неінвазивних високоінформативних методів діагностики. Виходячи з вищевикладеного, дисертаційна робота, метою якої визначено підвищення ефективності прогнозування ремоделювання міокарда лівого шлуночка та клінічних подій у хворих на ГІМ з елевацією сегмента ST на підставі вивчення біомаркерів, поліморфних варіантів генів нейрогормональних систем та вираженості преморбідних емоційних порушень є актуальною та такою, що має важливе клінічне та медико-соціальне значення.

**Зв'язок роботи дисертації з державними та галузевими науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційне дослідження є складовою планової науково-дослідної роботи на тему «Вивчити біохімічні, генетичні механізми реперфузійного пошкодження міокарда та оцінити кардіопротекторний ефект антитромбоцитарної терапії при гострому інфаркті міокарда» (державний реєстраційний номер 0117U003028) відділу профілактики та лікування невідкладних станів ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України». Здобувачка є відповідальним виконавцем зазначеної НДР, виконала патентний пошук за темою НДР, брала участь у відборі тематичних хворих, їх обстеженні, статистичній обробці отриманих результатів, формуванні висновків, написанні наукових праць та упровадженні результатів дослідження в заклади практичної охорони здоров'я.

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність і новизна.**

Дисертаційна робота характеризується чітким, логічним і послідовним викладенням матеріалу, використанням сучасних методів статистичного аналізу, детальним обговоренням основних моментів та наявністю достатньої кількості посилань на джерела інформації, що були використані. Дизайн дослідження обрано вдало, аргументовано. Він конкретно окреслює коло поставлених завдань. Обсяг груп у дослідженні відповідає вимогам статистичних критеріїв, які застосовувалися для перевірки значущості результатів. Дослідні групи пацієнтів ретельно відібрано, хворі обстежені за допомогою сучасних лабораторних та інструментальних методів дослідження, що є повністю адекватним для отримання необхідних результатів дослідження та їх правильного тлумачення. Одержані результати є об'єктивними та статистично вірогідними. У цілому, робота є комплексним дослідженням, у якому на підставі комплексного вивчення клініко-гемодинамічних показників,

стану систолічної та діастолічної функцій лівого шлуночка, динаміки циркулюючих та генетичних маркерів, моніторингу ремоделювання лівого шлуночка у віддалений період після ІМ, емоційних порушень за опитувальником DASS-21, тривожності за опитувальником Тейлора сформульовані наукові положення та обґрунтовані висновки, які відповідають поставленим у роботі меті та задачам.

Ключові положення та результати дисертаційної роботи були широко представлені на вітчизняних та закордонних медичних форумах, проведено впровадження одержаних результатів у практику закладів охорони здоров'я України, що свідчить про високий рівень обґрунтованості положень і висновків роботи.

**Оцінка структури, змісту та форми дисертації.** Докторська робота викладена на 376 сторінках машинописного тексту. Вона складається зі вступу, огляду літератури, розділу «матеріали та методи», чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку літератури, який налічує 584 літературних джерел. Робота проілюстрована 13 рисунками та 64 таблицями.

Назва дисертації відповідає її змісту. Мета і завдання в цілому конкретні, аргументовані. За структурою дисертаційна робота Петюніної О.В. повністю відповідає чинним вимогам ДАК МОН України. Всі розділи за своєю суттю, науково-методичним підходом, об'ємом і методами статистичного аналізу, інтерпретацією отриманих даних, висновками та практичними рекомендаціями відображують важливу та повноцінно викладену дисертаційну роботу. Дисертація побудована по загальноприйнятому плану. У вступі роботи розкривається актуальність теми з визначенням мети, завдань і методів дослідження, вказується зв'язок роботи з науково-дослідними роботами; наукова новизна та практичне значення одержаних результатів, особистий внесок здобувача та дані щодо апробації результатів дисертації,

кількість публікацій. В огляді літератури наведено ретельний аналіз літературних даних щодо ролі біомаркерів та поліморфізму генів при інфаркті міокарда. В окремих підрозділах висвітлено роль біомаркеру розчинного супресору туморогенезу-2, біомаркеру васкулоендотеліального фактору росту-А та роль біомаркеру макрофаг-інгібуючого фактору. У іншому блоці підрозділів (1.4-1.7) літературного огляду проаналізовано роль поліморфізму генів ендотеліальної синтази оксиду, гена ендотеліну-1, рецепторів R1 до ангіотензину II, гена CYP11B2 альдостерон-синтази при інфаркті міокарда.

У підрозділі 1.8 проведено літературний аналіз ролі поліморфізму Val66Met гена мозкового нейротрофічного фактору при ІХС та емоційному дистресі. Проведений аналіз даних літератури свідчить, що дисертантка ретельно опрацювала сучасну літературу, яка стосується предмету дисертаційного дослідження з переважним аналізом джерел іноземних авторів. Наведений матеріал досить повно та критично розкриває сучасний рівень знань щодо особливостей та можливостей прогнозування клінічних подій після інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST на підставі оцінки післяінфарктного ремоделювання, нейрогуморальної та прозапальної активності, вказує на високий рівень ерудиції автора.

У другому розділі «Матеріал та методи дослідження» представлено характеристику об'єктів дослідження, використаних дисертанткою методичних підходів і конкретних методик. Розділ дисертаційної роботи дає детальну характеристику обстежених клінічних груп хворих і висвітлює лабораторні, інструментальні та статистичні методи досліджень, що були використані в роботі. Авторка роботи використала сучасні високоінформативні методи дослідження, що робить висновки роботи достовірними та науково обґрунтованими.

Третій розділ дисертаційного дослідження присвячений визначенню клінічного стану, кардіогемодинаміки, біомаркерів та поліморфізму генів у

хворих на ГІМ з елевацією сегмента ST та через 6 місяців спостереження. Виклад матеріалу в даному розділі систематизований. Результати засвідчили, що у гострому періоді ГІМ з елевацією сегмента ST відбувається статистично значиме підвищення розчинного супресора онкогенності 2 (sST2) в циркуляції, рівні sST2 при госпіталізації позитивно корелювали з наявністю цукрового діабету 2 типу (ЦД 2Т), класом гострої лівошлуночкової недостатності (ГЛШН) за Killip II-IV, піковим значенням тропоніну 1 (ТнІ), кількістю ушкоджених коронарних судин, ушкодженням передньої міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії, та рівнем NT-proBNP, негативно – з холестеринем ліпопротеїдам високої щільності (ХСЛПВЩ) при госпіталізації, фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) через 6 місяців. Підвищення рівня  $sST2 \geq 35$  нг/мл у хворих на гострий інфаркт міокарда (ГІМ) з елевацією сегмента ST є незалежним предиктором пізнього ремоделювання міокарду ЛШ ( $p=0,001$ ). За результатами уні- та мультиваріантного лог-регресійного аналізу точку відсічення  $sST2 \geq 35$  нг/мл можна використовувати для прогнозу несприятливої кінцевої точки.

У гострому періоді ГІМ з елевацією сегмента ST відбувається активація утворення прозапального цитокіна MIF, виявлена його асоціація з наявністю стабільної стенокардії до події, передньою локалізацією ІМ, загального холестеринк (ЗХ), ХСЛПНЩ, підвищеним ступенем тривожності та депресії. Позитивна кореляція між MIF, рівнем тропоніну I та лейкоцитів крові відображує участь цитокіну у процесах запалення і некрозу. За результатами ROC-аналізу виявлено точку відсічення фактора інгібування макрофагів (MIF)  $\geq 2644,5$  пг/мл, що виокремлює пацієнтів з наступним розвитком патологічного ремоделювання ЛШ. Гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST супроводжується активацією утворення ендотеліального фактора росту-A (VEGF-A), рівень VEGF-A нижче медіани 160 пг/мл порівняно з рівнем цитокіну вище медіани 160 пг/мл асоціюється з чоловічою статтю,

наявністю тривожності до інфаркту, збільшенням кінцево діастолічного об'єму (КДО) ЛШ у гостру фазу інфаркту, КДО ЛШ, маси міокарда лівого шлуночка (ММЛШ), нижчою толерантністю до фізичного навантаження через 6 місяців спостереження. Рівень VEGF-A  $\leq 201,86$  пг/мл з чутливістю 57,9% та специфічністю 85,7% має прогностичне значення для розвитку патологічного ремоделювання ЛШ. Це свідчить про негативну асоціацію зниженого рівня VEGF-A зі станом внутрішньосерцевої гемодинаміки після перенесеного інфаркту та позитивну – з його підвищеним рівнем. Точка відсічення VEGF-A  $\leq 172,4$  пг/мл є предиктором повторних коронарних подій упродовж 6 місяців спостереження. Гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST у пацієнтів-носіїв генотипу C786C ОНП T786C гена eNOS у порівнянні із T786T генотипом частіше розвивається за наявності ЦД2Т, у віці до 55 років, у курців, за наявності нестабільної стенокардії до події, з підвищенням ХСЛПНЦ. Несприятливі зміни гемодинаміки через 6 місяців спостереження у хворих з генотипом C786C визначались у погіршенні діастолічної функції – зростання показника E/e' у порівнянні з C786T та T786T генотипами. Генотип C786C став незалежним предиктором виникнення комбінованої кінцевої точки через 6 місяців після ГІМ з елевацією сегмента ST. Отримані результати дозволяють вважати генотип T786T ОНП T786C гена eNOS протекторним фактором, проти C786C – таким, що сприяє розвитку ГІМ з елевацією сегмента ST та несприятливому перебігу післяінфарктного періоду.

Четвертий розділ висвітлює особливості та можливості прогнозування процесу ремоделювання лівого шлуночку через 6 місяців спостереження після STEMI з використанням окремих біомаркерів. Дисертантка вивчає особливості та закономірності ремоделювання через призму змін біомаркерів sST2, VEGF-A199, MIF, а також вивчення поліморфізму генів ( T786C гена eNOS, Lys198Asn гена EDN-1).

Наявність генотипу Lys198Asn+Asn198Asn ОНП Lys198Asn гена EDN-1 у хворих на ГІМ з елевацією сегмента ST асоціювалась із чоловічою статтю, більшою частотою АГ, палінням. У динаміці спостереження у носіїв генотипу Lys198Asn+Asn198Asn визначалась схильність до прогресування ремоделювання міокарду ЛШ: збільшення КДО ЛШ, КСО ЛШ, КДР ЛШ, КСР, ЛП, ММЛШ. У носіїв Lys198Lys генотипу зміни гемодинаміки суттєво не відрізнялись від вихідних. Криві Каплана-Мейєра свідчать про відсутність різниці між хворими-носіями Lys198Asn+Asn198Asn та Lys198Lys генотипів за прогнозуванням кінцевих точок. Вище наведене дозволяє визначити генотип Lys198Lys ОНП Lys198Asn гена EDN-1 як такий, що має протективне значення, Lys198Asn+Asn198Asn – що сприяють розвитку ремоделювання міокарду ЛШ.

Носійство генотипів A1166C+C1166C ОНП A1166C гена АТІR1 сприяє розвитку ГІМ з елевацією сегмента ST за наявності таких факторів ризику, як АГ, ІМ в анамнезі, виникненням ІМ до 55 років, палінням порівняно з носіями генотипу A1166A. Через 6 місяців спостереження у носіїв A1166C+C1166C у порівнянні з A1166A спостерігався розвиток післяінфарктної дилатації порожнини ЛШ, а саме – зростання КДО ЛШ більш ніж на 10%, а також достовірно більша кількість досягнення кінцевих точок. Вище наведене дозволяє вважати генотипи A1166C+C1166C тими, що сприяють розвитку ГІМ з елевацією сегмента ST без додаткових факторів ризику та серцево-судинних ускладнень післяінфарктного періоду.

У носіїв T344T генотипу ОНП T344C гена СYP11B2 альдостеронсинтази підвищується відносний ризик розвитку ГІМ з елевацією сегмента ST у порівнянні з генотипом C344C у хворих на АГ, у пацієнтів з генотипом T344C+T344T – вище, ніж у хворих з C344C генотипом. У носіїв T344T генотипа спостерігались ознаки пізнього патологічного ремоделювання міокарда ЛШ: підвищення КДО ЛШ, КДР ЛШ, ММЛШ, відношення Е/А,



збільшення у 2 рази кількості хворих з регургітацією мітрального клапану  $\geq 2$  ступеня, зниження толерантності до фізичного навантаження. У хворих з T344C та C344C генотипами достовірних змін гемодинаміки не відбувалось. У хворих на ГІМ з елевацією сегмента ST з різними варіантами ОНП T344C гена CYP11B2 частота кінцевих точок через 6 місяців після події не відрізнялась. Генотип T344C і C344C ОНП T34C гена CYP11B2 альдостеронсинтази можна вважати протективним, генотип T344T – таким, що є фактором із серцево-судинними ускладненнями післяінфарктного періоду.

У хворих на ГІМ з елевацією сегмента ST, носіїв генотипів Val66Met+Met66Met гена BDNF, у порівнянні з носіями генотипу Val66Val через 6 місяців після події визначались достовірно більш виражена діастолічна дисфункція, що поєднувалась зі зниженою ФВЛШ, збільшенням ДЛП та ОЛП, тобто несприятливим перебігом післяінфарктного ремоделювання міокарду ЛШ. Генотип Val66Met+Met66Met поліморфізму гена BDNF, стрес і тривога напередодні ГІМ з елевацією сегмента ST, зниження ФВЛШ були незалежними предикторами виникнення комбінованої кінцевої точки через 6 місяців після події. Носії генотипу Val66Val мали нижчу акумуляцію комбінованої кінцевої точки у порівнянні з Val66Met+Met66Met через 6 місяців спостереження. до ГІМ з елевацією сегмента ST,

У п'ятому розділі представлено результати, щодо прогнозування несприятливих подій у 6-місячний період після ГІМ з елевацією сегмента ST з використанням біомаркерів та опитувальника емоційних порушень DASS-21.

Збільшення відносного ризику захворіти на ГІМ з елевацією сегмента ST за наявності емоційних порушень асоціюється з генотипом T344T поліморфізму T344C гена CYP11B2, носійством T-алелі, комбінації A1166A-T344T-варіантів поліморфізму генів ATR1 та CYP11B2. Алель 344C поліморфізму гена CYP11B2 може розглядатися як протективний фактор. У групі з порушеннями емоційного стану шанс кумуляції комбінованої кінцевої

точки до 6 місяця спостереження після ГІМ з елевацією сегмента ST у 2,50 рази вище, ніж без порушень, вагомий внесок у розвиток кінцевої точки вносить розвиток СН. Опитувальник DASS-21 може бути доступним важелем для діагностування порушень емоційного стану та можливого передбачення наступних серцево-судинних подій.

У шостому розділі представлена нова мультимаркерна модель прогнозування кінцевої точки у віддалений період після ГІМ з елевацією сегмента ST.

Оригінальна біомаркерна предикторна модель, яка заснована на визначенні генотипу C786C поліморфізму гена eNOS, Val66Met+Met66Met ОНП гена BDNF, A1166C+C1166C ОНП гена АТІІR1, та концентрацій  $MIF \geq 2792,7$  пг/мл,  $VEGF-A \leq 172$  пг/мл та  $sST2 \geq 35$  нг/мл, вагомо передбачає клінічні кінцеві точки через 6 місяців спостереження після ГІМ з елевацією сегмента ST у пацієнтів, яким було здійснено успішну реваскуляризацію.

У розділі «Аналіз та обговорення результатів дослідження» дисертантка узагальнює результати власних спостережень і співвідносить їх з літературними даними, аргументує сформульовані висновки.

Наведені висновки та практичні рекомендації повністю відповідають отриманим результатам, меті та завданням роботи. Результати дослідження викладено послідовно, відповідно до порядку виконання поставлених завдань, мають переконливе теоретичне та практичне значення. Науково-практична цінність роботи не викликає сумнівів. Дисертаційна робота ілюстрована достатньою кількістю рисунків і таблиць, що відповідає сучасним вимогам.

Список літератури оформлений згідно з сучасними бібліографічними вимогами.

**Наукова новизна дослідження й одержаних результатів**

Дисертаційне дослідження відтворює нові аспекти і нові можливості прогнозування клінічних подій після інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST на підставі оцінки післяінфарктного ремоделювання, нейрогуморальної та прозапальної активності.

Дисертантка вперше вирішує проблему покращення результатів прогнозу перебігу післяінфарктного періоду через визначення зв'язків циркулюючих (MIF, sST2, VEGF-A) та генетичних (ОНП А1166С гена АТІІR1, Т344С гена СУР11В2, Т786С гена eNOS, Lys198Asn гена EDN-1, Val66Met гена BDNF) маркерів із передумовами розвитку ГІМ з елевацією сегмента ST, його клініко-лабораторними, інструментальними характеристиками, перебігом, моніторингом динаміки проспективного спостереження з визначенням предикторного значення отриманих результатів для прогнозу ремоделювання міокарда ЛШ та серцево-судинних ускладнень.

Дисертанткою уперше:

- представлені докази активації таких циркулюючих біомаркерів, як маркер імунозапалення MIF, ендотеліальної дисфункції та ангіогенезу VEGF-A, фіброзу міокарда sST2 у гострому періоді ГІМ з елевацією сегмента ST. Доведено, що ступінь посилення утворення біомаркерів у післяінфарктному періоді відбивається на процесі ремоделювання міокарда та частоті кінцевих точок. Дисертанткою визначені кількісні критерії досліджуваних біомаркерів, що мають прогностичне значення - підвищений рівень MIF, sST2 та знижений рівень VEGF-A як предикторів та розвитку післяінфарктних серцево-судинних ускладнень;

- у хворих на ГІМ з елевацією сегмента ST проаналізовано асоціації ряду генів-кандидатів РААС та функції ендотелію з модифікованими та немодифікованими факторами ризику, перебігом гострого періоду, прогнозом пізнього ремоделювання міокарду ЛШ, виникненням кінцевих точок та визначені окремі поліморфні варіанти, що мають протективні властивості, а

також варіанти, що сприяють більш важкому перебігу захворювання та його наслідків;

- проведена клінічна оцінка біомаркера тривожно-депресивних порушень з одночасною кардіопротективною дією (однонуклеотині поліморфізми Val66Met гена BDNF) та показано, що генотипи Val66Met+Met66Met ОНП Val66Met гена BDNF є незалежним предиктором комбінованої кінцевої точки, відповідно генотип Val66Val має протективні властивості;

- підтверджено існування взаємозв'язку між розвитком ГІМ з елевацією сегмента ST та емоційним дистресом та визначено, що вираженість емоційних порушень асоціювалась із високими рівнями фактора інгібування макрофагів та зниженими значеннями васкулоендотеліальним фактором росту-А.

Авторкою дослідження створена нова оригінальна предикторна модель шкали ризику та доведено, що пацієнти на ГІМ з елевацією сегмента ST з 6 та більше балами оригінальної моделі демонстрували гірший прогноз, ніж ті, що мали менше балів.

Наукова новизна роботи підтверджена 3 деклараційними патентами України на корисну модель та авторським правом на винахід.

**Практичне значення одержаних результатів.** Дисертаційна робота має високу практичну значущість, яка полягає в тому, що на підставі вивчення клінічних, анамнестичних, лабораторних характеристик ГІМ з елевацією сегмента ST, циркулюючих та генетичних біомаркерів, за результатами проспективного спостереження та моніторингу стану кардіогемодинаміки, кінцевих точок виділені предиктори несприятливого перебігу післяінфарктного періоду, що дає змогу кардіологам, терапевтам, сімейним лікарям сформулювати індивідуальні підходи до проведення вторинної профілактики.

Також цінність для практичної кардіології полягає у тому, що завдяки визначенню предикторів розвитку ремоделювання міокарду ЛШ (рівнів MIF у гострій фазі ГІМ з елевацією сегмента ST більш ніж 2644,5 пг/мл, sST2 сироватки крові понад 35 нг/мл, VEGF-A  $\leq$  201,86 пг/мл, генотипи A1166C+C1166C поліморфізму A1166C гена АТІR1, С786С поліморфізму Т786С гена eNOS) з'явилась можливість прогнозування розвитку патологічного ремоделювання міокарду ЛШ через 6 місяців після події та розробляти комплекс заходів по гальмуванню патологічного ремоделювання.

Використання опитувальника DASS-21, що відображає емоційний стан пацієнта на ГІМ з елевацією сегмента ST за 10-14 днів до події, дозволяє передбачити розвиток кінцевих точок упродовж 6 місяців спостереження після індексної події та своєчасно застосувати лікування емоційного дистресу.

Впровадження оригінальної біомаркерної предикторної моделі шкали ризику на підставі визначення циркулюючих та генетичних біомаркерів дасть змогу практикуючим лікарям передбачати клінічні події через 6 місяців після ГІМ з елевацією сегмента ST, що сприятиме покращенню якості життя хворих і вторинної профілактики захворювання.

Результати дисертаційної роботи впроваджено до клінічної практики у ДУ «Національний інститут терапії ім.Л.Т.Малої НАМН України», Харківський національний медичний університет, кафедра внутрішньої медицини №1; Харківська медична академія післядипломної освіти, кафедра кардіології та функціональної діагностики; КНП «Тернопільська університетська лікарня» Тернопільської обласної ради; КЗ Чернівецький обласний кардіологічний диспансер; Хмельницький обласний кардіологічний диспансер; Закарпатський обласний клінічний кардіодиспансер; Кіровоградська обласна лікарня.

**Апробація результатів дисертації, повнота викладення основних положень, висновків і рекомендацій**

За матеріалами докторської дисертації опубліковано 70 наукових праць, у тому числі 34 статті, з яких 23 – у фахових наукових виданнях, рекомендованих МОН України (5 одноосібно), зарубіжних – 11 (у тому числі 5 у журналах, які індексуються в базі SCOPUS, 4 – Web of Science), 3 державних Патенти України на корисну модель, 1 авторське право на винахід; 32 роботи у матеріалах міжнародних та вітчизняних з'їздів, науково-практичних конференцій та симпозіумів, серед яких 13 зарубіжних публікацій.

Опубліковані праці відображають зміст проведеного дослідження, повноту викладення наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації та достатній рівень їх оприлюднення.

Текст дисертації та автореферату тотожні. Автореферат відображає всі основні положення дисертації. Зауважень стосовно автореферату та його змісту немає.

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

Принципових зауважень щодо змісту та оформлення дисертаційної роботи немає. Разом із загальною позитивною оцінкою виконаного дослідження слід відзначити низку недоліків, які суттєво не позначаються на позитивній оцінці проведеного дослідження.

1. В тексті дисертаційного дослідження наявні граматичні помилки у написанні окремих слів і виразів, які відносяться до українського правопису (наприклад – цитозін, холестерін, ісходів та ін.)

2. Літературний огляд дещо перевантажений, ряд матеріалу можна було б опустити без шкоди основному змісту і значенню проблеми.

3. У дисертації відсутні дані щодо впливу порушень серцевого ритму на процеси ремоделювання міокарда, хоча у значній кількості пацієнтів відзначались ті чи інші порушення серцевого ритму.

Проте, зроблені зауваження не є принциповими, не впливають на зміст роботи, не знижують позитивної оцінки дисертації, її важливого теоретичного значення для науки та практики.

Для продовження наукової дискусії хотілося б поставити здобувачеві такі запитання:

1. Чи доцільним є проведення аналогічного дослідження у пацієнтів з інфарктом міокарда без елевації сегмента ST?
2. Які з запропонованих автором дослідження рекомендацій доцільно і можливо використовувати на етапі первинної медико-санітарної допомоги, а які повинні проводитись на подальших етапах надання медичної допомоги?
3. Які у перспективі можна буде впровадити медичні технології чи лікарські засоби, які за результатами дослідження та його висновками могли б впливати на визначені дисертантом патофізіологічні ланки та сповільнювати процес ремоделювання міокарда і гальмувати розви ток і прогресування серцевої недостатності?

### **Висновок про відповідність дисертаційної роботи встановленим вимогам**

Докторська робота Петюніної О.В. на тему «Особливості прогнозування клінічних подій після інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST на підставі оцінки післяінфарктного ремоделювання, нейрогуморальної та прозапальної активності», є завершеною науковою працею, в якій на основі комплексного використання сучасних методів дослідження та статистичної обробки результатів одержані ретельно обґрунтовані та доведені наукові положення, щодо яких здобувач є суб'єктом авторського права, і які сприяють рішенню конкретної наукової проблеми – удосконаленню прогнозування клінічних подій після перенесеного гострого інфаркту міокарда, що має суттєве значення для кардіології. Представлена робота містить нові, раніше не захищені науково обґрунтовані положення, які у сукупності слід розглядати як суттєвий внесок у розв'язання актуальної медичної проблеми. Дисертація оформлена відповідно до вимог та відображає особистий внесок автора.

Докторська робота Петюніної Ольги Вячеславівни на тему *«Особливості прогнозування клінічних подій після інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST на підставі оцінки післяінфарктного ремоделювання, нейрогуморальної та прозапальної активності»* за актуальністю обраної теми, ступенем обґрунтованості наукових положень, рекомендацій, їх достовірністю, новизною, практичним значенням, високим методичним рівнем виконання відповідає усім необхідним вимогам пункту 10 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєнню вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого Постановами Кабінету Міністрів України №567 від 24 липня 2013 року та внесеними зміни, затвердженими Постановою Кабінету Міністрів України №656 від 19 серпня 2015 року щодо докторських дисертацій, а її автор **Петюніна Ольга Вячеславівна** заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за фахом 14.01.11 – «Кардіологія» (222 — Медицина).

Офіційний опонент:

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



І.П. Катеренчук

Підпис професора Катеренчука Івана Петровича

**ЗАСВІДЧУЮ**

Учений секретар

Української медичної стоматологічної академії  
кандидат біологічних наук, доцент



В.Л. Філатова