

## ВІДГУК

**офіційного опонента доктора медичних наук, завідувача кафедри внутрішньої медицини №2 і клінічної імунології та алергології імені академіка Л.Т. Малої Харківського національного медичного університету, професора Кравчуна Павла Григоровича на 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», подану на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – Кардіологія**

**Актуальність теми дисертаційної роботи.** Дисертаційна робота Петюніної О.В. присвячена вирішенню актуального питання кардіології, а саме, підвищенню ефективності прогнозування ремоделювання міокарда лівого шлуночку та клінічних подій у хворих на STEMI на підставі вивчення біомаркерів, поліморфних варіантів генів нейрогормональних систем з імунозапаленням та вираженістю преморбідних порушень, у тому числі емоційних.

Актуальність проблеми обумовлена тим, що частота виникнення серцевої недостатності (СН), повторних коронарних подій, госпіталізації з серцево-судинних причин, смерті та інших ускладнень після інфаркту міокарда продовжує зростати, не зважаючи на застосування сучасних реперфузійних стратегій. Адже зміни, що відбуваються у ділянці некрозу серцевого м'яза та навколоінфарктної зони запускають процес ремоделювання міокарда. Механізми ремоделювання зумовлені багатьма чинниками, серед яких нейрогуморальні, імунозапальні, молекулярно-генетичні, кардіогемодинамічні мають особливе значення. Глибоке розуміння процесів післяінфарктного ремоделювання ЛШ є надзвичайно важливим в сучасній кардіології.

В роботі всебічно досліджено роль біомаркерів sST2, MIF, VEGF-A, що відображують різні патогенетичні напрямки впливу на післяінфарктне ремоделювання, поліморфних варіантів генів-кандидатів PAAC, ендотеліальної

дисфункції, мозкового нейротрофічного фактору (BDNF), порушень емоційного стану на перебіг та прогнозування розвитку кінцевих точок у хворих ГІМ з елевацією сегмента ST. Все вище наведене обумовлює актуальність дисертаційної роботи Петюніної О.В., спрямованої на поглиблення існуючих уявлень щодо патофізіологічних механізмів розвитку та перебігу інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST, прогнозування розвитку ускладнень як у гострому, так і у віддаленому періодах.

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

Виконане дисертаційне дослідження є складовою частиною планової науково-дослідної роботи: «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».

### **Ступінь обґрунтованості і вірогідності наукових положень, висновків і рекомендацій, що сформульовані в дисертації.**

Дисертаційну роботу Петюніної О.В. виконано на сучасному науково-методичному рівні. Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та практичних рекомендацій відповідає вимогам ДАК МОН України, зокрема, ґрунтується на достатній кількості клінічного матеріалу – даних комплексного обстеження 341 хворого на ГІМ з елевацією сегмента ST. Діагноз встановлено згідно до Рекомендацій Європейського товариства кардіологів (2017) та Наказу МОЗ України №455 від 02.07.2014р. "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при гострому коронарному синдромі з елевацією сегмента ST". Автором проаналізовано анамнез, фактори ризику, скарги, дані об'єктивного обстеження пацієнтів, результати коронароангіографії, ультразвукового дослідження з доплерографією, клініко-

лабораторного аналізу та спеціальних, що відповідають меті та задачам дослідження (імуноферментний аналіз вмісту біомаркерів sST2, VEGF-A, MIF, NT-proBNP, полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) з визначенням однонуклеотидних поліморфізмів T786C (rs2070744) гена eNOS, Lys198Asn (rs5370) гена EDN-1, A1166C (rs5186) гена AT1R1, T344C (rs1799998) гена CYP11B2, Val66Met (rs6265) гена BDNF. Застосовані методи досліджень повною мірою відповідають сучасним вимогам медичної науки і практики та виконані за допомогою наборів реактивів провідних фірм. Статистичний аналіз проводився з використанням пакета програм «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5) з залученням методів параметричної та непараметричної статистики. Достовірність результатів підтверджується також первинною документацією, перевіреною на етапах попередньої експертизи роботи. Результати, які отримала автор, проаналізовані у порівнянні із останніми даними фахової вітчизняної і зарубіжної літератури. 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, педагогічному процесі у вищих навчальних закладах, що свідчить про високий рівень обґрунтованості положень виконаного дослідження.

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

У роботі проаналізовано роль біомаркерів та однонуклеотидних поліморфізмів генів-кандидатів у патогенезі ремоделювання ЛШ після перенесеного ГІМ з елевацією сегмента ST.

Автор уперше використала аналіз окремих біомаркерів, що циркулюють у крові (MIF, sST2, VEGF-A) та генетичних маркерів (ОНП A1166C гена рецепторів R1 до ангіотензину II, T344C гена CYP11B2 альдостерон-синтази, T786C гена ендотеліальної NO-синтетази, Lys198Asn гена ендотеліну-1, Val66Met гена мозкового нейротрофічного фактору), їхні зв'язки з передумовами розвитку ГІМ з

елевацією сегмента ST, його клініко-анатомічними характеристиками, перебігом, моніторингом динаміки проспективного спостереження з визначенням предикторного значення отриманих результатів для прогнозу ремоделювання лівого шлуночку та серцево-судинних ускладнень.

Автор поряд з класичними факторами ризику уперше провела аналіз ролі емоційного дистресу, показала їхній зв'язок з окремими циркулюючими (MIF, VEGF-A) та генетичними (ОНП Val66Met гена BDNF, T344C гена CYP11B2) біомаркерами, перебігом післяінфарктного періоду.

Заслуговує на увагу уперше проведене дослідження ОНП Val66Met гена BDNF – нейротрофіна, дефіцит якого є маркером емоційних порушень та одночасно асоціюється з деякими патогенетичними механізмами ІХС.

Автор встановила протективні властивості генотипа Val66Val та ті, що сприяють ускладненням післяінфарктного періоду – генотипи Val66Met+Met66Met.

Побудовано мультимаркерну модель, яка стала високо чутливою та специфічною для прогнозування несприятливих подій після перенесеного інфаркту міокарда.

Наукова новизна роботи підтверджена деклараційними державними патентами України на корисну модель, а також авторським правом на винахід.

### **Практична значимість роботи.**

Встановлено предиктори несприятливого перебігу післяінфарктного періоду, що сприятиме більш індивідуалізованому підходу щодо вторинної профілактики в медичних закладах. Визначено маркери РМЛШ, а саме рівні MIF у гострій фазі STEMІ більше ніж 2644, 5 нг/мл, sST2 понад 35 нг/мл, VEGF-A менше 201,86 пг/мл, генотипи A1166C+C1166C поліморфізму A1166C гена ATP1B1, C786C поліморфізму T786C гена eNOS.

Продемонстровано доцільність використання опитувальника DASS-21 для визначення рівнів тривоги, депресії, стресу, що сприятиме його широкому застосуванню для діагностики емоційного дистресу та його корекції у даній категорії хворих.

Застосування оригінальної прогностичної моделі, що включає визначення циркулюючих біомаркерів (MIF $\geq$ 2792,2 пг/мл, VEGF-A $\leq$ 172 пг/мл, sST2 $\geq$ 35 нг/мл) та генетичних показників (генотип C786C поліморфізму гена eNOS, (Val66Met+Met66Met) гена BDNF, (A1166C+C1166C) гена AT1R1) дозволить лікарям практичної медицини передбачити розвиток ускладнень, що значно покращить якість життя пацієнтів.

### **Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті.**

Результати дисертації опубліковано у 70 наукових працях: 34 статті, з них 23 – у фахових 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 Патента 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.

### **Оцінка змісту і оформлення роботи.**

Дисертаційна робота викладена на 376 сторінках друкованого тексту, проілюстрована 13 рисунками і містить 64 таблиці (з них – 20 повних сторінок). Дисертація складається зі вступу, 8 розділів (огляд літератури, матеріали та методи дослідження, клінічна характеристика, 4 розділи власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів дослідження), висновків, практичних рекомендацій, додатків.

Вступ роботи присвячений актуальності дослідження, де повністю обґрунтована доцільність проведення роботи, сформульовані мета і завдання дисертаційної роботи, а саме, удосконалення методів прогнозування несприятливого перебігу післяінфарктного періоду. Відображено наукову новизну та практичне значення роботи.

Розділ 1 «Огляд літератури» складається з 8 розділів, які присвячені аналізу сучасних даних щодо біомаркерів sST2, MIF, VEGF-A, визначенню їх ролі у

патогенезі ІХС загалом та ГІМ зокрема. В розділі 2 «Матеріали і методи дослідження» наведено клінічну характеристику обстежених хворих, описано інструментальні (ЕКГ, ехокардіографія, коронарографія) методи обстеження хворих, використані лабораторні дослідження (імуноферментні, полімеразна ланцюгова реакція) та методи статистичного аналізу. Обладнання, що застосовано для обстеження хворих, дозволяє результатам мати сучасну трактовку. Методи відповідають сучасним стандартам, інформативні, адекватні поставленій меті та завданням дослідження.

Результати власних досліджень наведені у 3-6 розділах. У 3 розділі представлений аналіз зв'язку біомаркерів sST2, MIF, VEGF-A. ОНП генів з показниками клінічного стану, факторами ризику, даними об'єктивних методів обстеження на момент госпіталізації та через 6 місяців спостереження. У 4 розділі, використовуючи результати ROC-аналізу, уні- та мультіваріантного регресійного аналізу, встановлено маркери раннього та пізнього ремоделювання лівого шлуночку. Розділ 5 присвячено побудові предикторної моделі виникнення несприятливих подій упродовж 6 місяців після ГІМ з елевацією сегмента ST. Висвітлюється вплив коморбідного емоційного дистресу на прогноз захворювання. У розділі 6 представлено узагальнення отриманих результатів у вигляді створеної здобувачем багатофакторної прогностичної моделі з урахуванням маркерів підвищеного ризику кінцевих точок, якими стали генотип C786C поліморфізму T786C (rs2070744) гена eNOS, (Val66Met+Met66Met) поліморфізму Val66Met гена BDNF, (A1166C+C1166C) поліморфізму A1166C (rs5186) гена АТІР1, MIF $\geq$ 2792,7 пг/мл, VEGF-A $\leq$ 172 пг/мл, sST2 $\geq$ 35 нг/мл) та її порівняння з існуючою моделлю прогнозування. У розділі 7 «Аналіз і узагальнення отриманих результатів» автор підсумовує дані, їхній взаємозв'язок, значення для перебігу післяінфарктного періоду з акцентом на прогресування структурно-функціональної перебудови міокарда та виникнення кінцевих точок. Ретельний аналіз, виконаний з використанням сучасних статистичних методів дозволив сформулювати обґрунтовані та конкретні висновки. Висновки й 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, що з високим рівнем доказовості на підставі оцінки циркулюючих та молекулярно-генетичних біомаркерів дозволяють виділити хворих високого ризику несприятливого перебігу післяінфарктного періоду. Список літератури. Список літератури містить 584 джерел, з яких 124 – кирилицею та 460 – латиницею. Оформлений згідно з рекомендованими бібліографічними вимогами, переважають джерела останніх 5 років. Дисертація за змістом, логікою викладення і оформленням не викликає зауважень. Важливість для науки й практичного використання одержаних автором результатів, рекомендації щодо їх використання. Автор дисертації поглибила уявлення про роль цитокіна із запальною властивістю – макрофаг інгібуючого фактору (MIF), біомаркера ендотеліальної дисфункції та ангіогенезу – васкулоендотеліального фактору росту-А (VEGF-A), маркеру фіброзу міокарда sST2 у патогенезі ГІМ та післяінфарктного періоду. Виокремлено протективне та патологічне значення ОНП T786C гена eNOS, Lys198Asn гена EDN-1, A1166C гена AT1R1, T344C гена CYP11B2, Val66Met гена BDNF по відношенню до ГІМ та його наслідкам, показала поряд з класичними факторами ризику реальну значиму роль емоційних порушень. Отримані дані дозволять своєчасно виділити групу високого ризику виникнення ускладнень післяінфарктного періоду та більш ретельно підійти до curaції обраної категорії хворих. Це дозволить максимально зберегти працездатність, покращити тривалість та якість життя пацієнтів. Результати дослідження впроваджено у науково-дослідну та лікувальну роботу у ДУ «Національний інститут терапії ім.Л.Т.Малої НАМН України», КНП «Тернопільська університетська лікарня» Тернопільської обласної ради; КЗ Чернівецький обласний кардіологічний диспансер; Хмельницький обласний кардіологічний диспансер; Закарпатський обласний клінічний кардіодиспансер; Кіровоградська обласна лікарня, педагогічний процес у Харківському національному медичному університеті, кафедрі внутрішніх хвороб №1; Харківській медичній академії післядипломної освіти, кафедрі кардіології та функціональної діагностики, що підтверджено відповідними актами впровадження.

Автореферат відповідає основному змісту дисертації, зауважень немає.

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

Суттєвих зауважень до дисертаційної роботи немає, але у тексті є поодинокі стилістичні помилки та громіздкі таблиці, які ускладнюють сприйняття. Утім ці недоліки не впливають на загальне позитивне враження від викладеного дисертаційного матеріалу.

В рамках дискусії в мене виникли такі запитання:

1. У чому полягає роль нейротрофіна BDNF при емоційних порушеннях та серцево-судинних захворюваннях, яким чином це може бути пов'язаним з поліморфізмом його гена?
2. Існують різноманітні варіанти тестів та шкал для визначення порушень емоційного стану (тривоги, стресу, депресії, когнітивних порушень). Чому Ви у своїй роботі використовували саме шкалу DASS-21? В чому її переваги перед іншими?
3. За даними літератури, біомаркеру MIF притаманні як кардіопротективна, так і кардіодепресивна дія на міокард. У Вашій роботі доведена кардіодепресивна дія цитокіна на міокард. Як Ви це пояснюєте?

### **Заключення**

#### **Вдповідність дисертації вимогам МОН України**

Дисертаційна робота Петюніної Ольги Вячеславівни на тему: «Особливості прогнозування клінічних подій після ГІМ з елевацією сегмента ST на підставі оцінки післяінфарктного ремоделювання, нейрогуморальної та прозапальної активності» є закінченою науково-дослідною роботою, в якій вирішено актуальну проблему сучасної кардіології – вдосконалення ефективності прогнозування ремоделювання лівого шлуночку та клінічних подій у хворих на ГІМ з елевацією сегмента ST на підставі вивчення біомаркерів та поліморфних варіантів генів нейрогормональних систем з імунозапаленням та вираженістю преморбідних емоційних порушень.

За актуальністю, методичним рівнем, обсягом проведених досліджень, науковою



новизною, обґрунтованістю і достовірністю висновків і рекомендацій, практичним значенням отриманих результатів, викладенням результатів у наукових публікаціях дисертаційна робота Петюніної О.В. «Особливості прогнозування клінічних подій після інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST на підставі оцінки післяінфарктного ремоделювання, нейрогуморальної та прозапальної активності» відповідає вимогам п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєнню вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого Постановами Кабінету Міністрів України №567 від 24 липня 2013 року та № 656 від 19 серпня 2015р., а її автор Петюніна Ольга Вячеславівна заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за фахом 14.01.11 – «Кардіологія».

Офіційний опонент:

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



П.Г.Кравчун