

ВИСНОВОК

про наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів дисертаційної роботи філософії Бондарєвої Олени Олександрівни на тему:

«Клініко-патогенетичні особливості перебігу гострого коронарного синдрому на тлі цукрового діабету 2 типу: оптимізація прогнозмодифікуючої терапії»

**на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань
22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина**

ВИТЯГ

із протоколу № 2 спільного засідання наукової комісії кафедр: терапії, сімейної та екстреної медицини післядипломної освіти, кафедри ендокринології, кафедри пропедевтики внутрішньої медицини імені Бережницького, кафедри травматології, ортопедії й невідкладної військової хірургії Івано-Франківського національного медичного університету від 30.02.2023 року.

Присутні:

Голова засідання: д. мед. н., професор Вакалюк Ігор Петрович, д. мед. н., д.мед.н., професор Костіцька Ірина Олександрівна, д.мед.н., професор Глушко Любомир Володимирович, д.мед.н., проф. Василюк Сергій Михайлович, д.мед.н., проф. Середюк Віталій Несторович, д.мед.н., проф. Кошель Іванна Василівна, д.мед.н., проф. Матковська Наталія Романівна, д.мед.н., проф. Витриховський Андрій Ігорович, к.мед.н., доцент Вербовська Ольга Степанівна – завідувач кардіологічного відділення КНП Центральна міська клінічна лікарня ІФМР, к.мед.н., доцент Маковецька Тетяна Іванівна, к.мед.н., доцент Козлова Ірена Валеріївна, к.мед.н., доцент Позур Наталія Зіновіївна, к.мед.н., доцент Чаплинська Наталія Володимрівна, к.мед.н., доцент Рудник Вікторія Тарасівна, к.мед.н., доцент Кулаєць Віра Михайлівна, к.мед.н., доцент Гавриш Тарас Юрійович, к.мед.н., доцент Симчич Христина

Степанівна, к.мед.н., доцент Скрипник Любов Миронівна.

Секретар засідання: завідувачка відділу аспірантури та докторантури
Кондрат Л. А.

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

Публічна презентація наукових результатів дисертації на здобуття ступеня доктора філософії аспіранта кафедри терапії, сімейної та екстреної медицини післядипломної освіти Бондарєвої Олени Олександрівни на тему: «Клініко-патогенетичні особливості перебігу гострого коронарного синдрому на тлі цукрового діабету 2 типу: оптимізація прогнозмодифікуючої терапії» в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Науковий керівник: д. мед. н., професор Федоров С.В., завідувач кафедри терапії, сімейної та екстреної медицини ПО ІФНМУ.

Рецензенти:

1. Доктор медичних наук, професор Дідушко Оксана Миколаївна, професор кафедри ендокринології Івано-Франківського національного медичного університету, МОЗ України.

2. Доктор медичних наук, професор Нестерак Роксолана Вікторівна, завідувачка кафедри фізичної та реабілітаційної медицини Івано-Франківського національного медичного університету, МОЗ України.

СЛУХАЛИ: доповідь аспіранта Бондарєвої Олени Олександрівни, яка виклала суть та основні положення дисертації на тему: «Клініко-патогенетичні особливості перебігу гострого коронарного синдрому на тлі цукрового діабету 2 типу: оптимізація прогнозмодифікуючої терапії».

Здобувач обґрунтувала мету і завдання дослідження, новизну та актуальність виконаної роботи. Доповіла про об'єм та характеристику методів дослідження. Охарактеризувала отримані результати і оголосила висновки (20 хв).

Науковий керівник: д. мед. н., професор Федоров С.В. дав позитивну характеристику здобувача.

У науковій дискусії взяли участь: д. мед. н., професор Нестерак Р. В., д.мед.н., доц. Витриховський Андрій Ігорович, д. мед. н., професор Дідушко О. М., д. мед. н., професор Василюк С. М., к. мед. н., доцент Чаплинська Н. В., д. мед. н., професор Середюк В. Н., д. мед. н., професор Костіцька І.О.

Питання задавали:

1. Д.мед.н., доцент Витриховський Андрій Ігорович.

Запитання: 1. Яким чином відбувався поділ хворих на ГКС?

Здобувач: Хворі розподілялися на ГКС зі стійкою елевацією сегмента ST (STEMI) та без стійкої елевації сегмента ST (non STEMI).

Запитання: 2. Чи мали пацієнти, які досліджувалися, супутні патології?

Здобувач: Так, пацієнти, окрім ЦД 2 типу, мали супутню патологію, яка не впливала на результати дослідження. Натомість були виключені особи, що мали гострі розлади мозкового кровообігу; вторинну АГ, ЦД 1 типу, кетоацидоз будь-якого генезу, гіпертрофічна кардіоміопатія, дилатаційна кардіоміопатія, рестриктивна кардіоміопатія, онкологічна патологія, термінальна стадія хронічної хвороби нирок, печінкова недостатність, захворювання крові, вагітність чи лактація.

2. Д.мед.н., професор Середюк Віталій Несторович.

Запитання: 1. Чи є характерні морфологічні особливості ушкоджень судин серця при ІХС, що перебігає на тлі ЦД 2 типу?

Здобувач: Так, це водночасне залучення до патологічного процесу кількох вінцевих артерій. Більшість клінічних досліджень із використанням методу коронароангіографії відмітили, що багатосудинне ураження удвічі-втричі частіше зустрічається саме у хворих на ІМ та супутній діабет.

Запитання: 2. Відомо, що реперфузія при ГКС може чинити додатковий пошкоджувальний вплив та погіршувати функцію міокарда через розвиток реперфузійного синдрому. Яким чином можна зменшити прояви або попередити розвиток цього синдрому?

Здобувач: Застосування кардіопротективних ліків перед чи в ранні терміни після відновлення кровоплину. Саме успішна метаболічна модуляція відіграє роль у попередженні розвитку гострих ішемічних подій, впливає на результати інтервенційного лікування та попереджає розвиток СН у хворих на ГКС.

3. К.мед.н., доцент Чаплинська Наталія Володимрівна.

Запитання: 1. Назвіть незалежний чинник розвитку та прогресування атеросклеротичних ССЗ.

Здобувач: Гіперглікемія, а саме ЦД. Метаболічні пошкодження, які наявні при даному стані (інсулінорезистентність, запалення жирової тканини, ендотеліальна дисфункція, судинне запалення, підвищення тромбоцитарна активність тощо), пришвидшують прогресування атеросклерозу та його ускладнень. Визначальний вплив ЦД на серцево-судинну систему підтверджується тим фактом, що понад 75% смертей хворих на ЦД виникає через ССЗ. Тому, хворі на ЦД 2 типу мають виразно вищий ризик судинних ускладнень, ніж особи без діабету.

Запитання: 2. Які відбуваються зміни в субпопуляції лейкоцитів у пацієнтів з атеросклеротичним ССЗ, що перебігає на тлі ЦД 2 типу?

Здобувач: Рядом експериментальних та клінічних досліджень визначено, що в осіб із ЦД 2 типу відмічається зростання числа проміжних та неklasичних субтипів моноцитів, що може мати значення в підтриманні хронічного западення низької інтенсивності та прогресуванні атеросклерозу.

4. Д.мед.н., професор Костіцька Ірина Олександрівна.

Запитання: 1. Яким чином реалізується позитивний кардіопротективний вплив препаратів іНЗКТГ-2 при атеросклеротичних ССЗ?

Здобувач: Окрім позитивного впливу на показники вуглеводного обміну препарати із групи іНЗКТГ-2 зменшують ризик кардіоваскулярної, загальної смерті та госпіталізації з приводу СН, у тому числі в пацієнтів без ЦД. Позитивний кардіопротекторний вплив іНЗКТГ-2 при ІМ реалізується через зменшення перед- та післянавантаження на серцевий м'яз, зменшення

утворення кетонів та окислення жирних кислот, зменшення в потребі міокарду в кисні, стимуляцію потенційно антиоксидантних механізмів тощо.

5. Д.мед.н., професор Василюк Сергій Михайлович.

Запитання: 1. Які ефекти спостерігаються при застосуванні триметазидину у хворих на у хворих на ГКС з супутнім ЦД 2 типу?

Здобувач: При застосуванні триметазидину відбувається зниження процесів окислення жирних кислот, поліпшується рН та профілакується іонний дисбаланс, який часто зустрічається при ішемії міокарда, відбувається більш виразне зменшення рівнів СРП та натрій-уретичного пептиду, швидше відновлюються нормальні показники вуглеводного та ліпідного обміну. При цьому відсутній негативний вплив на показники центральної гемодинаміки, що є вагомим фактором в лікуванні пацієнтів.

Запитання: 2. Яка була фракція викиду при СН в обстежених пацієнтів?

Здобувач: Фракція викиду при СН в обстежених пацієнтів була знижена. На момент госпіталізації всі пацієнти мали ГСН від I до III класу за Killip. Пацієнти з ГСН IV класу за Killip не були включені до дослідження.

Запитання: 3. Чи спостерігалось збільшення частоти побічних ефектів при застосуванні комбінації емплагліфлозину та триметазидину в лікуванні пацієнтів?

Здобувач: Наприкінці 3-го місяця спостереження не відмічалася різниця в частоті розвитку побічних явищ в групах додаткового призначення емплагліфлозину чи його поєднання з триметазидином, порівняно з групою, що отримувала лікування відповідно настановам.

6. Д.мед.н., професор Нестерак Роксолана Вікторівна (рецензент).

Запитання: 1. Чи були серед обстеженої Вами когорти хворих випадки інфаркту міокарда 2 типу (відповідно до класифікаційних критеріїв Європейського кардіологічного товариства «Четверте універсальне визначення інфаркту міокарда»)?

Здобувач: Дякую, вельмишановна Роксолано Вікторівно, за запитання. До нашого дослідження були залучені хворі на ІМ 1 типу відповідно до критеріїв Четвертого універсального визначення інфаркту міокарда.

Запитання: 2. Чи досліджувалося прогностичне значення триацилгліцерол-глюкозного індексу в когорті пацієнтів без цукрового діабету?

Здобувач: Дякую, вельмишановна Роксолано Вікторівно, за запитання. Нещодавно проведене в КНР когортне дослідження (понад 6 тис пацієнтів, 5 років спостереження) показало, що ТГІ може розглядатися як вагомий предиктор не тільки інсулінорезистентності, а й – ризику головних небажаних серцево-судинних подій (ІМ, СН, СС-смерті).

Запитання: 3. Чи можливе використання інгібіторів НЗКТГ2 при ЦД 1 типу?

Здобувач: Дякую, вельмишановна Роксолано Вікторівно, за запитання. На нинішній день застосування інгібіторів НЗКТГ 2 типу показане при ЦД 2 типу; СН, незалежно від її фенотипу та наявності/відсутності ЦД 2 типу; окремі молекули цієї групи показані для лікування ХХН. Існують дані невеликих досліджень щодо безпеки та ефективності іНЗКТГ2 при ЦД 2 типу в додаток до інсулінотерапії для поліпшення глікемічного контролю та зменшення ваги. Іпрагліфлозин (не зареєстрований в Україні та країнах ЄС) дозволений для використання в окремих країнах Азії в додаток до інсулінотерапії при ЦД 1 типу.

7. Д.мед.н., професор Дідушко Оксана Миколаївна.

Запитання: 1. Чим пояснити достовірно кращий вплив триметазидина на зниження рівня ХС ЛПНЩ?

Здобувач: Дякую за запитання, вельмишановна Оксана Миколаївна. Триметазидин здатний нейтралізувати вільні радикали кисню, що призводить до зниження утворення окислених ЛПНЩ, відповідно знижує акумуляцію ХС в макрофагах, гальмує утворення піністих клітин, знижує рівень активності запальних процесів.

Також можна припустити, що триметазидин окрім мітохондріальної 3-кетоацил-КООА-тиолази інгібує ацетоацетіл-КООА-теолазу мевалонового шляху синтеза ХС, що і обмежує біосинтез останнього.

Запитання: 2. Чи виникали побічні дії у хворих внаслідок призначення комбінації препаратів емплагліфлозину та триметазидина?

Здобувач: Спостерігалися наступні явища, які не відрізнялися за частотою у хворих, що отримували стандартну терапію: гіпотензія (11%), кетоацидоз (2%), підвищення трансаміназ (3%), інфекція сечовивідної системи (9%). Але наприкінці 3-го місяця спостереження не відмічалася різниця в частоті розвитку побічних явищ в групах додаткового призначення емплагліфлозину чи його поєднання з триметазидином, порівняно з групою, що отримувала лікування відповідно настановам, що є свідченням безпеки досліджуваних терапевтичних стратегій.

Запитання: 3. Чому обрана для дослідження комбінація емплагліфлозину та триметазидина, та їх дозування?

Здобувач: Систематизований огляд та мета-аналіз зв'язків ЦД 2 типу та смертності після перенесеного ІМ показав високий рівень смерті в віддаленому періоді (більше 1 року) у хворих на ЦД, незалежно від фенотипу ІМ, сучасного оптимального лікування. Хворі на ГКС та супутній ЦД 2 типу мають значно гірший короткотерміновий та віддалений прогноз, вищу внутрішньошпитальну смертність. Тож, вагоме соціально-економічне та медичне значення перебігу ГКС на тлі ЦД 2 типу як однієї з визначальних причин інвалідизації та смертності стало підґрунтям для ретельного вивчення та розробки сучасних диференційованих підходів до медикаментозного лікування, які мають за мету поліпшення якості та подовження тривалості життя хворих.

Інгібітори натрій-залежного ко-транспортру глюкози 2 типу є препаратами І лінії в лікуванні ЦД 2 типу, він використовується в лікуванні хворих з ХСН без ЦД 2 типу. Окрім позитивного впливу на показники

вуглеводного обміну, більшість препаратів зменшують ризик кардіоваскулярної, загальної смерті. Але на сьогодні існує невелика кількість досліджень щодо ефективності даного класу ліків при ГКС.

Триметазидин – це препарат, що ухвалений численними національними та міжнародними настановами в лікуванні стабільного ХКС. Але дослідження ефективності та безпеки згаданого препарату в хворих на ГКС також невелика.

Саме тому була поставлена мета на обрані препаратами для оптимізації фармакотерапії хворих на ГКС та ЦД 2 типу, та визначення додаткових ефектів, що впливають на ремодуляцію міокарду пацієнтів.

На всі запитання здобувачка дала вичерпні відповіді.

1. Виконання освітньо-наукової програми.

Здобувачем Бондарєвою Оленою Олександрівною повністю виконано індивідуальний навчальний план відповідно до акредитованої освітньо-наукової програми «Медицина» Івано-Франківського національного медичного університету.

Аспірант Бондарєва Олена Олександрівна здобула глибинні знання в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» (напрямок «Кардіологія»); оволоділа загальнонауковими (філософськими) компетентностями, спрямованими на формування системного наукового світогляду, професійної етики та загально-культурного кругозору; набула універсальних навичок дослідника, зокрема, усної та письмової презентації результатів власного наукового дослідження українською мовою, застосування сучасних інформаційних технологій у науковій діяльності, організації та проведення навчальних занять, управління науковими проектами та складання пропозицій щодо фінансування наукових досліджень, реєстрації прав інтелектуальної власності; здобув мовні компетентності, достатні для представлення та обговорення результатів своєї наукової роботи іноземною мовою (англійською) в усній та письмовій формі, а також для повного розуміння іншомовних наукових текстів з відповідної спеціальності.

2. Виконання індивідуального плану наукової роботи (наукова складова акредитованої освітньо-наукової програми).

Індивідуальний план наукової роботи аспірантки Бондарєвої Олени Олександрівни був затверджений рішенням Вченої ради Івано-Франківського національного медичного університету від 24.12.2019 року (протокол № 17). Науковий керівник, доктор медичних наук, професор Федоров Сергій Валерійович, завідувач кафедри терапії, сімейної та екстреної медицини ПО Івано-Франківського національного медичного університету. Термін виконання роботи: 2019-2023 роки.

Усі розділи індивідуального плану наукової роботи аспіранта Бондарєвої Олени Олександрівни виконано своєчасно в установлені терміни, що підтверджено результатами проміжної та підсумкової атестації.

Дослідження (клінічні, лабораторні, експериментальні) проведені своєчасно і в повному обсязі із застосуванням сучасних та інформативних методів.

3. Актуальність дисертації.

Ішемічна хвороба серця (ІХС) займає провідну позицію в структурі причин смертності, левову частку при цьому складає гострий коронарний синдром (ГКС). Враховуючи результати дослідження ARIC study, фахівці Американської серцевої асоціації прийшли до висновку, що кожні 40 секунд у США трапляється інфаркт міокарда (ІМ). У середньому, щорічно 650-750 тис. дорослих американців хворіють на первинний ІМ; близько 300 тис. – на повторний. Причому, в 21% випадків мають місце безбольові форми хвороби, особливо за умови наявності супутнього цукрового діабету (ЦД).

Нині ЦД 2 типу визнаний експертами ВООЗ як головна неінфекційна пандемія. За даними International Diabetic Federation, 537 млн дорослих осіб (віком 20 – 79 років) хворіють на ЦД. Загалом, кожний десятий дорослий має діабет. Прогнозується зростання даного захворювання до 783 млн випадків у 2045 році. Поширення ЦД вище в країнах низької та проміжної економіки: близько трьох із чотирьох хворих – мешканці саме цих країн. Щорічно близько

6,7 млн смертей трапляється внаслідок даної недуги.

ЦД є одним із головних модифікованих чинників ризику атеросклеротичних ССЗ, а також – ГКС та пов'язаної з ним серцевої недостатності (СН).

Слід зауважити, що ліки, які опосередковано через численні механізми покращують енергетичне забезпечення міокарда (наприклад, триметазидин – інгібітор окислення вільних жирних кислот) мають об'єктивні підстави для наступного вивчення. Ухвалений європейськими та рядом національних настанов триметазидин використовується як антиангінальний лік другої лінії в хворих на хронічні коронарні синдроми. Дослідження ефективності та безпеки згаданого препарату в хворих на ГКС охоплюють незначну кількість пацієнтів та носять суперечливий характер.

Тож, вагоме соціально-економічне та медичне значення перебігу ГКС на тлі ЦД 2 типу як однієї з визначальних причин інвалідизації та смертності є підґрунтям ретельного вивчення новітніх клініко-патогенетичних аспектів їхнього формування та розвитку, а також розробки сучасних диференційованих підходів до медикаментозного лікування, які мають за мету покращення якості та збільшення тривалості життя хворих.

4. Тема дисертації затверджена Вченою Радою Івано-Франківського національного медичного університету як «Клініко-патогенетичні особливості перебігу гострого коронарного синдрому на тлі цукрового діабету 2 типу: оптимізація прогнозмодифікуючої терапії» (протокол № 17 від 24.12.2019 р.).

5. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційне дослідження аспіранта є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри терапії, сімейної та екстреної медицини післядипломної освіти Івано-Франківського національного медичного університету «Структурні та функціональні зміни внутрішніх органів при хронічних неінфекційних захворюваннях: можливості медикаментозної корекції» (номер державної реєстрації 0121U108893), в якому дисертантка є

виконавицею фрагменту роботи «Поліпшення ефективності лікування хворих на гострий коронарний синдрому та супутній цукровий діабет 2 типу».

6. Наукові положення, розроблені особисто здобувачем, та їх новизна.

Здобувачем обраний напрямок наукового пошуку, сформульовано мету та завдання, розроблений дизайн дослідження, проведено набір хворих, написано всі розділи дисертації, сформовано висновки та практичні рекомендації. У процесі написання дисертації було оптимізовано фармакологічну терапію з використанням інгібіторів натрій-залежного ко-транспортера глюкози 2 типу та триметазидину з урахуванням клініко-патогенетичних особливостей формування гострого коронарного синдрому в хворих на цукровий діабет 2 типу.

Запропонований спосіб прогнозування перебігу ГКС на тлі ЦД 2 типу шляхом використання триацилгліцерол-глюкозного індексу.

Із метою оцінки виразності запального синдрому в хворих на гострий коронарний синдром, який виник на тлі цукрового діабету 2 типу, рекомендовано використовувати лейкоцитарні індекси: індекс співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів (ІСНЛ) та індекс співвідношення нейтрофілів до мононуклеарів (ІСН/ЛМ).

Удосконалено та доповнено спосіб лікування хворих на ГКС із супутнім ЦД 2 типу з використанням у додаток до базової терапії емпагліфлозину в дозі 10 мг на добу та триметазидину в дозі по 35 мг двічі на добу.

7. Нові науково обґрунтовані теоретичні та / або експериментальні результати проведених здобувачем досліджень, що мають істотне значення для певної галузі знань та підтверджуються документами, які засвідчують проведення таких досліджень.

Аспірантом Бондаревою О.О. у комплексі проведення загальних клінічних, лабораторних, інструментальних методів досліджень та статистичного аналізу отримано цілком обґрунтовані результати вирішення наукового завдання щодо оптимізації прогноз-модифікуючого

медикаментозного лікування хворих на гострий коронарний синдром на тлі цукрового діабету 2 типу шляхом використання емпагліфлозину та триметазидину на підставі виявлення особливостей метаболічних порушень, формування та перебігу запалення низької інтенсивності, структурних та функціональних змін міокарда.

8. Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Наукові положення, висновки, рекомендації сформульовані в дисертації, отримані на достатньому клінічному матеріалі з використанням сучасних інформативних методів дослідження та детальній статистичній обробці матеріалу, що в цілому дозволило обґрунтувати ряд положень, які мають важливе теоретичне і практичне значення. Результати роботи відповідають запланованій меті та завданням дослідження. Робота виконана на сучасному науково-методичному рівні з застосуванням принципів доказової медицини. Достатня для статистичної обробки кількість клінічних спостережень дозволяє вважати отримані результати вірогідними.

9. Апробація результатів дисертації.

Основні положення дисертаційної роботи обговорювалися на 5-й міжнародній науково-практичній конференції «Scientific innovation in human life» (Манчестер, Велика Британія, 17-19 листопада 2021 року), міжнародній науково-практичній конференції «Медичні та фармацевтичні науки: аналіз сучасності та прогноз майбутнього» (Дніпро, 12-13 листопада 2021 року), міжнародній науково-практичній конференції «Нові досягнення у галузі медичних та фармацевтичних наук» (Одеса, 19-20 листопада 2021 року), міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні тенденції в медичних та фармацевтичних науках» (Київ, 3-4 грудня 2021 року), міжнародній науково-практичній конференції «Проблеми та перспективи розвитку української науки» (Чернівці, 14 жовтня 2022 року).

10. Повнота опублікування результатів дисертації, кількість наукових публікацій та конкретний особистий внесок здобувача до всіх

наукових публікацій, опублікованих зі співавторами та зарахованих за темою дисертації.

За матеріалами дисертації опубліковані 4 статті у фахових наукових вітчизняних та іноземних виданнях (із них – 3 статті у вітчизняних виданнях, 1 стаття – у науково-метричних виданнях країн Європейського союзу), та 5 тез доповідей на науково-практичних конференціях.

(Список публікацій, Додаток 1).

11. Особистий внесок здобувача в одержання наукових результатів, що виносяться на захист.

Аспірантом Бондарєвою Оленою Олександрівною обраний напрямок наукового дослідження, сформульовані мета та завдання, розроблений дизайн дослідження, проведений набір хворих та сформовані групи дослідження. Здобувачкою особисто здійснювалося спостереження за хворими в динаміці, систематизовані результати досліджень, проведений аналіз, узагальнення й статистична обробка отриманих результатів. Дисертанткою самостійно написані розділи дисертації, сформульовані висновки й практичні рекомендації. За результатами роботи підготовлені до публікації наукові статті й тези; отримані результати та рекомендації впроваджені в практику.

12. Заключення Комісії з питань етики.

Комісія з питань етики, щодо дотримання етичних принципів при виконанні дисертаційного дослідження Бондарєвої Олени Олександрівни «Клініко-патогенетичні особливості перебігу гострого коронарного синдрому на тлі цукрового діабету 2 типу: оптимізація прогнозмодифікуючої терапії» (протокол № 130/22 від 23.11.2022 р.).

13. Характеристика первинної документації. Комісія з перевірки первинної документації НДР і дисертаційних робіт при Івано-Франківському національному медичному університеті, що створена наказом ректора ІФНМУ (наказ № 557-д від 14.09.2012 року) у складі голови – д.мед.н., професора Л. Є. Ковальчук, членів комісії – д.мед.н., професора М. І. Мізюка та к.мед.н., доцента В. Г. Чмута, провела перевірку первинної документації дисертації

Бондаревої О. О. і дійшла висновку, що представлені документи достовірні та повністю відповідають сутності виконаної дисертаційної роботи та вимогам до неї (протокол № 12 від 19.12.2022 року).

14. Перевірка дисертаційної роботи на наявність академічного плагіату.

Згідно з експертним висновком про перевірку на наявність академічного плагіату, затвердженого проректором з наукової роботи Івано-Франківського національного медичного університету професором Вакалюком І. П. 12.09.2022 р., унікальність дисертаційної роботи станом на 15.12.2022 року становить 91 % і відповідно до п. 8 «Положення про запобігання та виявлення академічного плагіату в університеті» робота допускається до захисту.

15. Оцінка змісту, мови та стилю дисертації.

Матеріали дисертації вкладено послідовно у формально-логічний спосіб з дотриманням науково стилю викладання.

Дисертація викладена українською мовою на 219 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, огляду літературних джерел, розділу, в якому відображені матеріали та методи дослідження, а також клінічна характеристика хворих, двох розділів власних досліджень, розділу аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, додатків. Обсяг основного тексту дисертації складає 147 сторінок друкованого тексту. Роботу проілюстровано 21 рисунками та 32 таблицями. Список використаних джерел містить 262 найменування, із яких 16 кирилицею та 246 латиницею.

Анотація двома мовами включає: мету дослідження, актуальність роботи, завдання наукового дослідження, характеристику змісту роботи, отримані результати та висновки.

Вступ дисертації відображає актуальність досліджуваної проблеми, сформульована мета і завдання дослідження, відображена загальна характеристика роботи.

У розділі дисертації «Огляд літератури» представлено сучасні дані вітчизняної та зарубіжної літератури з проблеми «Гострий коронарний синдром, інфаркт міокарда, супутній цукровий діабет 2 типу».

Другий розділ дисертації – «Матеріали та методи досліджень» описує дизайн клінічного дослідження, методи загальних клінічних, лабораторних, інструментальних та статистичного аналізу, включаючи повний опис проведених методик визначення досліджуваних показників.

У третьому та четвертому розділах автором проведений ретроспективний та проспективний аналіз клінічних та патогенетичних особливостей перебігу гострого коронарного синдрому на тлі цукрового діабету 2 типу та проаналізовано ефективність емпагліфозину та триметазидину в хворих на гострий коронарний синдром та супутній цукровий діабет 2 типу. Розділи написані в чіткій, логічній послідовності, достатньо ілюстрований табличним і наглядним матеріалом.

У розділі «Аналіз та узагальнення отриманих результатів дослідження» було проведено аналіз отриманих результатів досліджень, узагальнено результати виконаних клінічних та інструментальних досліджень і запропоновано нове вирішення наукових задач.

16. Новизна дослідження та одержаних результатів.

Доповнені знання про перебіг ГКС на тлі ЦД 2 типу, що характеризується високою ймовірністю дебюту без типового больового синдрому ($\phi=+0,25$); більшою частотою виявлення багатосудинного пошкодження (у 3,86 раза), розвитком важчого класу ГСН за Killip ($\phi=+0,27$), вищим ризиком небажаних серцево-судинних подій за шкалою GRACE (на 18,8%); виразними порушеннями вуглеводного та ліпідного обмінів, видільної функції нирок; частою ідентифікацією супутньої хронічної хвороби нирок (у 3,47 раза); нижчою якістю життя (у 1,34 раза).

Встановлено, що супутній цукровий діабет 2 типу в хворих на гострий коронарний синдром характеризується більш виразними проявами хронічного низькоінтенсивного запального процесу, що проявляється, порівняно з

хворими без діабету, вищою кількістю в крові лейкоцитів (у 1,25 раза) за рахунок нейтрофілів (у 1,32 раза); зростанням ряду лейкоцитарних індексів: ІСНЛ (у 1,37 раза), ІСН/ЛМ (у 1,39 раза); підвищеним вмістом високочутливого С-реактивного протеїну (у 1,23 раза) та матричної металопротеїнази-9 (у 1,32 раза).

Доповненні знання про провідну роль системи макрофагів у розвитку низькоінтенсивного запалення в атерогенезі; показано, що моноцити/макрофаги в хворих на гострий коронарний синдром за умови наявності супутнього цукрового діабету перебувають у стані хронічної активації, проявами якої є дисбаланс продукції цитокінів в умовах *in vitro* у бік збільшення секреції прозапальних молекул – інтерлейкіну-1 β (у 1,5 раза) та фактору некрозу пухлин - α (у 1,4 раза), на тлі зниження продукції протизапального інтерлейкіну-10.

Уперше показана залежність між ризиком багатосудинного пошкодження вінцевих артерій у хворих на ГКС на фоні ЦД 2 типу та вмістом у крові холестерин ліпопротеїдів низької густини ($\varphi=+0,35$), загальним числом лейкоцитів ($\varphi=+0,34$), рівнем NTproBNP ($\varphi=+0,27$), показником триацилгліцерол-глюкозного індексу ($\varphi=+0,39$).

Відмічено, що супутній цукровий діабет 2 типу обумовлює структурно-функціональні особливості ремоделювання міокарда при гострому коронарному синдромі, які проявляються вищими значеннями кінцевого діастолічного розміру (у 1,1 раза) та кінцевого систолічного розміру (у 1,13 раза), нижчою фракцією викиду лівого шлуночка (у 1,14 раза) за даними трансторакальної ЕхоКГ; вищим вмістом у крові тропоніну I (у 1,16 раза), NTproBNP (у 1,14 раза).

Уперше встановлена залежність між рівнями галектину-3 у крові хворих на ГКС із ЦД 2 типу та числом лейкоцитів, рівнями hsCRP, NT-proBNP, креатиніну, глюкози, глікозильованого гемоглобіну та ступенем виразності пошкодження вінцевого русла за шкалою Gensini.

Доведено, що додаткове призначення емпагліфлозину до фармакологічної терапії, відповідної настановам, хворих на гострий коронарний синдром на тлі цукрового діабету 2 типу призводить до швидшої редукції проявів загальної слабкості; зниження рівнів у крові HbA1c, hs-CRP, ММП-9, NT-proBNP; поліпшення структурних параметрів серця за даними ЕхоКГ: зменшення діаметру лівого передсердя, кінцевого систолічного та кінцево діастолічного розмірів, індексу маси міокарда лівого шлуночка.

Показано, що поєднана фармакологічна терапія з використанням емпагліфлозину та триметазидину в хворих на гострий коронарний синдром на тлі цукрового діабету 2 типу обумовлює виразнішу редукцію больового синдрому, зменшення потреби в короткодійних нітратах; потенціює зниження рівнів у крові холестерин ліпопротеїдів низької густини; поліпшує якість життя пацієнтів; зменшує прояви запального синдрому (зниження числа лейкоцитів, головним чином – за рахунок нейтрофілів, та окремих лейкоцитарних індексів - ІСНЛ, ІСН/ЛМ та явищ фіброзу (зменшення вмісту в крові галектину-3).

17. Практичне значення роботи.

Запропонований спосіб прогнозування перебігу ГКС на тлі ЦД 2 типу шляхом використання триацилгліцерол-глюкозного індексу.

Із метою оцінки виразності запального синдрому в хворих на гострий коронарний синдром, який виник на тлі цукрового діабету 2 типу, рекомендовано використовувати лейкоцитарні індекси: індекс співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів та індекс співвідношення нейтрофілів до мононуклеарів.

Удосконалено та доповнено спосіб лікування хворих на ГКС та супутній ЦД 2 типу з використанням у додаток до базової терапії емпагліфлозину (у дозі 10 мг на добу) та триметазидину (у дозі по 35 мг двічі на добу).

18. Впровадження результатів дослідження в практику.

Основні положення і висновки дисертаційного дослідження впроваджені в клінічну практику Національного інституту серцево-судинної

хірургії АМН України ім. М.М. Амосова (затв. 31.10.2022), комунального неприбуткового підприємства «Івано-Франківський обласний клінічний кардіологічний центр Івано-Франківської обласної ради» (затв. 31.10.2022), комунального неприбуткового підприємства «Івано-Франківська центральна міська клінічна лікарня Івано-Франківської міської ради» (затв. 31.10.2022), кардіологічного відділення комунального неприбуткового підприємства «Коломийська центральна районна лікарня» (затв. 28.10.2022).

Теоретичні положення та практичні рекомендації включені до навчального процесу на кафедрах внутрішньої медицини №1, клінічної імунології та алергології ім. академіка Є.М. Нейка (затв. 04.10.2022); терапії, сімейної та екстреної медицини післядипломної освіти (затв. 03.10.2022); пропедевтики внутрішньої медицини ім. проф. М.М. Бережницького Івано-Франківського національного медичного університету (затв. 19.09.2022); кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Буковинського державного медичного університету (затв. 06.10.2022); кафедри терапевтичних дисциплін та сімейної медицини факультету післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету (затв. 01.11.2022), кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №2 (затв. 05.10.2022), кафедри внутрішньої медицини №3 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (затв. 03.10.2022).

19. Відповідність змісту дисертації вимогам, що пред'являються на здобуття ступеня доктора філософії.

Наукова праця Бондарєвої Олени Олександрівни «Клініко-патогенетичні особливості перебігу гострого коронарного синдрому на тлі цукрового діабету 2 типу: оптимізація прогностомодифікуючої терапії» є завершеною науково-дослідною працею та вирішує важливе наукове завдання – клініко-патогенетичне обґрунтування та нове вирішення актуальної проблеми внутрішньої медицини – оптимізація прогност-модифікуючого медикаментозного лікування хворих на гострий коронарний синдром на тлі цукрового діабету 2 типу шляхом використання емпагліфлозину та

триметазидину на підставі виявлення особливостей метаболічних порушень, формування та перебігу запалення низької інтенсивності, структурних та функціональних змін міокарда, що має суттєве значення для медичної науки.

Висновок

Дана дисертаційна робота повністю відповідає вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44 та Вимогам до оформлення дисертації, затвердженими наказом МОН України від 12.01.2017 № 40 і може бути рекомендована до офіційного захисту в разовій спеціалізованій вченій раді.

Засідання рекомендує Бондаревій О.О. звернутися до Вченої ради Івано-Франківського національного медичного університету з письмовою заявою про утворення разової ради.

Голосували «За» – 20 із 20 присутніх.

**Голова засідання
проректор із наукової роботи
Івано-Франківського національного
медичного університету,
доктор медичних наук, професор**



Ігор ВАКАЛЮК

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Бондарєва ОО, Федоров СВ (2021) Маркери активації моноцитів у хворих на гострий коронарний синдром та цукровий діабет 2 типу. Вісник проблем біології і медицини 4(162):99-102 DOI 10.29254/2077-4214-2021-4-162-99-102 *(Здобувач здійснила огляд літератури, підбір та клінічне обстеження хворих та підготувала статтю до друку. Співавтор проф. Федоров С.В. надавав консультативну допомогу)*

2. Bondareva O (2021) The plasma levels of matrix metalloproteinase-9 in patients with acute myocardial infarction and 2 type diabetes. Polish Journal of Science 45(1):27-29

3. Bondareva OO, Fedorov SV (2021-2022) Markers of low-grade inflammation in patients with acute coronary syndrome and 2 type diabetes mellitus. Прикарпатський вісник наукового товариства імені Шевченка Пульс 16-17(61-62):110-118 [https://doi.org/10.21802/2304-7437-2021-2022-16-17\(61-62\)-110-118](https://doi.org/10.21802/2304-7437-2021-2022-16-17(61-62)-110-118) *(Здобувач здійснила огляд літератури, підбір та клінічне обстеження хворих та підготувала статтю до друку. Співавтор проф. Федоров С.В. надавав консультативну допомогу)*

4. Бондарєва ОО (2022) Динаміка рівнів галектину-3 у хворих на гострі коронарні синдроми та цукровий діабет під впливом емпагліфозину та триметазидину. Art of Medicine 3(23):18-21 DOI: 10.21802/artm.2022.3.23.18

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Bondareva O, Fedorov S (2021) C-reactive protein as marker of low-grade inflammation in patients with acute coronary syndrome and 2 type diabetes mellitus. Proceedings of V International Scientific and Practical Conference "Scientific innovation in human life", Manchester, UK, 17-19 November 2021 *(Здобувач здійснила огляд літератури, підбір та клінічне обстеження хворих)*

та підготувала тези до друку. Співавтор проф. Федоров С.В. надавав консультативну допомогу)

2. Fedorov SV, Bondareva OO (2021) The matrix degradation markers in patients with acute coronary syndrome and 2 type diabetes mellitus. Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції «Медичні та фармацевтичні науки: аналіз сучасності та прогноз майбутнього», Дніпро, 12-13 листопада 2021 (Здобувач здійснила огляд літератури, підбір та клінічне обстеження хворих та підготувала тези до друку. Співавтор проф. Федоров С.В. надавав консультативну допомогу)

3. Bondareva OO, Fedorov SV (2021) The leucocytes count and leucocytes indices in patients with acute coronary syndrome and concomitant 2 type diabetes mellitus. Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції «Нові досягнення у галузі медичних та фармацевтичних наук», Одеса, 19-20 листопада 2021 (Здобувач провела огляд літератури, підбір та клінічне обстеження хворих та підготувала тези до друку. Співавтор проф. Федоров С.В. надавав консультативну допомогу)

4. Бондарєва ОО, Федоров СВ (2021) Активация моноцитів/макрофагів у хворих на гострий коронарний синдром та супутній цукровий діабет 2 типу. Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції «Сучасні тенденції в медичних та фармацевтичних науках», Київ, 3-4 грудня 2021 (Здобувач здійснила огляд літератури, провела підбір та клінічне обстеження хворих та підготувала тези до друку. Співавтор проф. Федоров С.В. надавав консультативну допомогу)

5. Бондарєва ОО (2022) Ефективність емпагліфлозину в хворих на гострий коронарний синдром та цукровий діабет. Збірник тез доповідей ХСІХ Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції «Проблеми та перспективи розвитку української науки», Чернівці, 14 жовтня 2022.